



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86041 (13) C2

(51) МПК

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

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

(54) СУЛЬФОКСІМІНЗАМІЩЕНІ ПІРИМІДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ CDK ТА/АБО VEGF, ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) а200605171

(22) 12.10.2004

(24) 25.03.2009

(86) РСТ/ЕР2004/011661, 12.10.2004

(31) 103 49 423.5

(32) 16.10.2003

(33) DE

(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

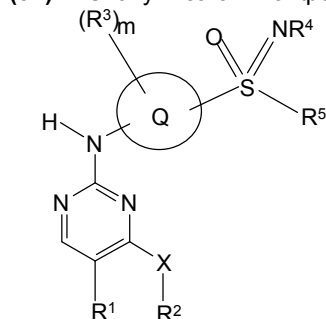
(72) ЛЮКІНГ УЛЬРІХ, КРЮГЕР МАРТІН, ЯУТЕЛАТ  
РОЛЬФ, ЗІМАЙСТЕР ГЕРХАРД

(73) ШЕРІНГ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

(56) WO 03076437 A

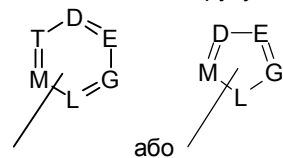
WO 02096888 A

(57) 1. Сполуки загальної формули (I)



(I),

в якій Q означає групу



або

D, E, G, L, M та T, у кожному випадку незалежно  
один від одного, означають  
вуглець, кисень, азот або сірку,R<sup>1</sup> означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, CN,  
нітро або групу -COR<sup>8</sup> або -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл,R<sup>2</sup> означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-  
алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил  
або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в  
одному або більше місцях, однаково або по-  
різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аміно,  
ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-  
циклоалкілом, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканоліом, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-алкілOAc, карбокси, арилом, гетероарилом, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарилом, феніл-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> або групою -R<sup>6</sup> або -  
NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, при цьому феніл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил,  
гетероарил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил та -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарил  
самі по собі необов'язково можуть бути заміщени-  
ми в одному або більше місцях, однаково або по-  
різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкокси або групою -CF<sub>3</sub> або -OCF<sub>3</sub>, а кільця C<sub>3</sub>-  
C<sub>10</sub>-циклоалкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілу необов'язково  
можуть бути перервані одним або більше атомами  
азоту, кисню та/або сірки, та/або можуть бути пе-  
рервані однією або більше групами -C(O) у кільці,  
та/або необов'язково один або більше можливих  
подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,  
X означає кисень, сірку або групу -NH- або -N(C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>-алкіл)-,  
або

X та R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне  
кільце, що необов'язково може містити один або  
більше гетероатомів і необов'язково може бути  
заміщеним в одному або більше місцях, однаково  
або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкокси, галогеном або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
R<sup>3</sup> означає гідрокси, галоген, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> або групу -  
NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-алкокси, що є необов'язково заміщеним в од-  
ному або більше місцях, однаково або по-різному,  
галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою -  
NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

m означає 0-4,

R<sup>4</sup> означає водень або групу -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, триме-  
тилсиланіл (TMS), трет-бутилдиметилсиланіл  
(TBDMS), трет-бутилдифенілсиланіл (TBDPS),  
триетилсиланіл (TES) або -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, або означає C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язко-  
во заміщеним в одному або більше місцях, одна-  
ково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіліом, ціано, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-  
циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом  
або групою -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> або -  
NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

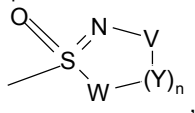
(13) C2

(11) 86041

(19) UA

$R^5$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом, галогеном або групою  $-NR^9R^{10}$ , або

$R^4$  та  $R^5$  разом можуть утворювати  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце групи



в якій

$V$ ,  $W$  та  $Y$  у кожному випадку незалежно один від одного означають  $-CH_2-$ , що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкілом,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси або  $-NR^9R^{10}$ , де  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси також може бути заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $-NR^9R^{10}$  або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси, та/або може бути перерваний однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або необов'язково один або більше подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,

$R^6$  означає гетероарил або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, які необов'язково можуть містити один або більше гетероатомів і необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або галогеном,

$R^7$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або групою триметилсиланілу (TMS) або  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^8$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілітїо, бензокси або  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^9$  та  $R^{10}$  у кожному випадку незалежно один від одного, означають водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, гідрокси, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, дигідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл, гетероарил або групу  $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$ ,  $-CNHNH_2$  або  $-NR^9R^{10}$ , або

$R^9$  та  $R^{10}$  разом утворюють  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, що необов'язково може бути перерваним одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або може бути перерваним однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці, і

$n$  означає 1-6,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі.

2. Сполуки загальної формули (I) відповідно до пункту 1, в яких

$Q$  означає арил,

$R^1$  означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $CF_3$ ,  $CN$ , нітро або групу  $-COR^8$  або  $-O-C_1-C_6$ -алкіл,

$R^2$  означає водень або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, арил або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, аміно, ціано,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ -

циклоалкілом,  $-C_3-C_{10}$ -циклоалкілом,  $C_1$ - $C_6$ -гідроксіалкілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $-NHC_1-C_6$ -алкілом,  $-N(C_1-C_6-алкіл)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алканойлом,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-COR^8$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілОАс, карбокси, арилом, гетероарилом,  $-(CH_2)_n$ -арилом,  $-(CH_2)_n$ -гетероарилом, феніл- $(CH_2)_n-R^8$ ,  $-(CH_2)_nPO_3(R^8)_2$  або групою  $-R^6$  або  $-NR^9R^{10}$ , при цьому феніл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, арил, гетероарил,  $-(CH_2)_n$ -арил та  $-(CH_2)_n$ -гетероарил самі по собі необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або групою  $-CF_3$  або  $-OCF_3$ , а кільця  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілу та  $C_1$ - $C_{10}$ -алкілу необов'язково можуть бути перерваними одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або можуть бути перервані однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,  $X$  означає кисень, сірку або групу  $-NH-$  або  $-N(C_1-C_3-алкіл)-$ ,

або

$X$  та  $R^2$  разом утворюють  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів, і необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, галогеном або групою  $-NR^9R^{10}$ ,

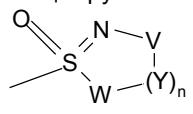
$R^3$  означає гідрокси, галоген,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  або групу  $-NR^9R^{10}$ , або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або групою  $-NR^9R^{10}$ ,

$m$  означає 0-4,

$R^4$  означає водень або групу  $-COR^8$ ,  $NO_2$ , триметилсиланіл (TMS), трет-бутилдиметилсиланіл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиланіл (TBDPS), триетилсиланіл (TES), або  $-SO_2R^7$ , або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілітїо, ціано,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом,  $C_1$ - $C_6$ -гідроксіалкілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом або групою  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-COR^8$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  або  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^5$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом, галогеном або групою  $-NR^9R^{10}$ , або

$R^4$  та  $R^5$  разом утворюють  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце групи



в якій

$V$ ,  $W$  та  $Y$  у кожному випадку незалежно один від одного означають  $-CH_2-$ , що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкілом,  $C_1$ - $C_{10}$ -

алкокси або  $-NR^9R^{10}$ , де  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси також можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $-NR^9R^{10}$  або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси, та/або може бути перерваний однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або

необов'язково один або більше подвійних зв'язків можуть міститися у кільці,

$R^6$  означає гетероарил або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, які необов'язково можуть містити один або більше гетероатомів, і необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або галогеном,

$R^7$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом або  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, або групою триметилсиланілу (TMS) або  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^8$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілію, бензокси або  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^9$  та  $R^{10}$  у кожному випадку незалежно один від одного означають водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, гідрокси, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, дигідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл, гетероарил, або групу  $-(CH_2)_n$ - $NH^9R^{10}$ ,  $-CNH^9R^{10}$  або  $-NR^9R^{10}$ ,

або  $R^9$  та  $R^{10}$  разом утворюють  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, що необов'язково може бути перерваним одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або може бути перерваним однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або необов'язково одним або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці, і

$n$  означає 1-6,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі.

3. Сполуки загальної формули (I) відповідно до пункту 1 або 2, в яких

$Q$  означає феніл,

$R^1$  означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $CF_3$ ,  $CN$ , нітро або групу  $-COR^8$ , або  $-O-C_1-C_6$ -алкіл,

$R^2$  означає водень або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, арил або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, аміно, ціано,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $-NH-(CH_2)_n$ - $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом,  $-C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом,  $C_1$ - $C_6$ -гідроксіалкілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $-NHC_1-C_6$ -алкілом,  $-N(C_1-C_6$ -алкіл) $_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алканіолом,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-COR^8$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілОАс, карбокси, арилом, гетероарилом,  $-(CH_2)_n$ -арилом,  $-(CH_2)_n$ -гетероарилом, феніл- $(CH_2)_n$ - $R^8$ ,  $-(CH_2)_n$ - $PO_3(R^8)_2$  або групою  $-R^6$  або  $-NR^9R^{10}$ , а феніл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, арил, гетероарил,  $-(CH_2)_n$ -арил та  $-(CH_2)_n$ -гетероарил самі по собі необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або групою  $-CF_3$  або  $-OCF_3$ , а кільця  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілу та  $C_1$ - $C_{10}$ -алкілу необов'язково можуть бути перервані одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або можуть бути перервані

однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,

$X$  означає кисень, сірку або групу  $-NH-$  або  $-N(C_1-C_3$ -алкіл)-, або

$X$  та  $R^2$  разом утворюють  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів, і необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, галогеном або групою  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^3$  означає гідрокси, галоген,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  або групу  $-NR^9R^{10}$ , або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або групою  $-NR^9R^{10}$ ,

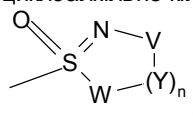
$m$  означає 0-2,

$R^4$  означає водень або групу  $-COR^8$ ,  $NO_2$ , триметилсиланіл (TMS), трет-бутилдиметилсиланіл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиланіл (TBDPS), триетилсиланіл (TES) або  $-SO_2R^7$ , або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілію, ціано,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом,  $C_1$ - $C_6$ -гідроксіалкілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілом,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом або групою  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-COR^8$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  або  $-NR^9R^{10}$ ,

$R^5$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкілом, галогеном або групою  $-NR^9R^{10}$ ,

або

$R^4$  та  $R^5$  разом можуть утворювати  $C_5$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце групи



в якій

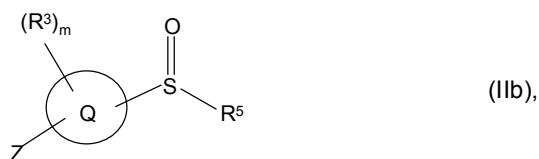
$V$ ,  $W$  та  $Y$  у кожному випадку незалежно один від одного, означають  $-CH_2-$ , що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкілом,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси або  $-NR^9R^{10}$ , де  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси також можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $-NR^9R^{10}$  або  $C_1$ - $C_{10}$ -алкокси, та/або може бути перерваний однією або більше групами  $-C(O)-$  у кільці, та/або

необов'язково один або більше подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,

$R^6$  означає гетероарил або  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкільне кільце, які необов'язково можуть містити один або більше гетероатомів і необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси або галогеном,

$R^7$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси,  $C_1$ - $C_6$ -





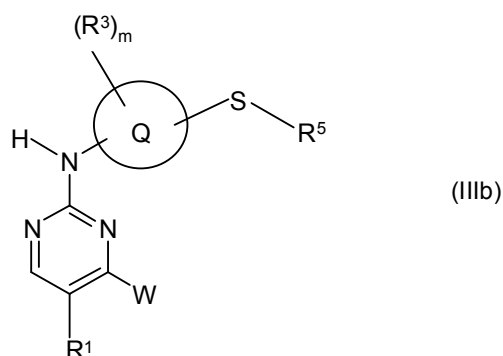
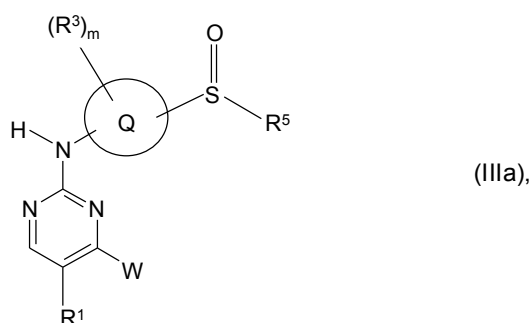
в яких Z означає  $-\text{NH}_2$  або  $\text{NO}_2$ , а  $m$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  та  $\text{R}^5$  мають значення, як зазначено в загальній формулі (I), а також їх ізомерів, діастереоізомерів, енантіомерів та/або солей як проміжних продуктів для одержання сполуки загальної формули (I).

8. Застосування сполуки загальної формули (IIa) або (IIb) відповідно до пункту 7, що характеризується тим, що  $m$  означає 0-2,

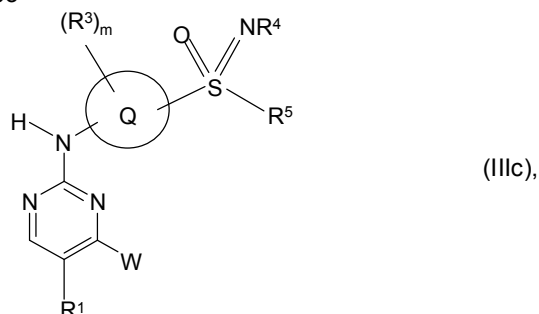
$\text{R}^3$  означає галоген або  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл, або  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях галогеном,  $\text{R}^4$  означає водень або групу  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{-R}^7$ ,  $-\text{CO-R}^8$  або  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл, де  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$  мають значення такі, як зазначено в загальній формулі (I), і

$\text{R}^5$  означає  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл або  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях галогеном або гідрокси.

9. Застосування сполук загальної формули (IIIa), (IIIb) або (IIIc),



або



в яких W означає галоген, гідрокси або  $\text{X-R}^2$ , а  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $m$  та X мають значення, як зазначено в загальній формулі (I), а також їх ізомерів, діастереоізомерів, енантіомерів та/або солей як проміжних сполук для одержання сполуки загальної формули (I).

10. Застосування сполуки загальної формули (IIIa), (IIIb) або (IIIc) відповідно до пункту 9, де

$\text{R}^1$  означає галоген,

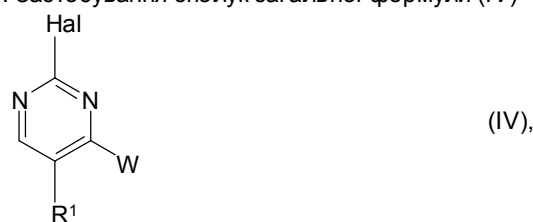
X означає  $-\text{NH}-$ ,

$\text{R}^2$  означає  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях гідрокси,

$m$  означає 0, і

$\text{R}^5$  означає  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл.

11. Застосування сполук загальної формули (IV)



в якій

Hal означає галоген, Y означає галоген, гідрокси або  $\text{X-R}^2$ , а  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  та X мають значення, як зазначено в загальній формулі (I), а також їх ізомерів, діастереоізомерів, енантіомерів та/або солей як проміжних сполук для одержання сполуки загальної формули (I).

12. Застосування сполуки загальної формули (IV) відповідно до пункту 11, в якій

X означає кисень, сірку або  $-\text{NH}-$ ,

$\text{R}^1$  означає галоген,

$\text{R}^2$  означає  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкіл або  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкініл, що є необов'язково заміщеним гідрокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси або групою  $-\text{CO-R}^8$ , де  $\text{R}^8$  має значення таке, як зазначено в загальній формулі (I).

13. Застосування сполук загальної формули I, відповідно до пунктів 1-6, для одержання фармацевтичного агента для лікування раку, ангіофіброми, артриту, очних хвороб, аутоімунних захворювань, алопеції або мукозиту, індукованих хіміотерапевтичним агентом, хвороби Крона, ендометріозу, фіброзних захворювань, гемангіоми, серцево-судинних захворювань, інфекційних хвороб, нефрологічних захворювань, хронічних і гострих нейродегенеративних захворювань, а також пошкоджень нервової тканини, вірусних інфекцій, для інгібування реоклюзії судин після лікування за допомогою балонного катетера, у випадку судинних протезів або після використання механічних пристроїв для підтримання судин відкритими, таких як, наприклад, стенти, як імуносупресивних агентів, для підтримки загоєння ран при відсутності утворення рубців, при старечому кератозі або контактному дерматиті

14. Застосування відповідно до пункту 13, в якому рак визначається як солідні пухлини, пухлини або метастатичний ріст, саркома Капоші, хвороба Ходжкіна та лейкоз;

артрит визначається як ревматоїдний артрит; очні захворювання визначаються як діабетична ретинопатія та неоваскулярна глаукома;

аутоімунні захворювання визначаються як псоріаз, алопеція та розсіяний склероз;  
 фіброзні захворювання визначаються як цироз печінки, проліферативні захворювання мезангіальних клітин та артеріосклероз;  
 інфекційні захворювання визначаються як захворювання, викликані одноклітинними паразитами;  
 серцево-судинні захворювання визначаються як стенози, такі як, наприклад, рестенози, індуковані стентом, артеріосклерози та рестенози;  
 нефрологічні захворювання визначаються як гломерулонефрит, діабетична нефропатія, злоякісний нефросклероз, тромботичний мікроангіопатичний синдром, відторгнення трансплантата та гломерулопатія;

хронічні нейродегенеративні захворювання визначаються як хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Паркінсона, деменція, асоційована зі СНІДом, або хвороба Альцгеймера;

гострі нейродегенеративні захворювання визначаються як ішемія мозку та нейротравми;

вірусні інфекції визначаються як цитомегаловірусні інфекції, герпес, гепатит В або С, ВІЛ захворювання.

15. Фармацевтичний агент, який містить принаймні одну сполуку відповідно до одного з пунктів 1-6.

16. Фармацевтичний агент відповідно до пункту 15 для лікування раку, ангіофіброми, артриту, очних хвороб, аутоімунних захворювань, алопеції або мукозиту, індукованих хіміотерапевтичних агентом, хвороби Крона, ендометріозу, фіброзних захворювань, гемангіоми, серцево-судинних захворювань, інфекційних хвороб, нефрологічних захворювань, хронічних та гострих нейродегенеративних захворювань, а також пошкоджень нервової тканини, вірусних інфекцій, для інгібування реоклюзії судин після лікування за допомогою балонного катетера, у випадку судинних протезів або після використання механічних пристроїв для підтримання судин відкритими, таких як, наприклад, стенти, як імуносупресивних агентів, для підтримки загоєння ран при відсутності утворення рубців, при старечому кератозі або контактному дерматиті.

17. Фармацевтичний агент для застосування відповідно до пункту 16, де рак визначається як солідні пухлини, пухлини або метастатичний ріст, саркома Капоші, хвороба Ходжкіна та лейкоз;  
 артрит визначається як ревматоїдний артрит;

очні захворювання визначаються як діабетична ретинопатія та неоваскулярна глаукома;

аутоімунні захворювання визначаються як псоріаз, алопеція та розсіяний склероз;

фіброзні захворювання визначаються як цироз печінки, проліферативні захворювання мезангіальних клітин та артеріосклероз;

інфекційні захворювання визначаються як захворювання, викликані одноклітинними паразитами;  
 серцево-судинні захворювання визначаються як стенози, такі як, наприклад, рестенози, індуковані стентом, артеріосклерози та рестенози;

нефрологічні захворювання визначаються як гломерулонефрит, діабетична нефропатія, злоякісний нефросклероз, тромботичний мікроангіопатичний синдром, відторгнення трансплантата та гломерулопатія;

хронічні нейродегенеративні захворювання визначаються як хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Паркінсона, деменція, асоційована зі СНІДом, або хвороба Альцгеймера;

гострі нейродегенеративні захворювання визначаються як ішемія мозку та нейротравми;

вірусні інфекції визначаються як цитомегаловірусні інфекції, герпес, гепатит В або С, ВІЛ захворювання.

18. Застосування сполук загальної формули I відповідно до будь-якого з пунктів 1-6 як інгібіторів цикліназалежних кіназ.

19. Застосування відповідно до пункту 18, в якому кінази являють собою CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 або CDK9.

20. Застосування сполук загальної формули I відповідно до принаймні одного з пунктів 1-6 як інгібіторів глікогенсинтаза-кінази (GSK-3β).

21. Застосування сполук загальної формули I відповідно до принаймні одного з пунктів 1-6 як інгібіторів тирозинкіназ рецептора VEGF.

22. Застосування сполук загальної формули I відповідно до принаймні одного з пунктів 1-6 як інгібіторів цикліназалежних кіназ та тирозинкіназ рецептора VEGF.

23. Застосування сполук загальної формули I відповідно до принаймні одного з пунктів 1-6 у формі фармацевтичного препарату для ентерального, парентерального та перорального введення.

24. Сполуки загальної формули I відповідно до принаймні одного з пунктів 1-6 з прийнятними для приготування композицій речовинами та носіями.

Даний винахід стосується сульфоксимінзамішених похідних піримідину, способом їх одержання, а також їх застосування як лікарських засобів для лікування різних захворювань.

Цикліназалежні кінази (цикліназалежна кіназа, CDK) являють собою родину ферментів, які відіграють важливу роль у регуляції клітинного циклу й, таким чином, являють собою особливо прийнятну мішень для розробки невеликих інгібіторних молекул. Селективні інгібітори CDK можуть використовуватися для лікування раку або інших за-

хворювань, які викликані розладами клітинної проліферації.

Рецепторні тирозинкінази та їх ліганди, які специфічно регулюють функцію ендотеліальних клітин, безсумнівно, залучені як у фізіологічний, так й у патологічний ангіогенез. Фактор росту судинного ендотелію (VEGF)/VEGF-рецепторна система грають при ангіогенезі важливу роль. У патологічних ситуаціях, які супроводжуються підвищеною неоваскуляризацією, таких як, наприклад, пухлинні захворювання, виявлена підвищена експресія ангіогенних ростових факторів та їх ре-

цепторів. Інгібітори VEGF/VEGF-рецепторної системи можуть інгібувати формування системи кровоносних судин у пухлині, відокремлюючи, таким чином, пухлину від постачання киснем та поживними речовинами та, як наслідок, інгібують ріст пухлини.

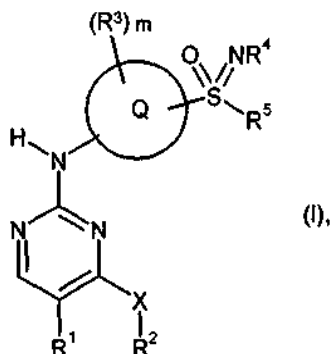
Піримідини та їх аналоги вже були описані як активні інгредієнти, такі як, наприклад, 2-анілінопіримідини як фунгіциди (DE 4029650), або заміщені похідні піримідину для лікування неврологічних або нейродегенеративних захворювань (WO 99/19305). Як інгібітори CDK описані найбільш різноманітні похідні піримідину, наприклад, похідні біс(аніліно)піримідину (WO 00/12486), 2-аміно-4-заміщені піримідини (WO 01/14375), пурини (WO 99/02162), 5-ціанопіримідини (WO 02/04429), анілінопіримідини (WO 00/12486) та 2-гідрокси-3-N,N-диметиламінопропоксипіримідини (WO 00/39101).

Зокрема, похідні піримідину, які демонструють інгібіторну активність стосовно CDK, були розкриті в WO 02/096888 та WO 03/7076437. Сполуки, які містять фенілсульфонамідну групу, відомі як інгібітори карбоангідази людини (особливо, карбоангідази-2) та використовуються як діуретики, у тому числі для лікування глаукоми. Атом азоту та атоми кисню сульфонаміду зв'язуються за допомогою водневих містків з іоном цинку<sup>2+</sup> та амінокислотою Thr 199 в активному центрі карбоангідази-2 й, таким чином, блокують її ферментативну функцію [A. Casini, F. Abbate, A. Scozzafava, C.T. Supuran, Bioorganic. Med. Chem. L. 2003, 1, 2759.3]. Підвищення специфічності відомих інгібіторів CDK шляхом зниження або усунення інгібіторних властивостей стосовно карбоангідази могло б привести до поліпшення фармакологічних властивостей та зміни спектра побічних ефектів.

Сульфоксиміни, такі як, наприклад, сульфонімідоїл-модифіковані триазоли як фунгіциди [H. Kawanishi, H. Morimoto, T. Nakano, T. Watanabe, K. Oda, K. Tsujihara, Heterocycles 1998, 49, 181] або арилалкілсульфоксиміни як гербіциди та пестициди (Shell International Research, Ger. P. 2 129 678), описуються як активні інгредієнти.

Задача даного винаходу полягає в забезпеченні сполук, які демонструють кращі фармацевтичні властивості, зокрема, зниження інгібування карбоангідази-2, ніж уже відомі інгібітори CDK.

Було виявлено, що сполуки загальної формули (I)



в якій

Q означає групу



або

D, E, G, L, у кожному випадку незалежно один від одного означають вуглець, M та T, кисень, азот або сірку,

R<sup>1</sup> означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, CN, нітро, або групу -

COR<sup>8</sup>, або -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл,

R<sup>2</sup> означає водень, або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аміно, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканолілом, -CONR<sup>9</sup><sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілOAc, карбокси, арилом, гетероарилілом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арилілом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарилілом, феніл-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> або групою -R<sup>6</sup> або -NR<sup>9</sup><sup>10</sup>, при цьому феніл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил, гетероарил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил та -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарил самі по собі необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою -CF<sub>3</sub> або -OCF<sub>3</sub>, а кільця C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілу необов'язково можуть бути перервані одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або можуть бути перервані однієї або більше групами -C(O) у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,

X означає кисень, сірку, або групу -NH- або -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-

або

X та R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів і необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, галогеном або групою -NR<sup>9</sup><sup>10</sup>,

R<sup>3</sup> означає гідрокси, галоген, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> або групу -NR<sup>9</sup><sup>10</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою -NR<sup>9</sup><sup>10</sup>,

m означає 0-4,

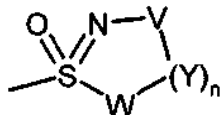
R<sup>4</sup> означає водень або групу -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, триметилсиланіл (TMS), трет-бутилдиметилсиланіл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиланіл (TBDPS), триетилсиланіл (TES) або -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, або означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілію, ціано, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-

алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом або групою -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>5</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, галогеном або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

або

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом можуть утворювати C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце групи



в якому V, W та Y у кожному випадку незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>-, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси також може бути заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, та/або може бути перерваним однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або

необов'язково один або більше подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,

R<sup>6</sup> означає гетероарил або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, які необов'язково можуть містити один або більше гетероатомів і необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або галогеном,

R<sup>7</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою триметилсиланілу (TMS) або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілітій, бензокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> у кожному випадку незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, гідрокси, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, дигідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл, гетероарил або групу - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CNHNH<sub>2</sub> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, або

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може бути перерваним одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або може бути перерваним однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці, та

n означає 1-6,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі, які більше не здатні інгібувати карбоангідази, у той час як вони одночасно інгібують циклінізалежні кінази та тирозинкінази рецептора VEGF вже у наномольному інтервалі й, таким чином, можуть інгібувати проліферацію пухлинних клітин та/або пухлинний ангіогенез.

Алкіл визначається в кожному випадку як нерозгалужений або розгалужений алкільний радикал, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, ізо-

пропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил, гептил, октил, ноніл і децил.

Алкокси визначається в кожному випадку як нерозгалужений або розгалужений алкоксильний радикал, такий як, наприклад, метилокси, етилокси, пропілокси, ізопропілокси, бутилокси, ізобутилокси, втор-бутилокси, пентилокси, ізопентилокси, гексилокси, гептилокси, октилокси, нонілокси, децилокси, ундецилокси або додецилокси.

Циклоалкіл визначається в кожному випадку як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

Гетероциклоалкіл означає алкільне кільце, що включає 3-12 вуглецевих атомів, і яке замість вуглецю містить один або більше однакових або різних гетероатомів, таких як, наприклад, кисень, сірка або азот.

Як гетероциклоалкіли можуть бути згадані, наприклад, оксираніл, оксетаніл, азиридиніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, діоксоланіл, імідазолідиніл, піразолідиніл, діоксаніл, піперидиніл, морфолініл, дитаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тританіл, хінуклідиніл і т.д.

Кільцеві системи, які необов'язково можуть містити один або більше можливих подвійних зв'язків у кільці, визначаються як, наприклад, циклоалкеніли, такі як циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл або циклогептеніл, де зв'язування може бути здійснене за допомогою як подвійного зв'язку, так й одинарного зв'язку.

Галоген визначається в кожному випадку як фтор, хлор, бром або йод.

Алкенільні замісники в кожному випадку являють собою такі з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, у яких, наприклад, такі радикали означають: вініл, пропен-1-іл, пропен-2-іл, бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, 2-метилпроп-2-ен-1-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-1-ен-3-іл, етиніл, проп-1-ін-1-іл, бут-1-ін-1-іл, бут-2-ін-1-іл, бут-3-ен-1-іл, та аліл.

Арильний радикал у кожному випадку має 6-12 вуглецевих атомів, і представляє собою такий як, наприклад, нафтил, бифеніл та, зокрема, феніл.

Гетероарил визначається як гетероарильний радикал, що у кожному випадку також може бути бензоконденсованим. Наприклад, тіофен, фуран, оксазол, тіазол, імідазол, піразол, триазол, тіа-4Н-піразол та їх бензопохідні можуть бути згадані як п'ятичленні кільцеві гетероароматичні сполуки, а піридин, піримідин, триазин, хінолін, ізохінолін та їх бензоконденсовані похідні можуть бути згадані як шестичленні гетероароматичні сполуки.

Ізомери визначаються як хімічні сполуки тієї ж підсумкової формули, але різні за своєю хімічною структурою. У загальному випадку структурні ізомери та стереоізомери розрізняються між собою.

Структурні ізомери мають ту ж саму підсумкову формулу, але розрізняються способом, за допомогою якого зв'язані їх атоми або групи. Такі включають функціональні ізомери, позиційні ізомери, таутомери або валентні ізомери.

У принципі, стереоізомери мають однакову структуру (конституцію) і, таким чином, однакову



підсумкову формулу, але розрізняються просторовим розміщенням атомів.

У загальному випадку конфігураційні ізомери та конформаційні ізомери відрізняються один від одного. Конфігураційні ізомери являють собою стереоізомери, які можуть бути перетворені один в одного за допомогою розриву зв'язків. Такі включають енантіомери, діастереоізомери та E/Z (цис/транс) ізомери.

Енантіомери являють собою стереоізомери, які поводяться по відношенню один до одного подібно зображенню та дзеркальному відображенню, і не мають будь-якої площини симетрії. Всі стереоізомери, які не є енантіомерами, відносяться до діастереоізомерів. E/Z (цис/транс) ізомери подвійних зв'язків являють собою особливий випадок.

Конформаційні ізомери являють собою стереоізомери, які можуть бути перетворені один в одного за допомогою обертання одинарних зв'язків.

Для розрізнення типів ізомерії один від одного дивися також Правила IUPAC, Розділ E [Pure Appl. Chem. 45, 11-30, 1976].

Якщо є кислотна група, то фізіологічно сумісні солі органічних та неорганічних основ, таких як, наприклад, легко розчинні солі лужних металів та солі лужноземельних металів, а також N-метилглюкамін, диметилглюкамін, етилглюкамін, лізин, 1,6-гексадіамін, етаноламін, глюкозамін, саркозин, сериол, трис-гідроксиметиламінометан, амінопропандіол, основа Совака та 1-аміно-2,3,4-бутантріол, є прийнятними як солі.

Якщо є основна група, то фізіологічно сумісні солі органічних і неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота або винна кислота, є прийнятними, серед інших.

Такі сполуки загальної формули (I), в яких

Q означає арил,

R<sup>1</sup> означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, CN, нітро, або групу -COR<sup>8</sup>, або -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл,

R<sup>2</sup> означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аміно, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканойлом, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілОАс, карбокси, арилом, гетероарилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарилом, феніл-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> або групою -R<sup>6</sup> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, при цьому феніл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил, гетероарил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил та -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарил самі по собі необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою -CF<sub>3</sub> або -OCF<sub>3</sub>, а кільця C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілу необов'язково можуть бути перерваними одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або можуть бути перервані однієї або більше групами -C(O) у

кільці, та/або один або більше можливих подвійних зв'язків необов'язково може міститися в кільці,

X означає кисень, сірку, або групу -NH-, або -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-,

або

X та R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів, і необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, галогеном або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>3</sup> означає гідрокси, галоген, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> або групу -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

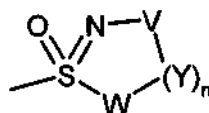
m означає 0-4,

R<sup>4</sup> означає водень або групу -COR<sup>8</sup>, NO<sub>2</sub>, триметилсиланіл (TMS), трет-бутилдиметилсиланіл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиланіл (TBDPS), триетилсиланіл (TES), або -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіо, ціано, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом або групою -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>5</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, галогеном, або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

або

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом утворюють C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце групи



в якому

V, W та Y у кожному випадку незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>-, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси також може бути заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, та/або

може бути перерваний однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або необов'язково один або більше подвійних зв'язків може міститися у кільці,

R<sup>6</sup> означає гетероарил або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів, і необов'язково може бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або галогеном,

R<sup>7</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>-алкілом, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою триметилсиланілу (TMS) або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіо, бензокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> у кожному випадку незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, гідрокси, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, дигідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл, гетероарил, або групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CNHNH<sub>2</sub> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

або

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може бути перерваним одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або може бути перерваним однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці, і

n означає 1-6,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі є особливо ефективними.

У доповнення, такі сполуки загальної формули (I), в яких

Q означає феніл,

R<sup>1</sup> означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, CF<sub>3</sub>, CN, нітро, або групу -COR<sup>8</sup>, або -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл,

R<sup>2</sup> означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, аміно, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканіолом, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілOAc, карбокси, арилом, гетероарилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арилом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарилом, феніл-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>PO<sub>3</sub>(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> або групою -R<sup>6</sup> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, при цьому феніл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, арил, гетероарил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-арил та -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-гетероарил самі по собі необов'язково можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, або групою -CF<sub>3</sub> або -OCF<sub>3</sub>, а кільця C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілу необов'язково можуть бути перервані одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або можуть бути перервані однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці,

X означає кисень, сірку, або групу -NH- або -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-, або

X та R<sup>2</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів, і необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, галогеном або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>3</sup> означає гідрокси, галоген, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> або групу -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-

різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

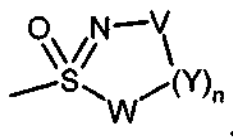
m означає 0-2,

R<sup>4</sup> означає водень або групу -COR, NO<sub>2</sub>, триметилсиланіл (TMS), трет-бутилдиметилсиланіл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиланіл (TBDPS), триетилсиланіл (TES) або -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіо, ціано, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом або групою -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>5</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом, галогеном або групою -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

або

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом можуть утворювати C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце групи



в якому

V, W Y та у кожному випадку незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси також можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, та/або можуть бути перервані однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або необов'язково один або більше подвійних зв'язків можуть міститися в кільці

R<sup>6</sup> означає гетероарил або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може містити один або більше гетероатомів і необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або галогеном,

R<sup>7</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-арил або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або групою триметилсиланілу (TMS) або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіо, бензокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> у кожному випадку незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, гідрокси, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, дигідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл, гетероарил або групу -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CNHNH<sub>2</sub> або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

або

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> разом утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце, що необов'язково може бути перерваним одним або більше атомами азоту, кисню та/або сірки, та/або може бути перерваним однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або

необов'язково один або більше можливих подвійних зв'язків можуть міститися в кільці та

n означає 1-6,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі є особливо ефективними.

Зокрема, ті сполуки загальної формули (I), в яких

Q означає феніл,

R<sup>1</sup> означає водень, галоген, CN, NO<sub>2</sub> або CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл, арил або гетероарил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом або групою -COR<sup>8</sup>,

X означає кисень, сірку або групу -NH-,

R<sup>3</sup> означає галоген, гідрокси або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях галогеном або гідрокси,

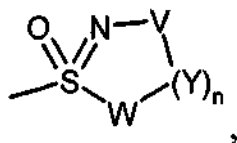
m означає 0-2,

R<sup>4</sup> означає водень або групу NO<sub>2</sub>, -CO-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, який є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, галогеном або гідрокси,

R<sup>5</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом,

або

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом можуть утворювати C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкільне кільце групи



в якому

V, W та Y у кожному випадку незалежно один від одного означають -CH<sub>2</sub>-, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси також можуть бути заміщеними в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси,

та/або може бути перерваним однієї або більше групами -C(O)- у кільці, та/або необов'язково один або більше подвійних зв'язків можуть міститися в кільці

R<sup>7</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, групою триметилсиланілу (TMS),

R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, що необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом,

n означає 1,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі є ефективними. У доповнення, такі сполуки загальної формули (I), в яких

Q означає феніл,

R<sup>1</sup> означає водень або галоген,

R<sup>2</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або

більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілом або групою -COR<sup>8</sup>,

X означає кисень, сірку або групу -NH-,

R<sup>3</sup> означає галоген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях галогеном,

m означає 0-2,

R<sup>4</sup> означає водень або групу NO<sub>2</sub>, -CO-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл,

R<sup>5</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкілом,

R<sup>7</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, групою триметилсиланілу (TMS),

R<sup>8</sup> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, що необов'язково може бути заміщеним в одному або більше місцях C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом,

а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі є ефективними. У доповнення, спеціально вибраними сполуками загальної формули (I) є ті, в яких

Q означає феніл,

R<sup>1</sup> означає водень або галоген,

R<sup>2</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкініл або арил, що є необов'язково заміщеним в одному або більше місцях, однаково або по-різному, гідрокси, галогеном, метилом, метокси, етинілом, або групою -CON або -COCH<sub>3</sub>,

X означає кисень, сірку або групу -NH-,

R<sup>3</sup> означає галоген, метил, метокси або -CF<sub>3</sub>,

m означає 0-2,

R<sup>4</sup> означає водень, метил або групу NO<sub>2</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> або -SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

R<sup>5</sup> означає метил, етил, циклопропіл, циклопентил, -(CH<sub>2</sub>)-циклопропіл або гідроксietил,

а також як їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та/або солі.

Сполуки відповідно до винаходу істотно інгібують циклінзалежні кінрази, на чому базується їх дія, наприклад, проти раку, такого, як солідні пухлини та лейкоїз; аутоімунних захворювань, таких, як псоріаз, алопеція та розсіяний склероз; алопеції та мукозиту, індукованих хімотерапією; серцево-судинних захворювань, таких, як стенози, атеросклерози та рестенози; інфекційних хвороб, таких, як, наприклад, ті, що викликані одноклітинними паразитами, такими, як трипаносома, токсоплазма або плазмодій, або тих, що викликані грибами; нефрологічних захворювань, таких, як, наприклад, гломерулонефрит; хронічних нейродегенеративних захворювань, таких, як хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Паркінсона, деменція, асоційована зі СНІДом та хвороба Альцгеймера; гострих нейродегенеративних захворювань, таких, як ішемія мозку та нейротравма; вірусних інфекцій, таких, як, наприклад, цитомегаловірусні інфекції, герпес, гепатити В і С та ВІЛ захворювання.

Цикл поділу еукаріотичних клітин забезпечує дуплікацію геному та його розподіл на дві дочірні клітини за допомогою проходження через коорди-

новану та регульовану послідовність подій. Клітинний цикл ділиться на 4 послідовні фази: фаза G1 представляє час до реплікації ДНК, в якій клітина росте і є чутливою до зовнішнього стимулу. У фазі S клітина реплікує свою ДНК, а у фазі G2 здійснюються приготування для вступу в мітоз. При мітозі (фаза M) реплікована ДНК розділяється, і клітинний поділ завершується.

Циклінзалежні кінази (CDK), родина кіназ серин/треонину, члени якої вимагають зв'язування із цикліном (Cyc) як регуляторною субодиницею для того, щоб активувати їх, управляють клітиною в процесі клітинного циклу. Різні пари CDK/Cyc є активними на різних фазах клітинного циклу. Пари CDK/Cyc, які є важливими для основної функції клітинного циклу, являють собою, наприклад, CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA та CDK1/CycB. Деякі члени родини ферментів CDK виконують регуляторну функцію шляхом впливу на активність згаданих вище CDK клітинного циклу, у той час як ніяка специфічна функція не може бути асоційована з іншими членами сімейства ферментів CDK. Один з найбільш пізніх ферментів, CDK5, відрізняється тим, що має атипову регуляторну субодиницю (p35), що відрізняється від циклінів, а її активність є найбільш високою у мозку.

Вступ у клітинний цикл та проходження через «обмежувальні точки», які позначають незалежність клітини від додаткових ростових сигналів для завершення клітинного поділу, який вже розпочався, контролюються за допомогою активності комплексів CDK4(6)/CycD та CDK2/CycE. Основний субстрат для цих комплексів CDK являє собою білок ретинобластоми (Rb), продукту гена-супресора пухлини ретинобластоми. Rb являє собою транскрипційний косупресорний білок. У доповнення до інших, ще недостатньо вивчених механізмів, Rb зв'язує та інактивує транскрипційні фактори типу E2F та форми транскрипційних репресорних комплексів з гістондеацетилазами (HDAC) (Zhang, H.S. та ін. (2000). Exit from G1 та S Phase of the Cell Cycle is Regulated by Repressor Complexes Containing HDAC-Rb-hSWI/SNF та Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79-89). Шляхом фосфорилування Rb за допомогою CDK зв'язані транскрипційні фактори E2F вивільняються та приводять до транскрипційної активації генів, продукти яких є необхідними для синтезу ДНК і для проходження через фазу S. У доповнення до цього, Rb-фосфорилування викликає руйнування комплексів Rb-HDAC, за допомогою чого активуються додаткові гени. Фосфорилування Rb за допомогою CDK розглядається як еквівалент домінуванню «обмежувальних точок». Для проходження через S-фазу та для її завершення необхідна активність комплексів CDK2/CycE та CDK2/CycA, наприклад, активність транскрипційних факторів типу E2F вимикається шляхом фосфорилування за допомогою CDK2/CycA, як тільки клітини вступають в S-фазу. Після того, як реплікація завершується, CDK1 у комплексі з CycA або CycB контролює вступ у фазу G2 та M та проходження через них (Fig. 1).

Відповідно до надзвичайної важливості циклу клітинного поділу проходження через цикл є стро-

го регульованим і контрольованим. Ферменти, які необхідні для проходження через цикл, повинні бути активовані в правильний час, а також повинні вимикатися як тільки відповідна фаза пройдена. Відповідні контрольні точки зупиняють проходження через клітинний цикл, якщо виявляється пошкодження ДНК або якщо реплікація ДНК або формування веретена поділу ще не завершено.

Активність CDK контролюється безпосередньо за допомогою різних механізмів, таких як синтез та розкладання циклінів, утворення комплексів CDK з відповідними циклінами, фосфорилування та дефосфорилування регуляторних радикалів треоніну та тирозину та зв'язування природних інгібіторних білків. У той час як кількість білка CDK у проліферуючій клітині є відносно постійною, кількість індивідуальних циклінів коливається відповідно до проходження клітинного циклу. Таким чином, наприклад, експресія CycD у період ранньої фази G1 стимулюється ростовими факторами, а експресія CycE індукується після виходу за межі «обмежувальних точок» за допомогою активації транскрипційних факторів E2F типу. Цикліни самі по собі розкладаються за допомогою опосередкованого убівітином протеолізу. Активація та інактивація фосфорилування регулює CDK, наприклад, кінази, що активуються фосфорилуванням (CAK), активуються при фосфорилуванні Thr160/161 CDK1, у той час як, на противагу цьому, родина Wee1/Myt1 інактивує кінази CDK1 шляхом фосфорилування Thr14 та Tyr15. Таке інактивує фосфорилування може бути порушене, у свою чергу, за допомогою cdc25 фосфатаз. Регуляція активності комплексів CDK/Cyc двома родинами природних CDK інгібіторних білків (CKI), білковими продуктами родини генів p21 (p21, p27, p57) та родини генів p16 (p15, p16, p18, p19) є дуже важливою. Члени сімейства p21 зв'язуються з комплексами цикліну CDK 1,2,4,6, але інгібують тільки комплекси, які містять CDK1 або CDK2. Члени родини p16 являють собою специфічні інгібітори комплексів CDK4 та CDK6.

Рівень регуляції контрольної точки лежить вище безпосередньої регуляції CDK активності цього комплексу. Контрольні точки дозволяють клітині відслідковувати правильну послідовність індивідуальних фаз у процесі клітинного циклу. Найбільш важливі контрольні точки знаходяться при переході від G1 до S та від G2 до M. G1 контрольна точка забезпечує той факт, що клітина не ініціює будь-якого синтезу ДНК, якщо вона не має власного живлення, правильно взаємодіє з іншими клітинами або субстратом та її ДНК є неушкодженою. Контрольна точка G2/M забезпечує повну реплікацію ДНК та утворення мітотичного веретена перед вступом клітини в мітоз. Контрольна точка G1 активується продуктом гена p53 пухлинного супресора. p53 активується після виявлення змін метаболізму або цілісності геному клітини та може запускати або зупиняти проходження клітинного циклу або апоптоз. У цьому випадку транскрипційна активація експресії CDK інгібіторного білка p21 за допомогою p53 відіграє вирішальну роль. Друга гілка G1 контрольної точки включає активацію ATM та Chk1 кіназ після ушкодження ДНК ультра-

фіолетовим світлом або іонізуючою радіацією, та в результаті фосфорилування та наступну протеолітичну деградацію cdc25A фосфатази (Mailand, N. та ін. (2000). Rapid Destruction of Human cdc25A in Response to DNA Damage. *Science* 288, 1425-1429). В результаті цього відбувається закриття клітинного циклу, оскільки інгібіторне фосфорилування CDK не усувається. Після того, як контрольна точка G2/M активується за допомогою пошкодження ДНК, обидва механізми втягуються подібним чином у зупинку розвитку клітинного циклу.

Втрата регуляції клітинного циклу та втрата функції контрольних точок являють собою характеристики пухлинних клітин. CDK-Rb сигнальний шлях перебуває під впливом мутацій більш, ніж в 90% пухлинних клітин людини. Ці мутації, які в результаті приводять до інактивації фосфорилування RB, включають понадекспресію D- і E-циклінів за допомогою ампліфікації генів та хромосомних транслокацій, інактивуючи мутації або делеції інгібіторів CDK типу p16, також як і підвищену (p27) або знижену (CycD) деградацію білків. Друга група генів, які перебувають під впливом мутацій у пухлинних клітинах, кодує компоненти контрольних точок. Таким чином, p53, що є істотним для контрольних точок G1 та G2/M, являє собою ген, що найбільш часто піддається мутаціям у людських пухлинах (приблизно 50%). У пухлинних клітинах, які експресують p53 без мутацій, він часто інактивується внаслідок збільшеного значною мірою розкладання білка. Подібним чином гени інших білків, які є необхідними для функціонування контрольних точок, перебувають під впливом мутацій, наприклад, ATM (інактивуючі мутації) або cdc25 фосфатази (понадекспресія).

Переконали експериментальні дані показують, що комплекси CDK2/Cyc займає вирішальне положення в розвитку клітинного циклу: (1) Обидві домінант-негативні форми CDK2, як, наприклад, транскрипційна репресія експресії CDK2 за допомогою антисмислових олігонуклеотидів, викликають зупинку розвитку клітинного циклу. (2) Інактивація гена CycA у мишей є летальною. (3) Порушення функції комплексу CDK2/CycA у клітинах за допомогою пептидів, що проникають у клітину, приводить до селективного для пухлинних клітин апоптозу [Chen, Y.N.P. та ін. (1999). Selective Killing of Transformed Cells by Cyclin/Cyclin-Dependent Kinase 2 Antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329].

Зміни контролю клітинного циклу відіграють роль не тільки в канцерогенезі. Клітинний цикл активується рядом вірусів, як трансформуючими вірусами, так і нетрансформуючими вірусами, для того, щоб уможливити репродукцію вірусів у хазяйській клітині. Неправильний вступ у клітинний цикл нормальних постмітотичних клітин асоціюється з різними нейродегенеративними захворюваннями.

Механізми регуляції клітинного циклу, їх зміни при захворюваннях і ряд підходів при розробці інгібіторів розвитку клітинного циклу й, зокрема, CDK вже були описані в деталях у деяких публікаціях [Sielecki, T.M. та ін. (2000) Cyclin-Dependent

Kinase Inhibitors: Useful Targets in Cell Cycle Regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry, D.W. & Garrett, M.D. (2000). Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosiania, G.R. & Chang, Y.T. (2000). Targeting Hyperproliferative Disorders with Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer, L. і ін. (1999). Properties та Potential Applications of Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz, A.M. & Sausville, E.A. (2000). Preclinical та Clinical Development of Cyclin-Dependent Kinase Modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387].

Для застосування сполук відповідно до винаходу як фармацевтичних агентів останні переводять у форму фармацевтичного препарату, що у доповнення до активного інгредієнта для ентерального та парентерального введення містить прийнятні фармацевтичні, органічні або неорганічні інертні допоміжні речовини, такі як, наприклад, вода, желатин, гуміарабік, лактозу, крохмаль, стеарат магнію, тальк, рослинні олії, поліалкіленгліколи та інші. Фармацевтичні препарати можуть бути представлені у твердій формі, наприклад, у вигляді таблеток, покритих оболонкою таблеток, супозиторіїв або капсул, або в рідкій формі, наприклад, у вигляді розчинів, суспензій або емульсій. Крім того, вони необов'язково містять допоміжні речовини, такі як, консерванти, стабілізатори, змочувальні агенти або емульгатори; солі для зміни осмотичного тиску або буфери. Ці фармацевтичні препарати також є об'єктами даного винаходу.

Для парентерального введення особливо прийнятними, зокрема, є розчини або суспензії для ін'єкцій, зокрема, водні розчини активних сполук у полігідроксіетоксильованій касторовій олії.

Системи носія, поверхнево-активні допоміжні речовини, такі як солі жовчних кислот або тваринні або рослинні фосфоліпіди, а також їх суміші, ліпосоми або їх компоненти, також можуть використовуватися.

Для перорального введення прийнятними є, зокрема, таблетки, покриті оболонкою таблетки або капсули з тальком та/або вуглеводневі носії або сполучні агенти, такі як, наприклад, лактоза, кукурудзяний або картопляний крохмаль. Введення також може здійснюватися в рідкій формі, такий, як, наприклад, сік, до якого необов'язково додається підсолоджувальний агент.

Ентеральне, парентеральне та пероральне введення також являють собою об'єкти даного винаходу.

Доза активних інгредієнтів може варіювати залежно від способу введення, віку та ваги пацієнта, типу та тяжкості захворювання, яке піддають лікуванню, і подібних факторів. Денна доза становить 0,5-1000мг, переважно 50-200мг, при цьому доза може вводитися у вигляді одиничної дози, що вводиться один раз на день або ділитися на два або більше прийомів денної дози.

На протипагу цьому, сполуки загальної формули I відповідно до винаходу можуть також інгібувати рецептор тирозинкіназ та його ліганди, які

специфічно регулюють функцію ендотеліальних клітин. Рецептори тирозинкіназ та їх ліганди, які специфічно регулюють функцію ендотеліальних клітин, залучені в значній мірі як у фізіологічний, так і патологічний ангиогенез. VEGF/VEGF-рецепторна система грає тут особливу роль. У патологічних ситуаціях, які супроводжуються підвищеною неоваскуляризацією, виявлена посилена експресія ангиогенних факторів росту та їх рецепторів. Більшість солідних пухлин, таким чином, експресують велику кількість VEGF, і експресія рецепторів VEGF переважно значно збільшується в ендотеліальних клітинах, які перебувають поруч із пухлинами або проходять через них (Plate та ін., Cancer Res. 53, 5822-5827, 1993). Інактивація VEGF/VEGF рецепторної системи за допомогою VEGF-нейтралізуючих антитіл (Kim та ін., Nature 362, 841-844, 1993), ретровірусна експресія домінант-негативних VEGF-рецепторних варіантів (Millauer та ін., Nature 367, 576-579, 1994), рекомбінантних VEGF-нейтралізуючих рецепторних варіантів (Goldman та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 8795-8800, 1998) або низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази VEGF-рецептора (Fong та ін., Cancer Res. 59, 99-106, 1999; Wedge та ін., Cancer Res. 60, 970-975, 2000; Wood та ін., Cancer Res. 60, 2178-2189, 2000) приводять до зниження пухлинного росту та зниженої пухлинної васкуляризації. Таким чином, ангиогенез являє собою можливий спосіб лікування пухлинних захворювань.

Сполуки відповідно до винаходу можуть, таким чином, інгібувати або циклізалежні кінази, такі як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9, а також глікогенсинтаза-кінази (GSK-3P), тирозинкінази VEGF-рецептора, або циклізалежні кінази або тирозинкінази VEGF-рецептора. Ці впливи можуть робити свій внесок у факт, що сполуки відповідно до винаходу можуть використовуватися при лікуванні раку, ангиофіброми, артриту, очних хвороб, аутоімунних захворювань, алопеції або мукозиту, індукованих хіміотерапевтичним агентом, хвороби Крона, ендометріозу, фіброзних захворювань, гемангіоми, серцево-судинних захворювань, інфекційних хвороб, нефрологічних захворювань, хронічних або гострих нейродегенеративних захворювань, а також для лікування пошкоджень нервової тканини, вірусних інфекцій, для інгібування реоклюзії судин після лікування за допомогою балонного катетера, у випадку судинних протезів або після використання механічних пристроїв для підтримання судин відкритими, таких як, наприклад, стенти, як імуносупресивних агентів, для підтримки загоєння ран при відсутності утворення рубців, при старечому кератозі або контактному дерматиті, де рак визначається як солідні пухлини, пухлини або метастатичний ріст, саркома Капоші, хвороба Ходжкіна та лейкомія;

артрит визначається як ревматоїдний артрит;  
очні захворювання визначаються як діабетична ретинопатія та неоваскулярна глаукома;

аутоімунні захворювання визначаються як псоріаз, алопеція та розсіяний склероз;

фіброзні захворювання визначаються як цироз печінки, проліферативні захворювання мезангіальних клітин та артеріосклероз;

інфекційні захворювання визначаються як захворювання, викликані одноклітинними паразитами;

серцево-судинні захворювання визначаються як стенози, такі, як, наприклад, рестенози, індуковані стентом, артеріосклерози та рестенози;

нефрологічні захворювання визначаються як гломерулонефрит, діабетична нефропатія, злоякісний нефросклероз, тромботичний мікроангіопатичний синдром, відторгнення трансплантата та гломерулопатія;

хронічні нейродегенеративні захворювання визначаються як хвороба Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Паркінсона, деменція, асоційована зі СНІДом, або хвороба Альцгеймера;

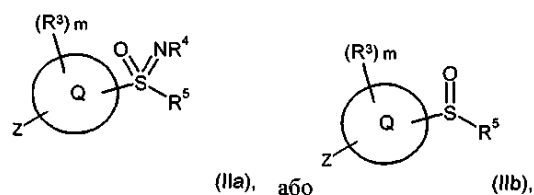
гострі нейродегенеративні захворювання визначаються як ішемія мозку та нейротравми;

вірусні інфекції визначаються як цитомегаловірусні інфекції, герпес, гепатит В або С, ВІЛ захворювання.

Об'єкти даного винаходу також являють собою фармацевтичні агенти для лікування наведених вище захворювань, які містять одну сполуку відповідно до загальної формули (I), а також фармацевтичні агенти з прийнятними речовинами композиції та носіями.

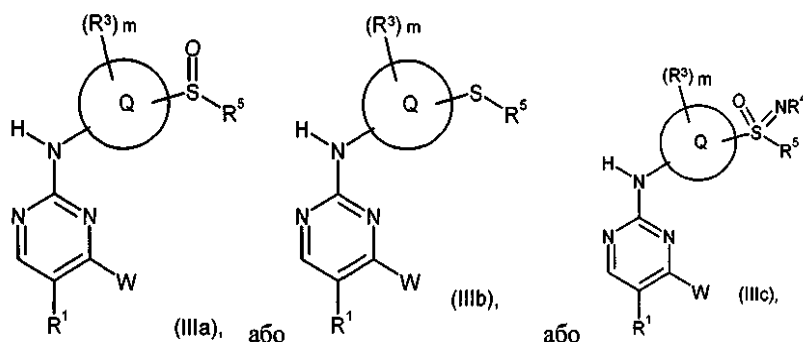
Сполуки загальної формули I відповідно до винаходу являють собою, серед інших, відмінні інгібітори циклізалежних кіназ, таких, як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 та CDK9, а також інгібітори глікогенсинтаза-кінази (GSK-3P).

Проміжні продукти загальної формули (IIa) або (IIb), переважно використовуються для одержання сполук загальної формули I відповідно до винаходу,



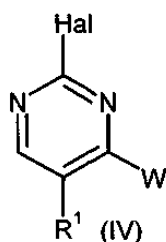
де Z означає -NH<sub>2</sub> або NO<sub>2</sub>, а m, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> мають значення такі, як зазначено в загальній формулі (I), а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та солі, як проміжні продукти також являють собою об'єкти даного винаходу.

Проміжні продукти загальної формули (IIIa), (IIIb) або (IIIc) також переважно використовуються для одержання сполук загальної формули I відповідно до винаходу,



в яких W означає галоген, гідрокси або  $X-R^2$ , і  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , m та X мають значення, як зазначено в загальній формулі (I), а також їх ізомери, діастереоізомери, енантіомери та солі як проміжні продукти для одержання сполук загальної формули (I).

Проміжні продукти загальної формули (IV) переважно використовуються для одержання сполук загальної формули (I) відповідно до винаходу,



в якій

Hal означає галоген, W означає галоген, гідрокси, або  $X-R^2$ , і  $R^1$ ,  $R^2$ , а X має значення, як зазначено в загальній формулі (I), їх ізомери, діастереоізомери та солі, також являють собою об'єкти винаходу.

Якщо одержання вихідних сполук не описане, то останні є відомими або можуть бути отримані способом, що є подібним такому для відомих сполук, або за допомогою способів, які описані в даній заявці. Також є можливим здійснювати всі реакції, які описані в даній заявці, у паралельних реакторах або за допомогою комбінаторних робочих процедур.

Суміші ізомерів можуть бути розділені на енантіомери або E/Z ізомери відповідно до традиційних використовуваних методів, таких як, наприклад, кристалізація, хроматографія або утворення солей.

Одержання солей здійснюють звичайним способом шляхом розчинення сполуки формули I, змішаної з еквівалентною кількістю або надлишком основи або кислоти, що необов'язково перебуває у формі розчину, при цьому преципітат відокремлюють або розчин піддають обробці звичайним способом.

Одержання сполук відповідно до винаходу

Один з найбільш важливих способів одержання сульфоксिमінів являє собою реакцію сульфоксиду з азотистоводневою кислотою, яку одержу-

ють *in situ*, наприклад, шляхом реакції азиду натрію та концентрованої сірчаної кислоти (M. Reggelin, C. Zur, Synthesis 2000,1,1). Реакцію здійснюють в органічному розчиннику, такому як хлороформ. Інші способи синтезу сульфоксिमінів являють собою, наприклад, реакції сульфоксидів з

a)  $TsN_3$  ((a) R. Tanaka, K. Yamabe, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983, 329; (b) H. Kwart, A.A. Kahn, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1959)).

b) N-тозилімінофеніліодинамом та каталітичними кількостями Cu(I)трифталату (J.F.K. Müller, P. Vogt, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4805).

c) Вос-азидом та каталітичними кількостями хлориду заліза (II) (T. Bach, C. Korber, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5015) або

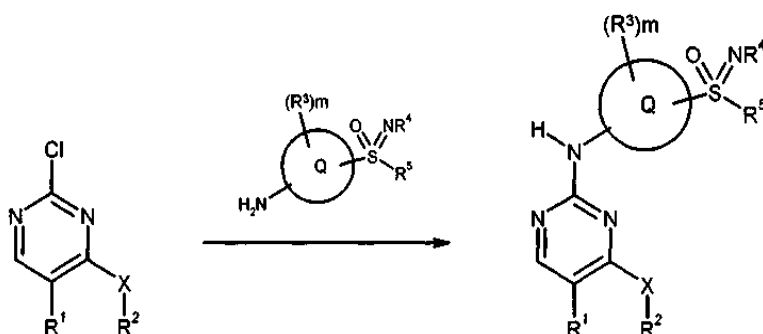
d) о-мезитилсульфонілгідроксиламіном (MSH) (C.R. Johnson, R. A. Kirchhoff, H.G. Corkins, J. Org. Chem. 1974, 39, 2458).

e) [N-(2-(триметилсиліл)етансульфоніл)іміно]феніліодинамом ( $PhI=NSes$ ) (S. Cren, T.C. Kinahan, C.L. Skinner та H. Tye, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2749).

Відносно структури та конфігурації сульфоксिमіни звичайно мають високу стабільність (C. Bolm, J.P. Hildebrand, J. Org. Chem. 2000, 65, 169). Такі властивості функціональної групи часто також дозволяють використовувати інтенсивні умови реакції та уможливлюють здійснення простої дериватизації сульфоксिमінів в іміназоті та  $\alpha$ -вуглеці. Енантіомерно чисті сульфоксिमіни також використовуються як допоміжні речовини при синтезі ((a) S.G. Pyne, Cipro Reports 1992, 12, 57; (b) C.R. Johnson, Aldrichchimica Acta 1985, 18, 3). Одержання енантіомерно чистих сульфоксिमінів описане, наприклад, за допомогою рацематного відщеплення за допомогою енантіомерно чистої камфор-10-сульфонової кислоти ((a) C.R. Johnson, C.W. Schroeck, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7418; (b) C.S. Shiner, A.H. Berks, J. Org. Chem. 1988, 53, 5543). Інший спосіб для одержання оптично активних сульфоксिमінів полягає у стереоселективному імінуванні оптично активних сульфоксидів при використанні MSH ((a) C. Bolm, P. Müller, K. Harms, Acta Chem. Scand. 1996, 50, 305; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 38, 1239).

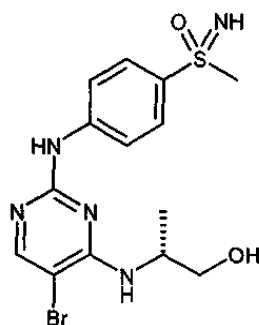
Наступні приклади пояснюють одержання сполук відповідно до винаходу без обмеження об'єму заявлених сполук цими прикладами.

Варіант 1 процесу



Замісники Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та m мають значення, такі, як зазначено в загальній формулі (I).

Приклад 1.0) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-3-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



#### Спосіб А

40мг (0,23ммоль) (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-метилсульфоксиміду та 62мг (0,23ммоль) (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропан-1-олу змішували в атмосфері аргону з 0,5мл тетрафторборату 1-бутил-3-метилімідазолію (оглядова стаття по іонних рідинах: а) T. Welton, Chem. Rev. 1999, 99, 2071 b) H. Zhao, Aldrichimica Acta 2002, 35, 75 c) M.J. Earle, K.R. Seddon, ACS Symposium Series 2002, 819, 10) і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом наступних 3 годин при цій температурі. Отриманий продукт змішували з 0,08мл 4 молярного розчину хлористоводневої кислоти в діоксані та перемішували протягом 60 годин при 60°C. Після охолодження реакційну суміш змішували з 10мл етилацетату та перемішували протягом 10 хвилин. Органічний розчинник декантували, а залишок розчиняли в 10мл метанолу. Суміш змішували з 200мл етилацетату та потім промивали 50мл насиченого розчину NaCl. Органічну фазу висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/етанол, 8:2). Одержували 23мг (0,06ммоль, що відповідає 26% від теоретичного) продукту.

#### Спосіб В

Розчин 267мг (1,0ммоль) (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропан-1-олу в 2мл ацетонітрилу додавали при кімнатній температурі до

171мг (1,0ммоль) (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-метилсульфоксиміду в 1мл ацетонітрилу. Порцію змішували з 0,25мл 4 молярного розчину хлористоводневої кислоти в діоксані та перемішували при температурі кипіння протягом ночі. Видаляли розчинник, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (DCM/EtOH 8:2). Сировинний продукт, отриманий таким чином, на завершення очищали за допомогою РХВРЗ (рідинної хроматографії високої роздільної здатності):

Колонка: Luna C 18(2) 5мкм  
Висота × ID: 150×21,2мм  
Елюанти: А=H<sub>2</sub>O, В=ACN, А/0,5г NH<sub>4</sub>Ac/л

Швидкість витікання: 10,0мл/хв.  
Гradient: 5→100% В(5')-5→100% В(30')+100%В(5')

Детектор: PDA 214нм  
Температура: 21°C

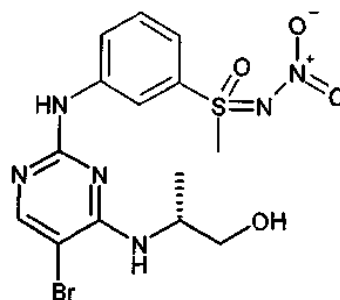
Час утримання у хв.: 20,3

Одержували 53мг (0,13ммоль, що відповідає 13% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (br, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).

MS: 400 (ES).

Приклад 1.1) Одержання (RS)-S-[3-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метил-N-нітросульфоксиміду



Розчин 37мг (0,17ммоль) (RS)-S-(3-амінофеніл)-S-метил-N-нітросульфоксиміду в 3мл ацетонітрилу змішували з 91мг (0,34ммоль) (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропан-1-олу та 0,06мл 4 молярного розчину хлористоводневої



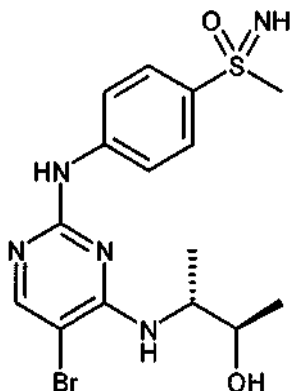
кислоти в діоксані, перемішували при температурі кипіння протягом ночі. Додавали ще 0,05мл 4-моллярного розчину хлористоводневої кислоти в діоксані та нагрівали при температурі кипіння протягом наступних 6 годин. Після моніторингу за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) суміш знову змішували з 92мг (0,34ммоль) (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропан-1-олу та нагрівали при температурі кипіння протягом ночі. Після охолодження порцію підлужували за допомогою насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Залишок, отриманий таким чином, очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 95:5). Одержували 24мг (0,05ммоль, що відповідає 32% від теоретичного) продукту (діастереоізомери А/В 1:1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,85 (s, 2H, A+B), 8,73 (m, 1H, A), 8,69 (m, 1H, B), 8,11 (s, 1H, A), 8,10 (s, 1H, B), 7,92 (m, 2H, A+B), 7,58 (m, 4H, A+B), 6,40 (m, 2H, A+B), 4,86 (t, 2H, A+B), 4,32 (m, 2H, A+B), 3,68 (s, 3H, A), 3,66 (s, 3H, B), 3,55 (m, 4H, A+B), 1,23 (d, 3H, A), 1,21 (d, 3H, B).

MS: 445 (ES).

Отримані за допомогою способів, подібних описаним вище процесам, варіанти являють собою сполуки, представлені нижче:

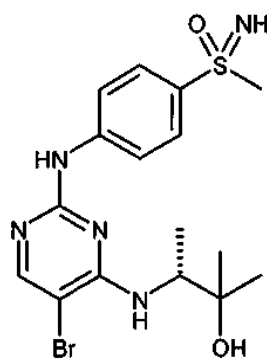
Приклад 1.2) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(1R,2R)-(2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксिमиду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,73 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 5,02 (br, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (d, 3H).

MS: 414 (ES).

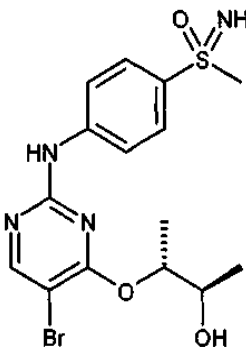
Приклад 1.3) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксिमиду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,72 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,19 (m, 9H).

MS: 428 (ES).

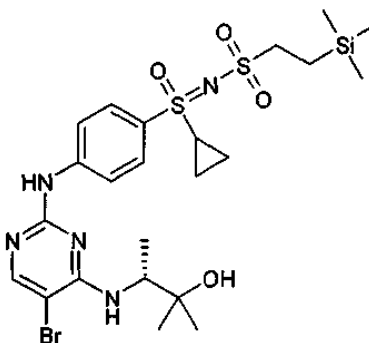
Приклад 1.4) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксимиду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 10,12 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,13 (d, 3H).

MS: 415 (ES).

Приклад 1.5) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-циклопропіл-N-[2-(триметилсиліл)етил]сульфоніл]сульфоксимиду



95мг (0,32ммоль) (R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]-2-метилбутан-2-олу розчиняли в 2мл ацетонітрилу та змішували з 116мг

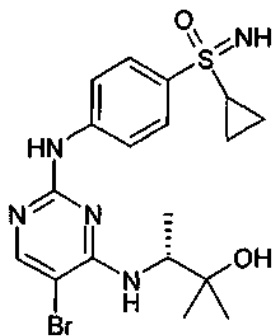
(0,32ммоль) (RS)-S-(4-амінофеніл)-S'-циклопропіл-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду. Після додання 0,08мл приблизно 4N розчини HCl у діоксані та 0,08мл води суміш нагрівали в герметичній пробірці протягом 16 годин до температури 75°C. Суспензію фільтрували та фільтрат розділяли за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан - дихлорметан/етанол 95:5, 15мл/хв.). Фракції 43-51хв. містили 50мг (25% від теоретичного) бажаного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO): 9,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,37-1,00 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

MS: 618/620 (100%, ES).

Приклад 1.6) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-циклопропілсульфоксиміду

Спосіб C



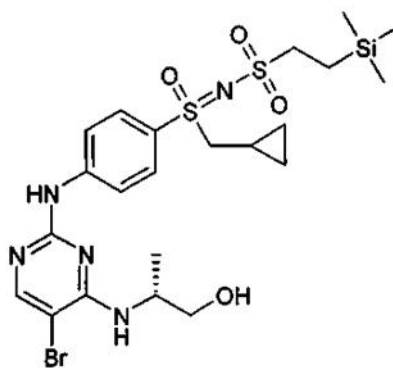
50мг (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-циклопропіл-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду розчиняли в 1мл тетрагідрофурану та змішували з 0,3мл 1M розчину фториду тетрабутиламонію у тетрагідрофурані. Суміш перемішували протягом 3 днів при температурі 50°C та очищали за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан - дихлорметан/етанол 9:1). Одержували 10мг (28% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO): 9,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,16 (m, 1H), 1,40-1,00 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,15 (s, 3H).

MS: 454/456 (20%, ES).

Отримані за допомогою способів, подібних описаним вище процесам, варіанти являють собою сполуки, представлені нижче:

Приклад 1.7) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-(циклопропілметил)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду

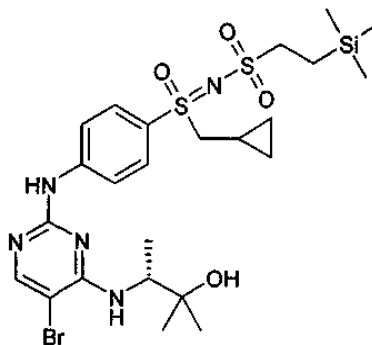


<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO): 10,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,58 (s br, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,97 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,12 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

MS: 604/606 (100%, ES).

Точка плавлення: 195°C (розкладання).

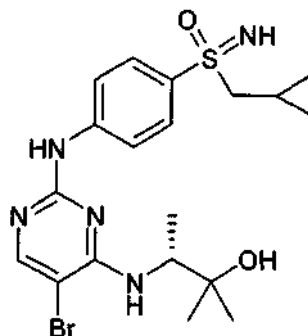
Приклад 1.8) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-(циклопропілметил)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO): 9,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,13 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

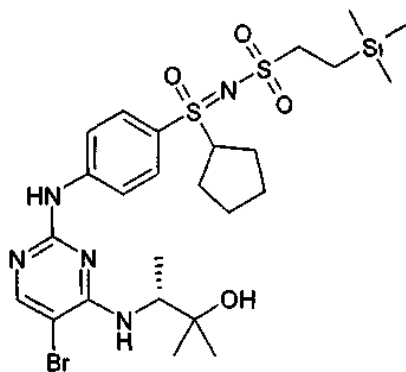
MS: 632/634 (40%, ES).

Приклад 1.9) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-(циклопропілметил)сульфоксиміду



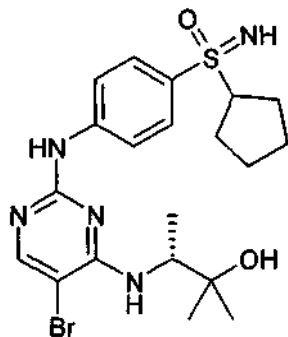
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,73 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Приклад 1.10) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-циклопентил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду



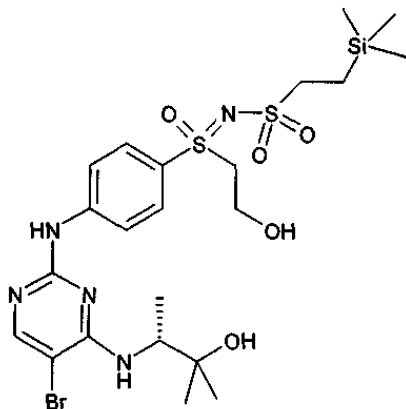
Точка плавлення: 200-201°C.

Приклад 1.11) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-циклопентилсульфоксиміду



Точка плавлення: 194-196°C.

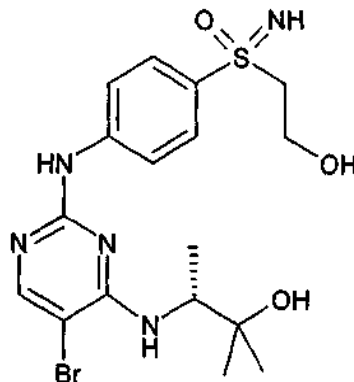
1.12) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-(2-гідроксіетил)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду



Розчин 200мг (0,55ммоля) (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-(2-гідроксіетил)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду в 2мл ацетонітрилу та 0,5мл води змішували з 0,17мл 4N розчину HCl у діоксані. Додавали 198мг (0,67ммоля) (R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]-2-метилбутан-2-олу в 1,5мл ацетонітрилу та порцію перемішували протягом 20 годин при температурі 80°C. Видаляли розчинник та отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 9:1). Одержували 148мг (0,24ммоля, що відповідає 44% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,20 (m, 9H), 0,96 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Приклад 1.13) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-(2-гідроксіетил)сульфоксиміду

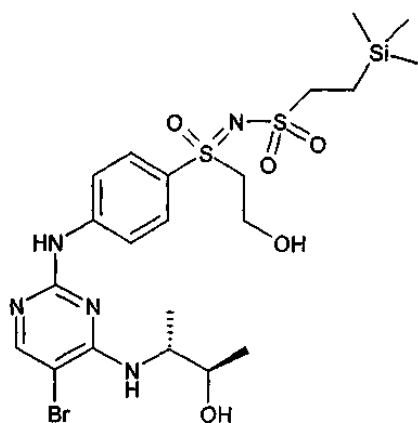


<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,17 (m, 9H).

Суміш діастереоізомерів, отриману таким чином, розділяли на чисті діастереоізомери за допомогою РХВРЗ.

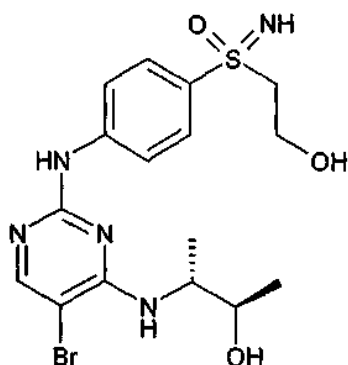
Колонка:	Chiralpak AD 20мкм
Висота × ID:	250×60мм
Елюанти:	Гексан/етанол 70:30
Швидкість витікання:	80мл/хв.
Детектор:	УФ 300нм
Температура:	Кімнатна температура
Час утримання у хв.:	23,41; Діастереоізомер 1 (Приклад 1.14)
	54,16; Діастереоізомер 2 (Приклад 1.15)

1.16) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метил-пропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-(2-гідроксіетил)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,76 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

1.17) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((R)-2-гідрокси-1-метил-пропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-(2-гідроксіетил)сульфоксиду



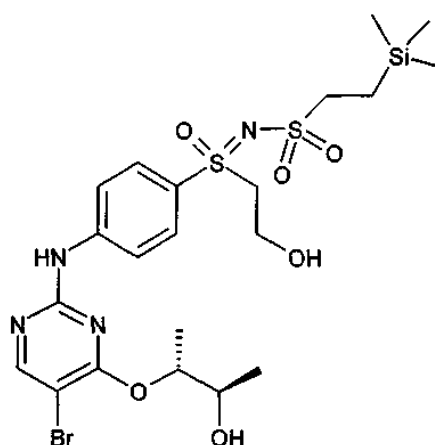
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,75 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,85 (tr, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,08 (d, 3H).

MS: 444 (ES).

Суміш діастереоізомерів, отриману таким чином, розділяли на чисті діастереоізомери за допомогою препаративної РХВРЗ:

Колонка:	Chiralpak AD-H 5мкм
Висота × ID:	250×20мм
Елюанти:	A: гексан, C: етанол
Швидкість витікання:	10мл/хв.
Градiєнт:	Ізократичний 50% C
Детектор:	УФ 300нм
Температура:	Кімнатна температура
Час утримання у хв.:	13,1; Діастереоізомер 1 (Приклад 1.18) 18,9; Діастереоізомер 2 (Приклад 1.19)

1.20) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((R)-2-гідрокси-1-метил-пропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-(2-гідроксіетил)-N-[2-(триметилсिलіл)етилсульфоніл]сульфоксиду

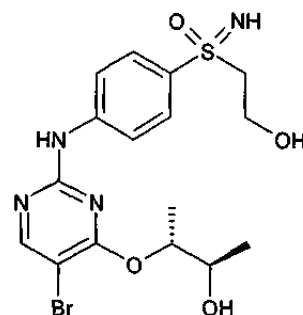


Розчин 205мг (0,56ммоля) (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-(2-гідроксіетил)-N-[2-(три метилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиду в 2мл ацетонітрилу змішували з 0,15мл 4N розчину HCl у діоксані. 175мг (0,62ммоля) (2R,3R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу в 2мл ацетонітрилу додавали до зразка та перемішували протягом 24 годин при 70°C. Потім суміш перемішували протягом наступних 24 годин при 85°C. Видаляли розчинник, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 9:1). Одержували 110мг (0,18ммоля, що відповідає 32% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,31 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 3,75 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 1,32 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

MS: 609 (ES).

1.21) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((1R,2R)-2-гідрокси-1-метил-пропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-(2-гідроксіетил)сульфоксиду

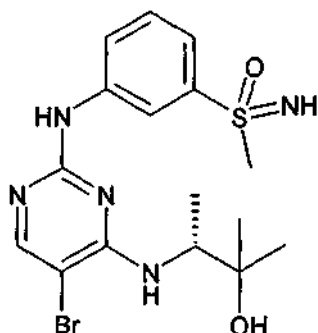


Колонка:	Kromasil C8 5мкм
Висота × ID:	125×20мм
Елюанти:	A: H <sub>2</sub> O+0,1% NH <sub>3</sub> , B: ACN
Швидкість витікання:	15мл/хв.
Градiєнт:	24->38%B(10')->95(1')
Детектор:	УФ 300нм
Температура:	Кімнатна температура
Час утримання у хв.:	10,9

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,85 (tr, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).

MS: 445 (ES).

Приклад 1.22) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду

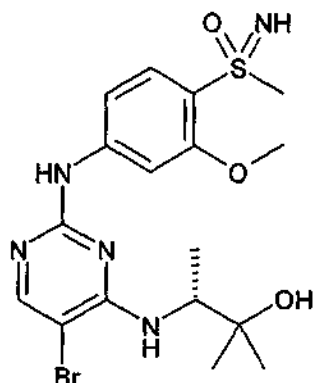


127мг (0,43ммоль) (R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]-2-метилбутан-2-олу в 1мл ацетонітрилу додавали до 74мг (0,43ммоль) (RS)-S-(3-амінофеніл)-S-метилсульфоксими́ду в 0,5мл ацетонітрилу. Суміш змішували з 0,1мл 4N розчину HCl у діоксані та порцію нагрівали при температурі кипіння протягом ночі. Видаляли розчинник, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 9:1). Одержували 37мг (0,09ммоль, що відповідає 20% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,65 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 4,82 (br, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,18 (m, 9H).

MS: 428 (ES).

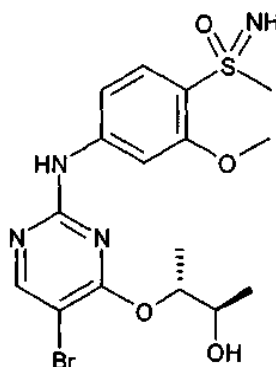
Приклад 1.23) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)-2-метоксифеніл]-S-метилсульфоксими́ду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,32 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,15 (m, 9H).

MS: 458 (ES).

Приклад 1.24) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилпропокси]піримідин-2-іл)аміно)-2-метоксифеніл]-S-метилсульфоксими́ду

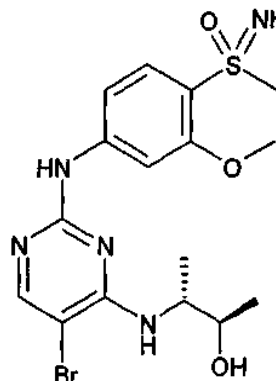


220мг (1,1ммоль) (RS)-S-(4-аміно-2-метоксифеніл)-S-метилсульфоксими́ду та 280мг (1,0ммоль) (2R,3R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу в 10мл ацетонітрилу змішували з 0,28мл 4N розчину HCl у діоксані та перемішували при температурі кипіння протягом ночі. Суміш змішували з 1мл розчину н-бутанол/метанол (9:1) і перемішували при температурі кипіння ще протягом 5 днів. Зразок концентрували випарюванням, а залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/етанол 8:2). Одержували 36мг (0,1ммоль, що відповідає 8% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,81 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,95 (br, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,10 (m, 3H).

MS: 445 (ES).

Приклад 1.25) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)-2-метоксифеніл]-S-метилсульфоксими́ду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,37 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,07 (d, 3H).

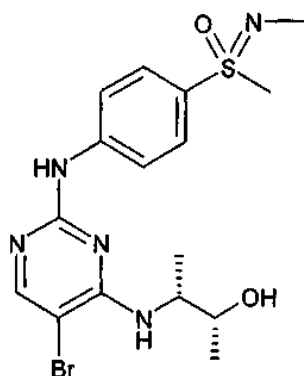
MS: 444 (ES).

Суміш діастереоізомерів, отриману таким чином, розділяли на чисті діастереоізомери при використанні препаративної РХВРЗ:

Колонка:	Chiralpak AD 2мкм
Висота × ID:	250×60мм
Елюанти:	A = гексан, B = етанол
Швидкість витікання:	80мл/хв.
Гradient:	Ізократичний 50%

Детектор: УФ 300нм  
Температура: Кімнатна температура  
Час утримання у хв.: 20,3; Діастереоізомер 1  
(Приклад 1.26)  
34,8; Діастереоізомер 2  
(Приклад 1.27)

Приклад 1.28) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((R)-(2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N,S-диметилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,73 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

MS: 428 (ES)

Суміш діастереоізомерів, отриману таким чином, розділяли на чисті діастереоізомери при використанні препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak AD-H 5мкм  
Висота × ID: 250×4,6мм  
Елюанти: А=гексан, В=етанол А/В, 1% DEA

Швидкість витікання: 15мл/хв.

Градiєнт: Ізократичний 15% В

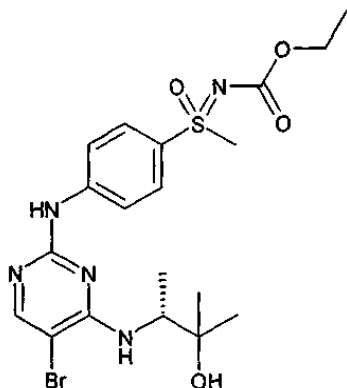
Детектор: УФ 300нм

Температура: Кімнатна температура

Час утримання у хв.: 25,45; Діастереоізомер 1  
(Приклад 1.29)

29,32; Діастереоізомер 2  
(Приклад 1.30)

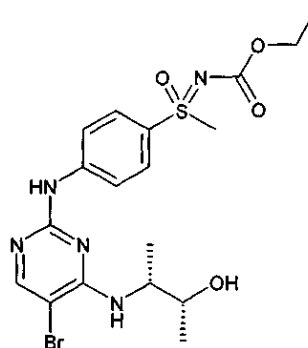
Приклад 1.31) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



600мг (2,48ммоль) (RS)-S-(4-амінофеніл)-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду та 610мг (2,07ммоль) (R)-3-((5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно)-2-метилбутан-2-олу в 8мл ацетонітрилу змішували з 0,52мл води та 0,52мл 4N розчину HCl у діоксані. Суміш перемішували протягом 24 годин при температурі 60°C, а потім концентрували випарюванням. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 8:2). Одержували 649мг (1,30ммоль, що відповідає 53% від теоретичного) продукту.

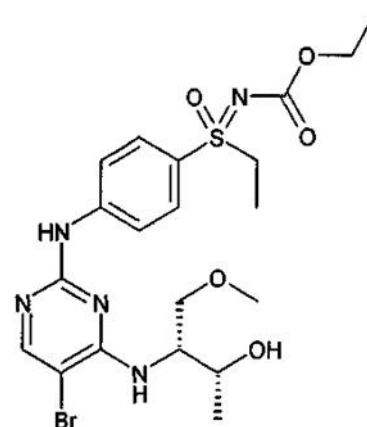
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,10 (m, 12H).

Приклад 1.32) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((R)-(2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,08 (m, 6H).

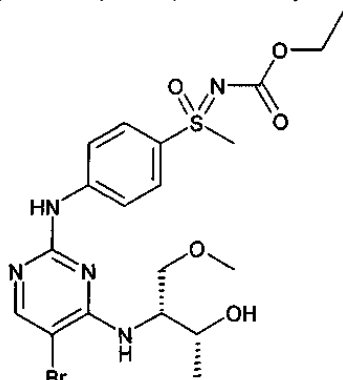
Приклад 1.33) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((1R,2R)-2-гідрокси-1-(метоксиметил)пропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-етилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 1,08 (m, 9H).

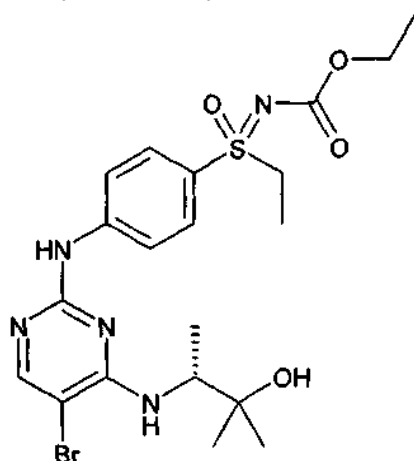
Приклад 1.34) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((1R,2R)-2-гідрокси-1-(метоксиметил)про-

піл]аміно}піримідин-2-іл)аміно]феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



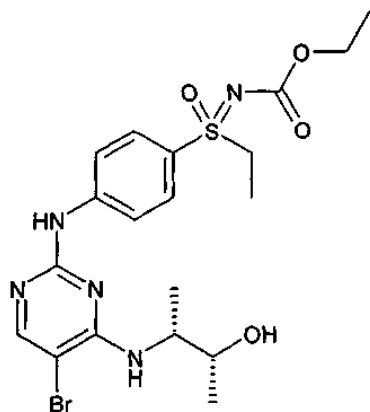
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,10 (m, 6H).

Приклад 1.35) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-етилсульфоксиміду



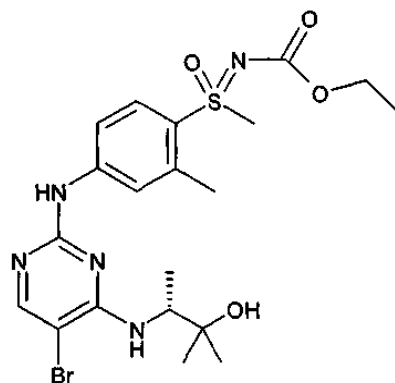
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,54 (q, 2H), 1,15 (m, 15H).

Приклад 1.36) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-етилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 9,92 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (q, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,10 (m, 9H).

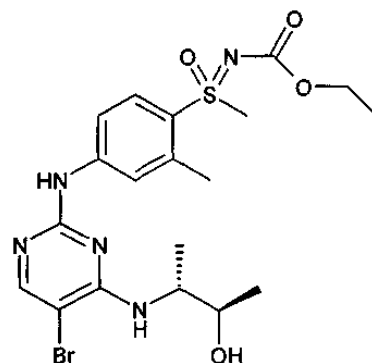
Приклад 1.37) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)-2-метилфеніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 6,22 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,15 (m, 12H).

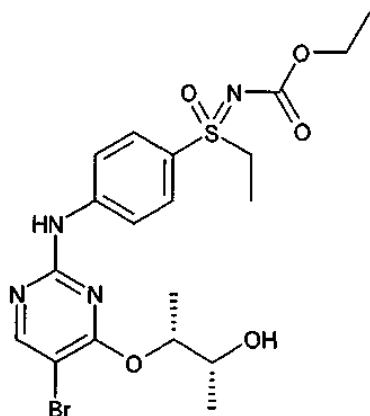
MS: 514 (ES).

Приклад 1.38) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно]піримідин-2-іл)аміно)-2-метилфеніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 6,33 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,08 (m, 6H).

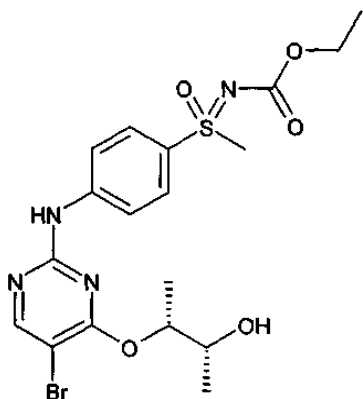
Приклад 1.39) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропокси]піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-етилсульфоксиміду



128мг (0,51ммоль) (RS)-S-[4-амінофеніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-етилсульфоксиду та 150мг (0,53ммоль) (2R,3R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу в 2мл ацетонітрилу змішували з 0,12мл 4N розчину HCl у діоксані. Суміш перемішували протягом 2 днів при температурі 60°C. Видаляли розчинник, а залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 95:5). Одержували 43мг (0,09ммоль, що відповідає 17% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,53 (q, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,10 (m, 9H).

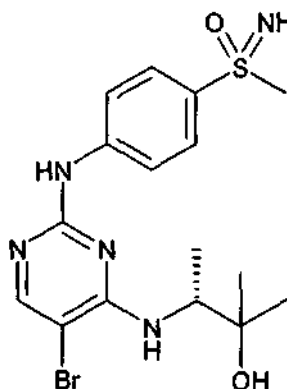
Приклад 1.40) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропокси]піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,24 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,11 (m, 6H).

Спосіб D

Приклади 1.41/1.42) Одержання та розділення на діастереоізомери (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл]аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду (Приклад 1.3)



1,65г (3,30ммоль) (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(R)-2-гідрокси-1,2-диметилпропіл]аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиду в 6,5мл етанолу змішували з 19,1мл (6,69ммоль) 0,35 молярного розчину NaOEt в етанолі та перемішували при температурі кипіння протягом 5 годин. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім додавали до насиченого розчину NaCl. Суміш екстрагували за допомогою етилацетату та об'єднані органічні фази висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 9:1). Одержували 0,95г (2,22ммоль, що відповідає 67% від теоретичного) продукту.

Аналітичні дані є подібні таким Прикладу 1.3 з Варіанту 1 процесу, Спосіб А.

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

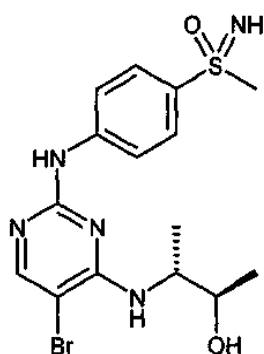
Колонка:	Chiralpak OJ 20мкм
Висота × ID:	290×50,8мм
Елюанти:	A = Гексан+0,1% DEA, B = етанол

Швидкість витікання:	80мл/хв.
Гradient:	Ізократичний 15% B
Детектор:	УФ 300нм
Температура:	Кімнатна температура
Час утримання у хв.:	29,4; Діастереоізомер 1 (Приклад 1.41) 37,1; Діастереоізомер 2 (Приклад 1.42)

Подібно до цього одержували:

Приклади 1.43/1.44) Одержання та розділення на діастереоізомери (RS)-S-[4-((5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду (Приклад 1.2)





Аналітичні дані є подібними таким Прикладу 1.2 з Варіанту 1 процесу, Спосіб А.

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak OJ 20мкм  
Висота × ID: 290×50,8мм  
Елюанти: А = Гексан+0,1% DEA,  
В = етанол

Швидкість витікання:

80мл/хв.

Градiєнт: Ізократичний 15% В

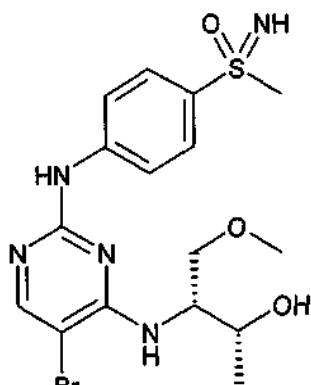
Детектор: УФ 280нм

Температура: Кімнатна температура

Час утримання у хв.: 44,6; Діастереоізомер 1 (Приклад 1.43)

57,3; Діастереоізомер 2 (Приклад 1.44)

Приклад 1.45) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-(((1R,2R)-2-гідрокси-1-(метоксиметил)пропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,77 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 5,12 (br, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,19 (d, 3H).

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak OJ 20мкм  
Висота × ID: 290×50,8мм  
Елюанти: Гексан/етанол 80:20

Швидкість витікання:

80мл/хв.

Градiєнт: Ізократичний 15% В

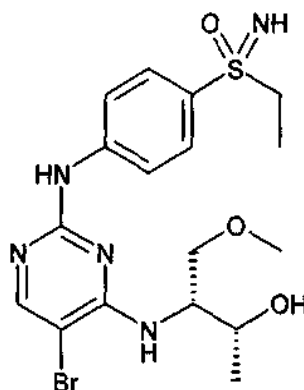
Детектор: УФ 300нм

Температура:  
Час утримання у хв.:

Кімнатна температура  
47,55 : Діастереоізомер 1  
(Приклад 1.46)

61,02 : Діастереоізомер 2  
(Приклад 1.47)

Приклад 1.48) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-(((1R,2R)-2-гідрокси-1-(метоксиметил)пропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-етилсульфоксиду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 1,07 (m, 6H).

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak OJ 20мкм  
Висота × ID: 290×50,8мм  
Елюанти: Гексан : етанол 80:20

Швидкість витікання:

80мл/хв.

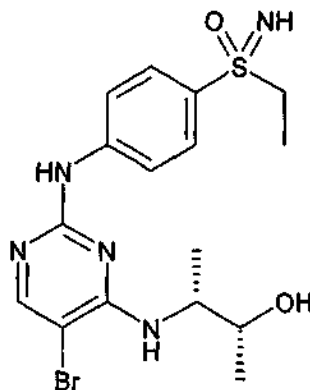
Детектор: УФ 280нм

Температура: Кімнатна температура

Час утримання у хв.: 45,5 : Діастереоізомер 1 (Приклад 1.49)

55 53,1 : Діастереоізомер 2  
(Приклад 1.50)

Приклад 1.51) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-(((1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-етилсульфоксиду



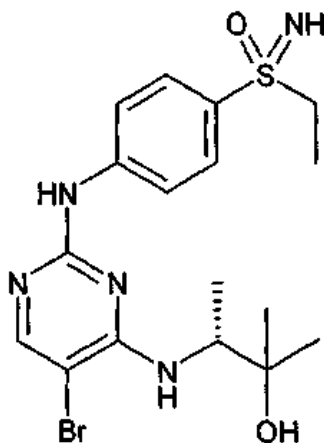
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,03 (q, 2H), 1,22 (d, 3H), 1,10 (m, 6H).

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak OJ 20мкм  
Висота × ID: 290×50,8мм  
Елюанти: А: Гексан+0,1% DEA;  
В: Етанол

Швидкість витікання: 80мл/хв.  
Гradient: Ізократичний 15% В  
Детектор: УФ 300нм  
Температура: Кімнатна температура  
Час утримання у хв.: 34,0 : Діастереоізомер 1 (Приклад 1.52)  
43,7 : Діастереоізомер 2 (Приклад 1.53)

Приклад 1.54) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримидин-2-іл}аміно)феніл]-S-етилсульфоксими́ду

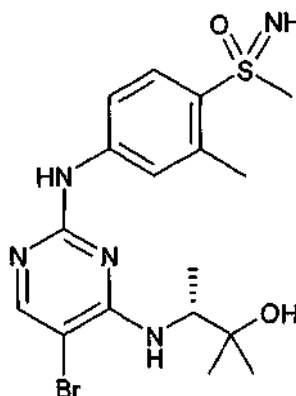


<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,74 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 6,09 (d, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,06 (q, 2H), 1,15 (m, 12H).

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak OJ 20мкм  
Висота × ID: 290×60мм  
Елюанти: Гексан/2-Пропанол 80:20  
Швидкість витікання: 80/100мл/хв.  
Детектор: УФ 280нм  
Температура: Кімнатна температура  
Час утримання у хв.: 222,2 : Діастереоізомер 1 (Приклад 1.55)  
249,8 : Діастереоізомер 2 (Приклад 1.56)

Приклад 1.57) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримидин-2-іл}аміно)-2-метилфеніл]-S-метилсульфоксими́ду



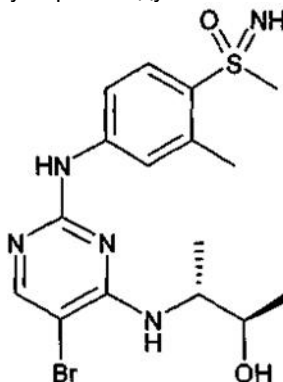
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,2 (m, 9H).

MS: 442 (ES).

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка: Chiralpak AS 20мкм  
Висота × ID: 290×50,8мм  
Елюанти: А = Гексан, В = Етанол  
Швидкість витікання: 80мл/хв.  
Gradient: Ізократичний 15% В  
Детектор: УФ 300нм  
Температура: Кімнатна температура  
Час утримання у хв.: 18,96; Діастереоізомер 1 (Приклад 1.58)  
21,56; Діастереоізомер 2 (Приклад 1.59)

Приклад 1.60) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(1R,2R)-(2-гідрокси-1-метилпропіл)аміно]піримидин-2-іл}аміно)-2-метилфеніл]-S-метилсульфоксими́ду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,10 (d, 3H).

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

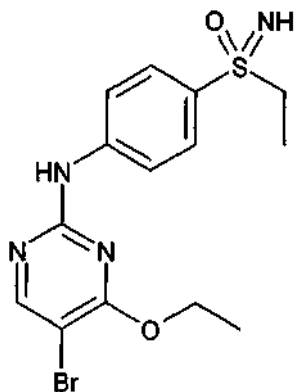
Колонка: Chiralpak AD 20мкм  
Висота × ID: 290×50,8мм  
Елюанти: А: Гексан+0,1% DEA,  
В: Етанол

Швидкість витікання: 80мл/хв.  
Gradient: Ізократичний 25% В

Детектор: УФ 280нм  
Температура: Кімнатна температура  
Час утримання у хв.: 104, Діастереоізомер 1

(Приклад 1.61)  
124, Діастереоізомер 2  
(Приклад 1.62)

Приклад 1.63) Одержання (RS)-S-{4-[(5-бром-4-етоксипіримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-етилсульфоксиміду

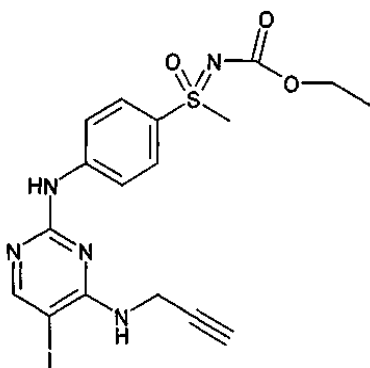


28мг (0,056ммоля) (RS)-S-{4-[(5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропокси]піримідин-2-іл)аміно]феніл}-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду в 0,11мл етанолу змішували з 0,32мл (0,113ммоля) 0,35 молярного розчину NaOEt в етанолі, а потім перемішували при температурі кипіння протягом 6 годин. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім додавали до насиченого розчину NaCl. Суміш екстрагували за допомогою етилацетату та об'єднані органічні фази висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 85:15). Одержували 9мг (0,023ммоля, що відповідає 42% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 4,49 (q, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,07 (q, 2H), 1,40 (tr, 3H), 1,04 (tr, 3H).

MS: 385 (ES).

Приклад 1.64) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-{4-[(5-йод-4-(проп-2-ін-1-іламіно)піримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-метилсульфоксиміду

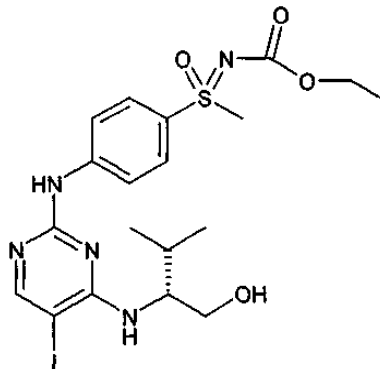


400мг (1,65ммоля) (2-хлор-5-йодпіримідин-4-іл)проп-2-ін-1-іламіну та 630мг (2,15ммоля) (RS)-S-{4-амінофеніл}-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду в 7мл ацетонітрилу змішували з 0,6мл 4N розчину HCl у діоксані та 1мл води. Суміш перемішували протягом 24 годин при температурі 50°C. Видаляли розчинник, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 9:1). Одержували 279мг (0,56ммоля, що відповідає 54% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,19 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,59 (br, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,88 (q, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,18 (br, 1H), 1,10 (tr, 3H).

MS: 500 (ES).

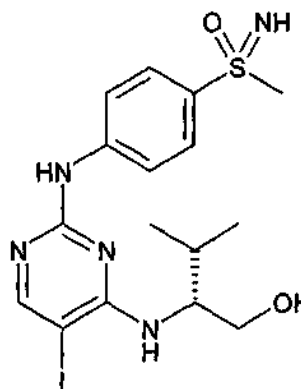
Приклад 1.65) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-s-{4-[(R)-[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]-5-йодпіримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 4,85 (tr, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (q, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,10 (tr, 3H), 0,95 (dd, 6H).

MS: 548 (ES)

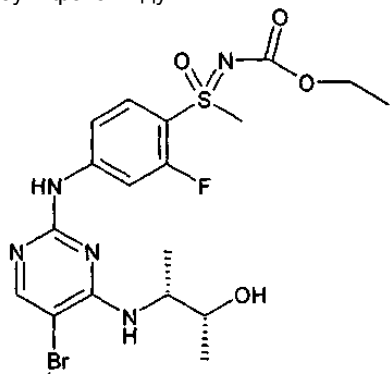
Приклад 1.66) Одержання (RS)-S-{4-[(R)-[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно]-5-йодпіримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,68 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 4,86 (tr, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,94 (m, 6H).

Приклад 1.67) Одержання (RS)-S-{4-[(5-бром-4-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-

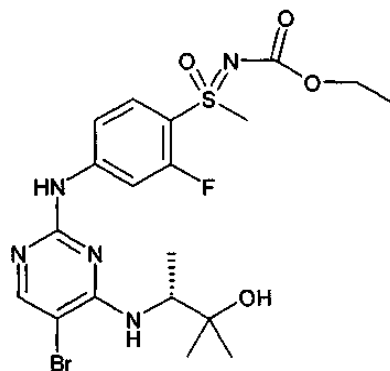
метилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)-2-фторфеніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,03 (br, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,09 (m, 6H).

MS: 504 (ES).

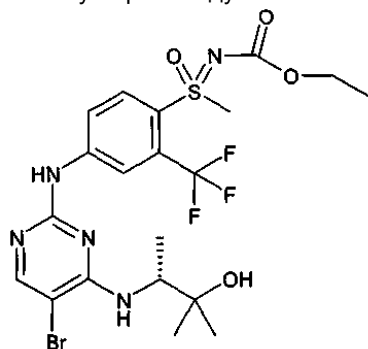
Приклад 1.68) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)-2-фторфеніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,12 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,11 (m, 12H).

MS: 518 (ES).

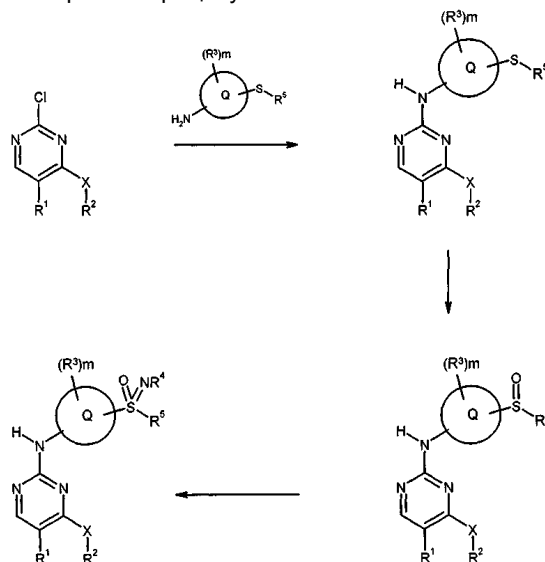
Приклад 1.69) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1,2-трифторметилпропіл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)-2-фторфеніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 4,90 (br, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,89 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,12 (m, 12H).

MS: 568 (ES).

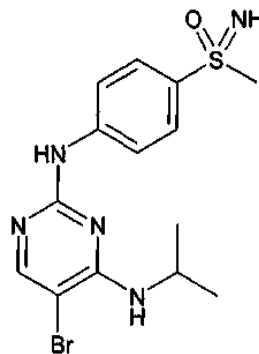
Варіант 2 процесу



Замісники  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$ , і  $m$  мають значення, такі, як зазначено в загальній формулі (I).

Спосіб А

Приклад 2.0) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-(ізопропіламіно)піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



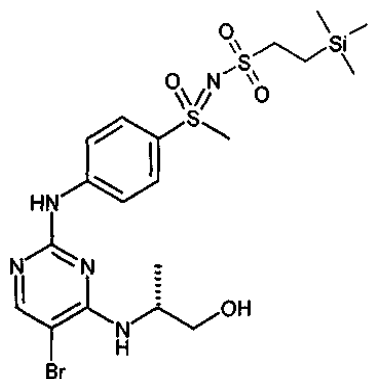
185мг (0,50ммоля) (RS)-5-бром- $N^4$ -ізопропіл- $N^2$ -[4-(метилсульфініл)феніл]піримідин-2,4-діаміну в 1мл ДХМ змішували з 40мг (0,55ммоля) азида натрію. Суміш повільно змішували з 0,13мл концентрованою сірчаною кислотою при 0°C, а потім нагрівали до 45°C. Через 16 годин суміш охолоджували до кімнатної температури, змішували з 2мл 1N розчину NaOH та екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 9:1). Одержували 38мг (0,10ммоля, що відповідає 20% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 9,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,29 (d, 6H).

MS: 384 (ES).

Спосіб В

Приклад 2.1) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксिमиду



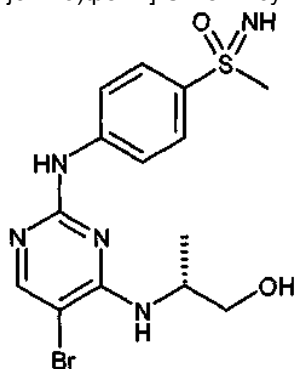
50мг (0,13ммоль) (R)-2-[5-бром-2-{{(RS)-4-метилсульфінілфеніламіно}піримідин-4-іламіно}пропан-1-олу в 3мл ацетонітрилу змішували зі шпателем, наповненим  $\text{CuPF}_6[\text{CH}_3\text{CN}]_4$  (приблизно 0,05 еквіваленти), і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш охолоджували на крижаній бані, змішували з 55мг (0,13ммоль) [N-(2-(триметилсиліл)етансульфоніл)іміно]феніл-йодидану, і перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш знову охолоджували на крижаній бані, змішували зі шпателем, наповненим  $\text{CuPF}_6[\text{CH}_3\text{CN}]_4$ , і з 22мг (0,06ммоль) [N-(2-(триметилсиліл)етансульфоніл)іміно]феніл-йодидану та перемішували протягом наступних 3 годин при кімнатній температурі. Суміш випарювали до сухого стану, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії. Одержували 20мг (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксимиду із точкою плавлення  $194-197^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

MS: 564/566 (100%, ES).

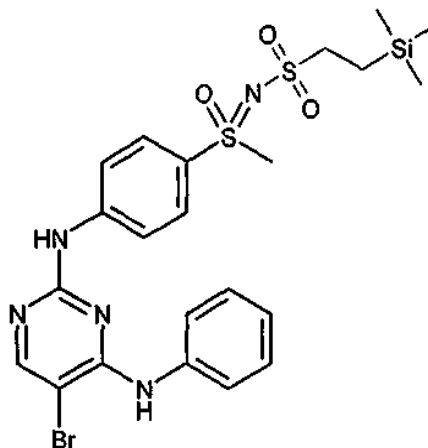
Отриманими за допомогою способу, подібного до згаданих вище Спосібів А та Варіанту 2 процесу, були наступні сполуки:

Приклад 1.0) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(R)-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксимиду



Після відщиплення Ses-захисної групи за допомогою фториду тетрабутиламонію аналогічно Прикладу 1.6 (як описане в Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2751), одержували 10мг (0,02ммоль, що відповідає 70% від теоретичного) продукту.

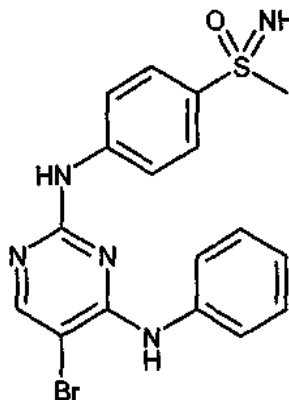
Приклад 2.2) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-(феніламіно)піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксимиду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,86-3,03 (m, 2H), 0,82-1,01 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

MS: 582/584 (100%, ES).

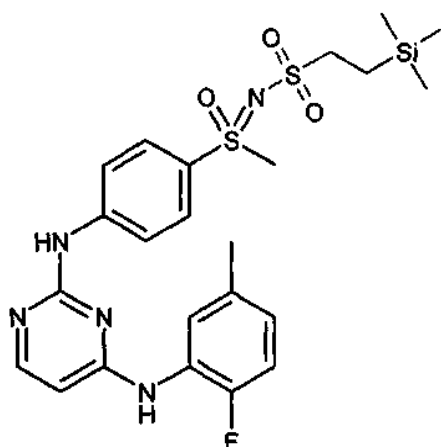
Приклад 2.3) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-(феніламіно)піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксимиду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,82 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,00 (s, 3H).

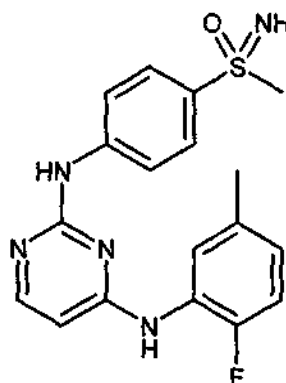
MS: 418/420 (20%, ES).

Приклад 2.4) Одержання (RS)-S-[4-({4-[(2-фтор-5-метилфеніл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксимиду

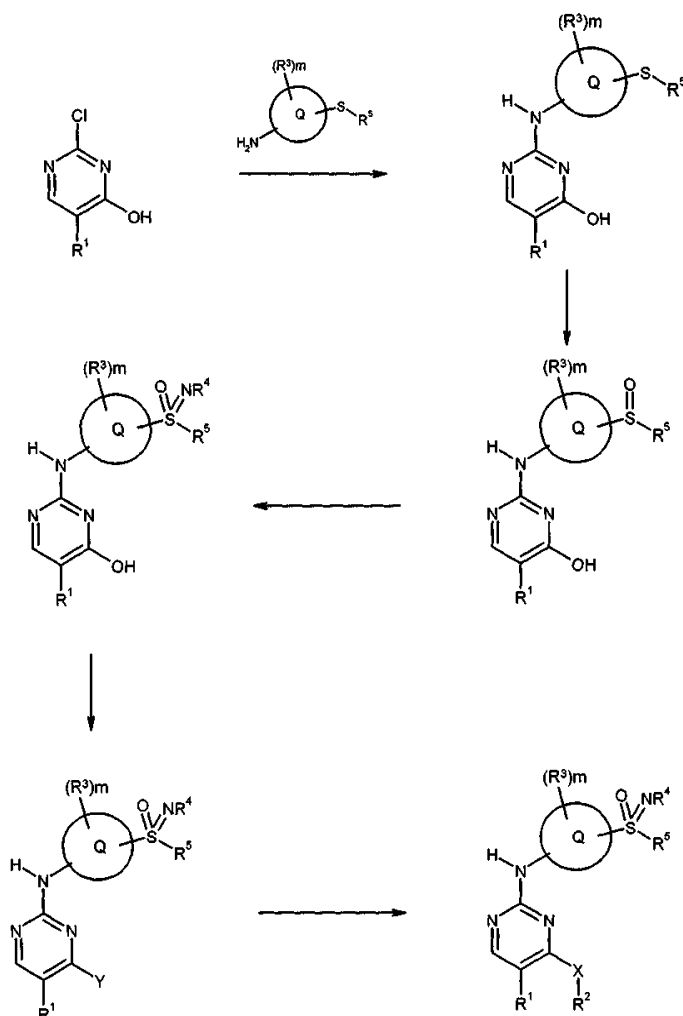


$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,85 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,81-2,90 (m, 2H), 0,87-1,00 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).  
MS: 536 (100%, ES).

Приклад 2.5) Одержання (RS)-S-[4-({4-[(2-фтор-5-метилфеніл)аміно]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду

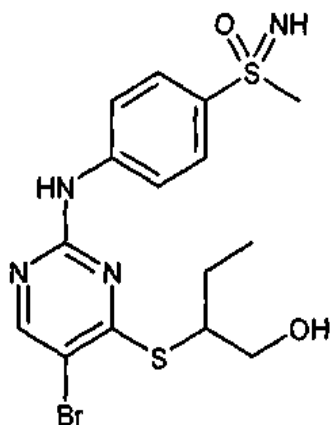


$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 9,65 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,02 (s, 3H).  
MS: 372 (10%, ES).  
Варіант процесу 3



Замісники  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ , Q, і m мають значення такі, як зазначено в загальній формулі (I). Y має значення галогену.

Приклад 3.0) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(RS)-(1-гідроксиметилпропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду



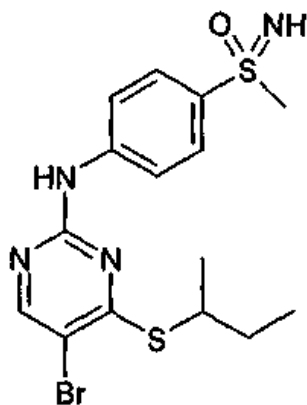
362мг (RS)-S-[4-((5-бром-4-хлорпіримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду розчиняли в 1,5мл диметилформаміду, змішували з 0,5мл триетиламіну та 320мг (RS)-2-меркаптобутан-1-олу та перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш випарювали до сухого стану у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/етанол). Одержували 255мг продукту із точкою плавлення 175-180°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,18 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 5,13 (t, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).

MS: 431/433 (95/100%, ES).

Отриманими за допомогою способу, подібного до описаного, є наступні сполуки:

Приклад 3.1) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((RS)-(1-метилпропіл)сульфаніл)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду

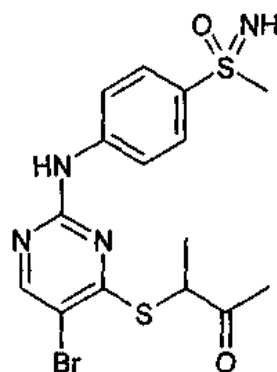


Точка плавлення: 175-183°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,19 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,42 (d, 2H), 1,01 (t, 3H).

MS: 415/417 (90/100%, ES).

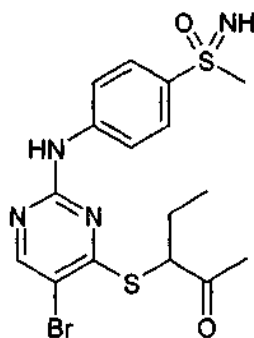
Приклад 3.2) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((RS)-(1-метил-2-оксипропіл)сульфаніл)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S'-метилсульфоксими́ду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,18 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (s, 4H), 4,82 (q, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,52 (d, 3H).

MS: 429/431 (90/100%, ES).

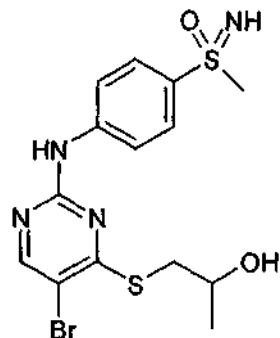
Приклад 3.3) Одержання (RS)-S-[4-((4-((RS)-(1-ацетилпропіл)сульфаніл)-5-бромпіримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86 (s, 4H), 4,79 (t, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,18 (t, 1,5H), 0,96 (t, 1,5H).

MS: 443/445 (90/100%, ES).

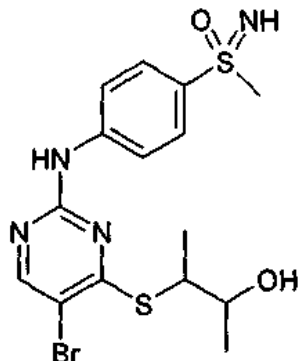
Приклад 3.4) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((RS)-(2-гідроксипропіл)сульфаніл)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксими́ду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).

MS: 417/419 (90/100%, ES).

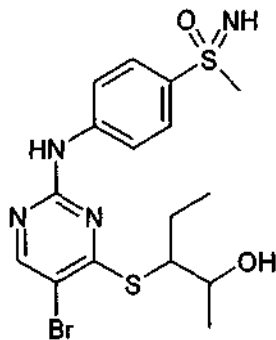
Приклад 3.5) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(RS,RS)-(2-гідрокси-1-метилпропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 4H), 5,13+5,06 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,95 (т, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,42+1,36 (d, 3H), 1,18 (m, 3H).

MS: 431/433 (94/100%, ES).

Приклад 3.6) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(RS,RS)-(1-етил-2-гідроксипропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



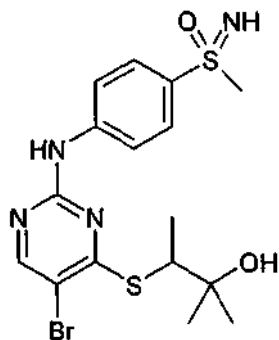
одержували шляхом реакції (RS)-S-[4-({4-[(RS)-(1-ацетилпропіл)сульфаніл]-5-бромпіримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду з 1 еквівалентом боргїдриду натрію в суміші тетрагідрофуран/метанол (1:1).

Точка плавлення: 192-194°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,14 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 5,06+4,98 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 0,99 (t, 3H).

MS: 445/447 (96/100%, ES).

Приклад 3.7) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(RS)-(2-гідрокси-1,2-диметилпропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



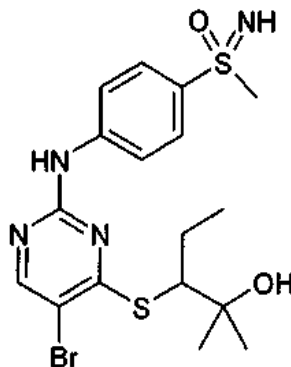
одержували шляхом реакції (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(RS)-(1-метил-2-оксипропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду з 6 еквівалентами броміду метилмагнію у тетрагідрофурані.

Точка плавлення: 201-202°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,43 (d, 3H), 1,27 (s, 6H).

MS: 445/447 (93/100%, ES).

Приклад 3.8) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(RS)-(1-етил-2-гідрокси-2-метилпропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



одержували шляхом реакції (RS)-S-[4-({4-[(RS)-(1-ацетилпропіл)сульфаніл]-5-бромпіримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду з 6 еквівалентами броміду метилмагнію у тетрагідрофурані.

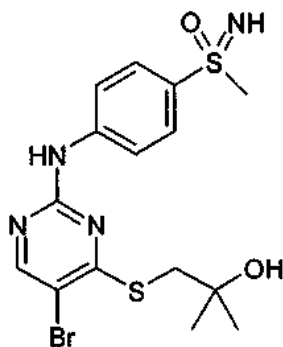
Точка плавлення: 218°C (розкладання)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,95 (dd, 3H).

MS: 459/461 (93/100%, ES).

Приклад 3.9) Одержання (RS)-S-[4-({5-бром-4-[(2-гідрокси-2-метил-пропіл)сульфаніл]піримідин-2-іл}аміно)феніл]-S-метилсульфоксиміду



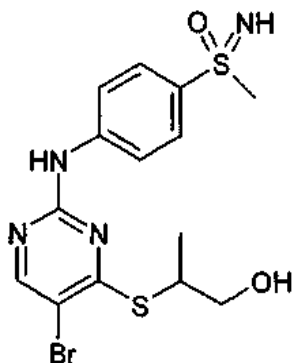


одержували шляхом реакції (RS)-S-[4-((5-бром-4-((4-метоксикарбонілметил)сульфаніл)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду з 6 еквівалентами броміду метилмагнію у тетрагідрофурані.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

MS: 431/433 (94/100%, ES).

Приклад 3.10) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((RS)-(2-гідрокси-1-метилетил)сульфаніл)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду

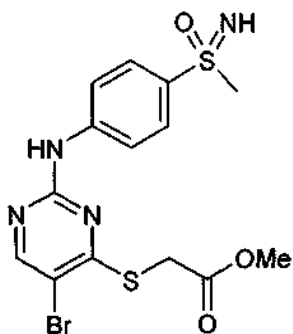


Точка плавлення: 218-220°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,19 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 5,18 (t, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).

MS: 417/419 (92/100%, ES).

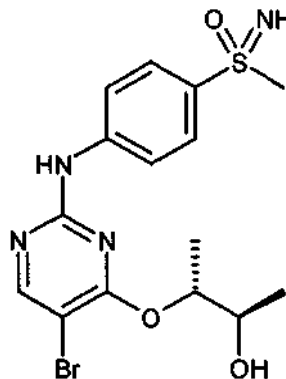
Приклад 3.11) Одержання (RS)-S-[4-((5-бром-4-((4-метоксикарбонілметил)сульфаніл)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 10,22 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 4H), 4,22 (s, 2H), 4,16 (s (br), 1H), 3,58 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

MS: 431/433 (91/100%, ES).

Приклади 3.12/3.13) Одержання та розділення на діастереоізомери (RS)-S-[4-((5-бром-4-((1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропокси)піримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду (Приклад 1.4)



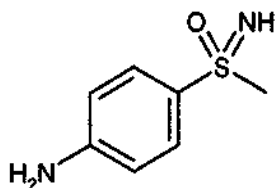
Розчин 674мг (7,5ммоля) (R,R)-(-)-2,3-бутандіолу в 6мл ДМСО змішували частинами при охолодженні водою з 330мг гідриду натрію (55-60%), а потім перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Суміш змішували з 196мг (0,54ммоля) (RS)-S-[4-((5-бром-4-хлорпіримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду у 0,5мл ДМСО та перемішували протягом ночі. Суміш змішували знову з 191мг (0,53ммоля) (RS)-S-[4-((5-бром-4-хлорпіримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду в 0,5мл ДМСО та перемішували протягом наступних двох годин. На завершення, одержану суміш змішували з 190мг (RS)-S-[4-((5-бром-4-хлорпіримідин-2-іл)аміно)феніл]-S-метилсульфоксиду (0,53ммоля) в 0,5мл ДМСО та перемішували протягом однієї години. Суміш додавали до охолодженої льодом води та екстрагували з етилацетату (4х). Об'єднані органічні фази промивали розчином NaCl, фільтрували через ватмановський фільтр та концентрували випарюванням. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/ЕтОН 9:1). Одержували 166мг (0,41ммоля, що відповідає 25% від теоретичного) продукту.

Аналітичні дані є послідовними з такими для препарату відповідно до Варіанту 1 процесу.

Суміш діастереоізомерів розділяли на діастереоізомери шляхом препаративної РХВРЗ:

Колонка:	Chiracel OJ 20мкм
Висота × ID:	290×50,8мм
Елюанти:	A: Гексан, B: Етанол
Швидкість витікання:	80мл/хв.
Градiєнт:	Ізократичний 25% B
Детектор:	УФ 300нм
Температура:	Кімнатна температура
Час утримання у хв.:	32,8 : Діастереоізомер 1 (Приклад 3.12) 39,2 : Діастереоізомер 2 (Приклад 3.13)

Одержання проміжних сполук  
а) Одержання (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-метилсульфоксиміду

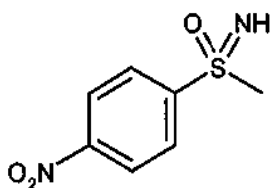


Розчин 2,45г (12,2ммоль) (RS)-S-(4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду в 150мл етанолу піддавали гідрогенізації при кімнатній температурі при використанні 0,80г Pd/C (10% × 50% H<sub>2</sub>O) в атмосфері водню при нормальному тиску протягом 4 годин. Поглинання водню становило 920мл. Суміш фільтрували та концентрували при випарюванні. Залишок, отриманий таким чином, перетравлювали за допомогою діізопропілового етеру. Одержували 1,90г (11,2ммоль, що відповідає 92% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 7,53 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,93 (s, 3H).

ES: 171 (ES).

б) Одержання (RS)-S-(4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду

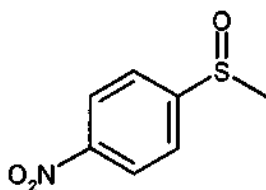


1,56г (8,5ммоль) 1-(метилсульфініл)-4-нітробензолу в 20мл ДХМ змішували з 0,70г (9,5ммоль) азиду натрію. Суміш повільно перемішували при температурі 0°C з 2,3мл концентрованої сірчаної кислоти, а потім нагрівали до 45°C. Через 16 годин суміш охолоджували до кімнатної температури, змішували з водою та екстрагували з ДХМ. Значення pH водної фази доводили до 11 за допомогою 15% розчину NaOH та екстрагували з ДХМ. Об'єднані органічні фази висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Одержували 1,08г (5,4ммоль, що відповідає 63% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,43 (d, 2H), 8,17 (d, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,18 (s, 3H).

ES: 201 (ES).

с) Одержання 1-(метилсульфініл)-4-нітробензолу

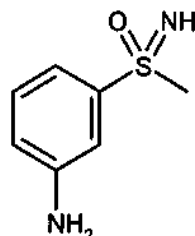


Розчин 16,0г (95ммоль) 1-метилсульфаніл-4-нітробензолу в 400мл ДХМ змішували при кімнатній температурі з 24,6г (100ммоль) 3-хлорпероксибензойної кислоти (приблизно 70%). Через 1 годину суміш розводили ДХМ і промивали за допомогою насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 8:2). Одержували 7,6г (41ммоль, що відповідає 43% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,41 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 2,86 (s, 3H).

ES: 186 (ES).

д) Одержання (RS)-S-(3-амінофеніл)-S-метилсульфоксиміду

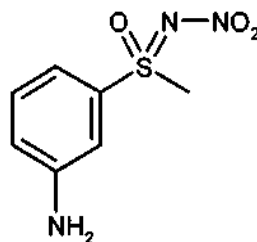


Розчин 200мг (1,00ммоль) (RS)-S-метил-S-(3-нітрофеніл)сульфоксиміду в 20мл ТГФ змішували при кімнатній температурі з 8мл приблизно 10% розчину Ti(III)Cl в 20-30% хлористоводневій кислоті. Через 3 години додавали ще 2мл приблизно 10% розчину Ti(III)Cl у 20-30% хлористоводневій кислоті та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш підлужували за допомогою 1N розчину NaOH і змішували з етилацетатом. Суміш фільтрували та фільтри промивали сумішшю етилацетат/MeOH (3:2). Органічний розчинник видаляли на роторному випарнику, а залишок екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Залишок, отриманий таким чином, очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 95:5). Одержували 82мг (0,48ммоль, що відповідає 48% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 2,98 (s, 3H).

ES: 171 (ES).

е) Одержання (RS)-S-(3-амінофеніл)-S-метил-N-нітросульфоксиміду

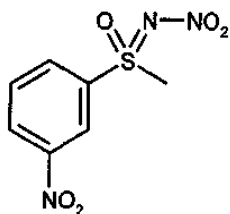


Розчин 100мг (0,41ммоль) (RS)-S-метил-N-нітро-S-(3-нітрофеніл)сульфоксиміду в 8мл ТГФ змішували при кімнатній температурі з 3,1мл приблизно 10% розчину  $Ti(III)Cl$  в 20-30% хлористоводневій кислоті. Через 1 годину додавали ще 1,0мл приблизно 10% розчину  $Ti(III)Cl$  в 20-30% хлористоводневій кислоті, суміш перемішували протягом ще 45 хвилин при кімнатній температурі. Суміш підлужували при використанні 1N розчину NaOH та екстрагували за допомогою етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Залишок, отриманий таким чином, очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 95:5). Одержували 40мг (0,19ммоль, що відповідає 45% від теоретичного) продукту.

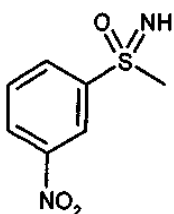
$^1H$ -ЯМР (ДМСО): 7,33 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).

ES: 216(ES).

f) Одержання (RS)-S-метил-N-нітро-S-(3-нітрофеніл)сульфоксиміду (A) і (RS)-S-метил-S-(3-нітрофеніл)сульфоксиміду (B)



A



B

1,0г (6,45ммоль) (RS)-S-феніл-S-метилсульфоксиміду обережно змішували з 3мл концентрованої сірчаної кислоти. При перемішуванні при температурі 0°C, обережно змішували по краплях з 1мл димлячої азотної кислоти та повільно нагрівали протягом ночі до кімнатної температури. Реакційний розчин обережно додавали до охолодженого льодом 1N розчину NaOH. Основну суміш екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Залишок, отриманий таким чином, змішували з 15мл MeOH. Преципітат, утворений таким чином, осушували відсмоктуванням і промивали за допомогою діізопропілового етеру. Після висушування одержували 485мг (1,98ммоль, що відповідає 31% від теоретичного) продукту A. Фільтрат зливали, а преципітат, що утворився таким чином, очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 97:3). Одержували 200мг (1,00ммоль, що відповідає 16% від теоретичного) продукту B.

(A):

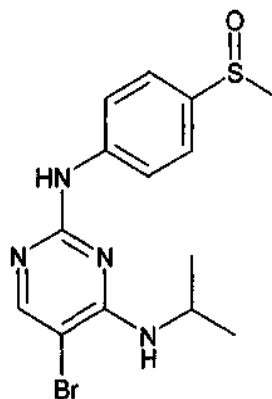
$^1H$ -ЯМР (ДМСО): 8,79 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

(B):

$^1H$ -ЯМР (ДМСО): 8,65 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,17 (s, 3H).

MS: 201 (ES).

g) Одержання 5-бром-N<sup>4</sup>-ізопропіл-N<sup>2</sup>-[4-(метилсульфаніл)феніл]піримідин-2,4-діаміну

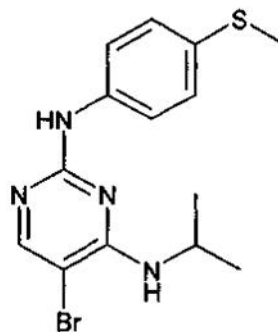


1,77г (4,6ммоль) гідрохлориду 5-бром-N<sup>4</sup>-ізопропіл-N<sup>2</sup>-[4-(метилсульфаніл)феніл]піримідин-2,4-діаміну поміщали в 40мл ДХМ і змішували з 1,73г (5,5ммоль) 3-хлорпероксибензойної кислоти (55%). Суміш перемішували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі, а потім розводили за допомогою ДХМ. Суміш промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$  і насиченим розчином NaCl. Органічну фазу висушували ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 9:1). Одержували 553мг (1,5ммоль, що відповідає 33% від теоретичного) продукту.

$^1H$ -ЯМР (ДМСО): 9,55 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (d, 6H).

MS: 369 (ES).

h) Одержання 5-бром-N<sup>4</sup>-ізопропіл-N<sup>2</sup>-[4-(метилсульфаніл)феніл]піримідин-2,4-діаміну

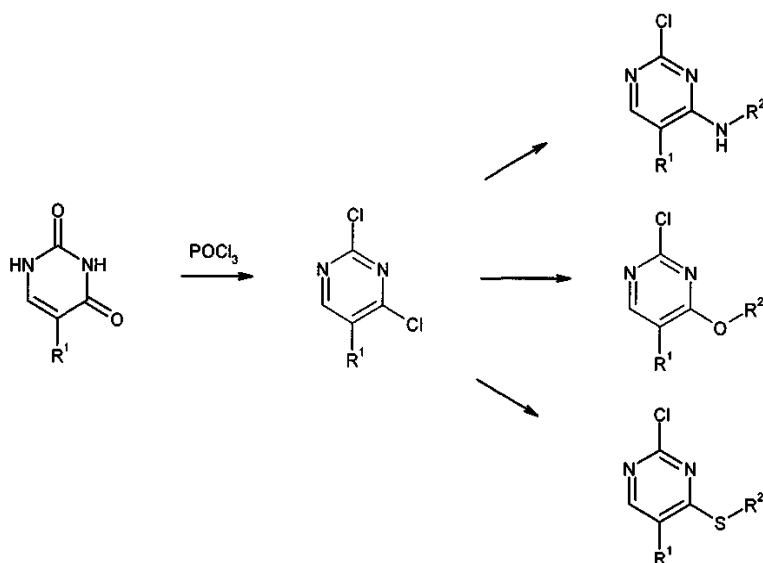


Розчин 4,08г (16,3ммоль) (5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)ізопропіламіну в 20мл ацетонітрилу змішували при кімнатній температурі з розчином 2мл (16,3ммоль) 4-метилсульфанілфеніламіну в 10мл ацетонітрилу. Суміш змішували з 4,1мл 4 молярного розчину хлористоводневої кислоти в діоксані та 4,1мл води, а потім перемішували при температурі кипіння протягом 16 годин. Після охолодження преципітат, що утворився, осушували при відсмоктуванні, промивали водою та висушували. Одержували 4,94г (12,7ммоль, що відповідає 78% від теоретичного) продукту у формі гідрохлориду.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 10,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 1,21 (d, 6H).

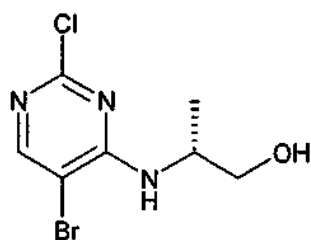
MS: 353 (ES).

Додаткові проміжні продукти



Замісники  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  мають значення такі, як зазначено в загальній формулі (I).

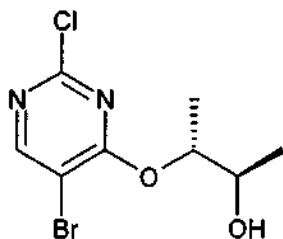
i) Одержання (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропан-1-олу



Розчин 22,8г (100ммолів) 5-бром-2,4-дихлорпіримідину в 100мл ацетонітрилу змішували при температурі  $0^\circ\text{C}$  спочатку з 17,0мл (125ммолів) триетиламіну, а потім з 9,4г (125ммолів) D-аланінолу. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, преципітат, що утворився, осушували при відсмоктуванні, промивали водою, і повністю висушували. Одержували 21,5г (81ммоль, що відповідає 81% від теоретичного) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,21 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 1,17 (d, 3H).

j) Одержання (2R,3R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу

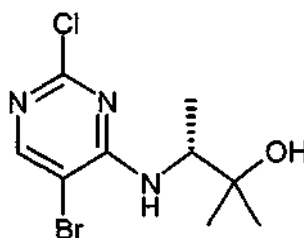


Розчин 1,35г (15,0ммолів) (R,R)-(-)-2,3-бутандіолу в 50мл ТГФ змішували при  $0^\circ\text{C}$  порціями з 480мг (11,0ммолів) гідриду натрію (55% дисперсія), а потім перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Розчин, що утворився, додавали при  $0^\circ\text{C}$  до 2,27г (10,0ммолів) 5-бром-2,4-дихлорпіримідину в 25мл ТГФ. Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 12 годин. Видаляли розчинник, а залишок, отриманий таким чином, очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат 1:1). Одержували 2,29г (8,1ммоль, що відповідає 81% від теоретичного) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,44 (s, 1H), 5,18 (q, 1H), 3,96 (q, 1H), 2,02 (d, 1H), 1,4 (d, 3H), 1,28 (d, 3H).

MS: 281 (ES).

к) Одержання (R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]-2-метилбутан-2-олу

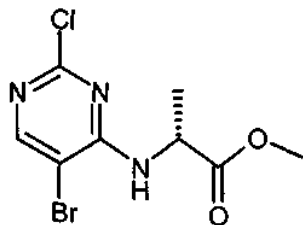


Охолоджений льодом розчин 2,95г (10,0ммолів) метил-N-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-D-аланінату в 150мл ТГФ змішували по краплях з 30мл (90ммолів) 3 молярного розчину бромиду метилмагнію у діетиловому етері. Через 2,5 години при кімнатній температурі суміш змішували з 30мл насиченого розчину хлориду амонію. Суміш розводили водою та екстрагували з етилацетату (3х). Об'єднані органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні.

Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат: 4:1-1:1). Одержували 2,81г (9,5ммоль, що відповідає 95% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,1 (s, 1H), 5,9 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 1,8 (br, 1H), 1,2 (m, 9H).

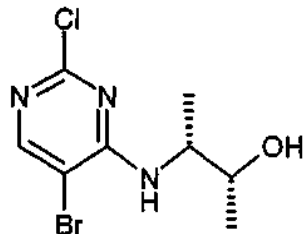
ка) Одержання метил-N-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-D-аланінату



22,8г (100ммоль) 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та 14,0г (100ммоль) гідрохлориду метилового естеру D-аланінової кислоти розчиняли в 300мл ТГФ та 75мл ДМФ. Охолоджену льодом суміш змішували з 33,5мл (240ммоль) триетиламіну та потім повільно нагрівали до кімнатної температури. Через 48 годин видаляли розчинник у роторному випарнику, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат : 4:1-2:1). Одержували 25,5г (86,1ммоль, що відповідає 86% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,2 (s, 1H), 6,1 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,6 (d, 3H).

1) Одержання (2R,3R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]бутан-2-олу



32,7г (159ммоль) комплексу диметилсульфіду мідь(І) броміду вводили в атмосфері азоту в 1000мл діетилового етеру та охолоджували до -78°C. Протягом періоду часу приблизно 25 хвилин по краплях додавали 200мл 1,6 молярного розчину метиллітію у діетиловому етері, а потім видаляли охолоджуючу баню. Суміш перемішували протягом 40 хвилин, при цьому температура підвищувалася до -35°C. Суміш охолоджували до -55°C і додавали протягом періоду часу 20 хвилин 18,9г (71,5ммоль) (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропаналя. Суміш перемішували протягом 6 годин при -55°C, а потім охолоджуючу баню знову наповнювали сухим льодом, накривали алюмінієвою фольгою та суміш перемішували протягом ночі. По краплях додавали 200мл насиченого розчину хлориду амонію, і суміш охолоджували до кімнатної температури. Одержаний продукт розводили 500мл діетилового ефіру,

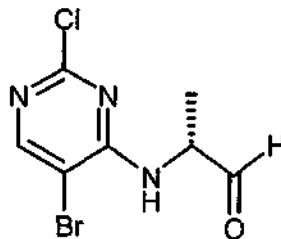
розділяли органічну фазу, і водну фазу екстрагували за допомогою діетилового етеру. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду амонію та насиченим розчином NaCl, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат: 4:1-1:1). Одержували 8,4г (30,0ммоль, що відповідає 42% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,1 (s, 1H), 5,8 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 2,0 (d, 1H), 1,3 (d, 3H), 1,2 (d, 3H).

PXBP3 аналіз:

Колонка:	Chiralpak AD-H 5мкм
Висота × ID:	150×4,6мм
Елюанти:	A= Гексан, C = Етанол
Швидкість витікання:	1,0мл/хв.
Гradient:	Ізократичний 5% 3
Детектор:	УФ 254nm
Температура:	25°C
Час утримання у хв.:	6,04

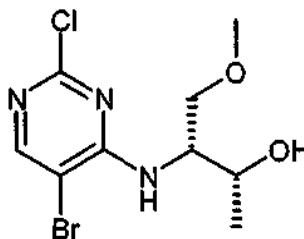
1а) Одержання (R)-2-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]пропаналя



Розчин 40,0г (135,8ммоль) метил-N-(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)-D-аланінату в 800мл толуолу змішували при -78°C з 310мл 1,2 молярного розчину гідриду діізобутилалюмінію. Через 30 хвилин реакцію обережно гасили метанолом. Суміш нагрівали до кімнатної температури та розводили за допомогою 1000мл трет-бутилметилового етеру. Послідовно промивали 1N HCl (3×100мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (3х) і насиченим розчином NaCl (3х). Органічну фазу висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат: 4:1-1:1). Одержували 22,5г (83,9ммоль, що відповідає 62% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 9,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 6,3 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 1,5 (d, 3H).

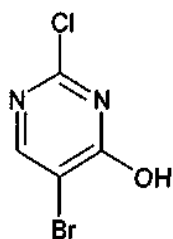
1b) Одержання (2R,3R)-3-[(5-бром-2-хлорпіримідин-4-іл)аміно]-4-метоксибутан-2-олу



311мг (2,6ммоль) гідрохлориду (2R,3R)-3-аміно-4-метоксибутан-2-олу (одержання відповідно до A.I. Meyers, D. Hoyer, Tet. Lett. 1985, 26, 4687) в 2мл ацетонітрилу змішували з 0,28мл триетиламіну та струшували. Суміш фільтрували, а потім фільтри промивали 2мл ацетонітрилу. Фільтрат по краплях додавали до розчину 455мг (2,0ммоль) 5-бром-2,4-дихлорпіримідину в 26мл ацетонітрилу при температурі -30°C. Шляхом видалення охолоджувальної бані суміш поступово нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні. Через 16 годин видаляли розчинник у ротаторному випарнику, а отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат : 4:1-1:1). Одержували 509мг (1,6ммоль, що відповідає 80% від теоретичного) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,1 (s, 1H), 6,3 (d, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,1 (d, 1H), 1,2 (d, 3H).

lc) Одержання 5-бром-2-хлорпіримідин-4-олу

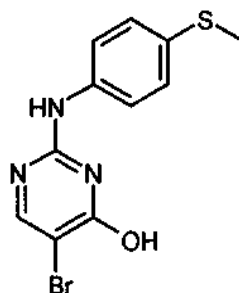


50,5г 5-бром-2,4-дихлорпіримідин змішували з 133мл 2N розчину гідроксиду натрію та перемішували протягом 50 хвилин при 45-50°C. Після охолодження суміш підкисляли за допомогою 21мл концентрованої хлористоводневої кислоти при охолодженні за допомогою льоду. Преципітат осушували при відсмоктуванні, промивали водою та невеликою кількістю метиленхлориду та висушували при 25-35°C. Одержували 17,12г (36,9% від теоретичного) продукту із точкою плавлення 136-145°C (розкладання).

Сполуки, отримані способом, подібним до описаних вище варіантів процесу, являють собою наступні:

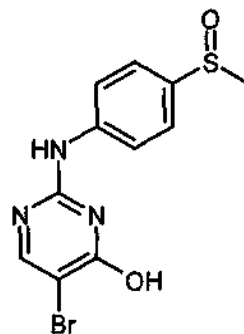
Приклад	m	ma	mb
MS	250 (CI)	293 (EI)	341 (EI)

n) Одержання 5-бром-2-[4-(метилсульфаніл)феніламіно]піримідин-4-олу



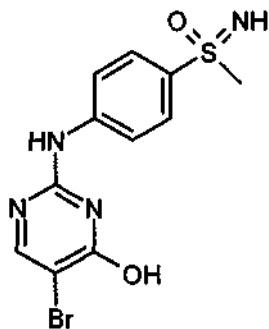
9,8г 5-бром-2-хлорпіримідин-4-олу суспендували в 200мл ацетонітрилу. Після цього додавали 7,2г 4-метилсульфанілфеніламіну, по краплях при інтенсивному перемішуванні додавали 12мл 4N розчину HCl у діоксані. Після додавання по краплях 5мл води суміш перемішували протягом 3 годин при 78°C і протягом 2 днів при кімнатній температурі. Суміш охолоджували на крижаній бані та осушували при відсмоктуванні. Фільтр двічі промивали ацетонітрилом і висушували. Одержували 15,2г (92,7% від теоретичного) продукту із точкою плавлення 238°C (розкладання).

o) Одержання (RS)-5-бром-2-[4-(метилсульфаніл)феніламіно]піримідин-4-олу



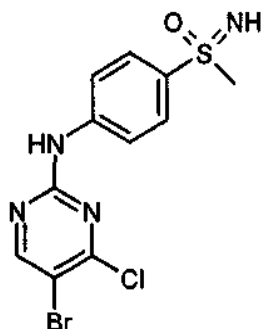
11г 5-бром-2-[4-(метилсульфаніл)феніламіно]піримідин-4-олу суспендували в 110мл крижаної оцтової кислоти. При охолодженні за допомогою льоду та води по краплях додавали 4,6мл 30% розчину пероксиду водню. Суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, а потім осушували при відсмоктуванні. Фільтр двічі промивали водою та один раз етанолом і висушували при 60°C у вакуумі. Одержували 8,75г (75,7% від теоретичного) продукту із точкою плавлення 240°C (розкладання).

p) Одержання (RS)-S-{4-[(5-бром-4-гідроксипіримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-метилсульфоксиміду



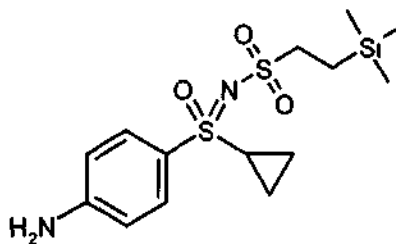
324мг (RS)-5-бром-2-[4-(метилсульфініл)феніламіно]піримідин-4-олу та 128мг азиду натрію суспендували в 6мл метиленхлориду та по краплях змішували з 0,3мл концентрованої сірчаної кислоти при охолодженні за допомогою льоду. Суміш перемішували протягом 36 годин при 40°C. Декантували органічну фазу, а залишок змішували із сумішшю води та льоду. Тверду речовину осушували відсмоктуванням, двічі промивали водою, один раз етанолом і висушували. Одержували 266мг (78,2% від теоретичного) продукту із точкою плавлення 230°C (розкладання).

q) Одержання (RS)-S-{4-[(5-бром-4-хлорпіримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-метилсульфоксиміду



255мг (RS)-S-{4-[(5-бром-4-гідроксипіримідин-2-іл)аміно]феніл}-S-метилсульфоксиміду суспендували в 1,5мл фосфорного оксихлориду та перемішували протягом 3 годин при 106°C і протягом 16 годин при кімнатній температурі. Отриману речовину виливали в суміш льоду та води, підлужували за допомогою 25% розчину амонію при інтенсивному перемішуванні (температура <5°C) та перемішували протягом 1 години на крижаній бані. Преципітат осушували при відсмоктуванні, промивали водою та висушували при 60°C. Одержували 220мг (81,8% від теоретичного) продукту із точкою плавлення 170-173°C.

г) Одержання (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-циклопропіл-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду

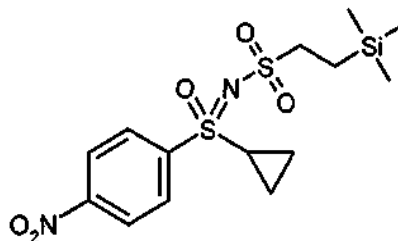


320мг (RS)-S-циклопропіл-S-(4-нітрофеніл)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду розчиняли в 5мл тетрагідрофурану. При охолодженні на льоді по краплях додавали 7,2мл приблизно 10ваг. % розчину хлориду титану (III) в 20-30ваг. % хлористоводневої кислоти. Розчин перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі та виливали на лід. Значення pH доводили до 8-9 за допомогою 15% розчину гідроксиду натрію. Потім додавали етилацетат і суміш інтенсивно перемішували. Осушували преципітат при відсмоктуванні та промивали за допомогою 100мл етилацетату. Поєднували фільтрати, висушували та концентрували при випарюванні. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії одержували 215мг (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-циклопропіл-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду.

Точка плавлення: 137-138°C

Отриманими подібним чином були також (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-циклопропілметил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксимід (точка плавлення: 138-140°C) і (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-циклопентил-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксимід (точка плавлення: 146-147°C).

s) Одержання (RS)-S-циклопропіл-S-(4-нітрофеніл)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду

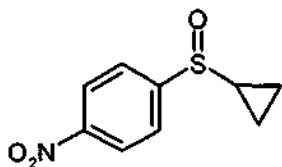


260мг (RS)-1-(циклопропілсульфініл)-4-нітробензолу розчиняли в 10мл ацетонітрилу, змішували з 100мг тетракіс-(ацетонітрил)-мідь(I)-гексафторфосфату та перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Розчин охолоджували на водяній бані та змішували з 613мг [N-(2-(триметилсиліл)етансульфоніл)іміно]феніл-йодану (PhI = NSes: J. Org. Chem., 64 (14), 5304-5307 (1999)). Через 30 хвилин перемішування при 0°C додавали ще 232мг PhI = NSes. Через 2 години перемішування при 0°C додавали ще 60мг PhI=NSes та 10мг тетракіс-(ацетонітрил)-мідь(I)-гексафторфосфату. Через 30 хвилин перемішування при 0°C суміш концентрували випарюванням. Маслянистий осад змішували з гексаном, у результаті чого продукт кристалізувався. Розчин

декантували та тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан/етилацетат). Одержували 325мг (RS)-S-циклопропіл-S-(4-нітрофеніл)-N-[2-(триметилсиліл)етил-сульфоніл]сульфоксиміду.

Точка плавлення: 111-114°C

t) Одержання (RS)-1-(циклопропілсульфініл)-4-нітробензолу

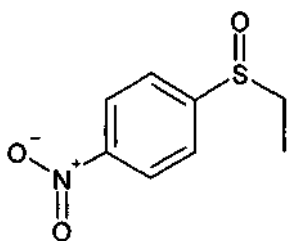


350мг 1-(циклопропілсульфаніл)-4-нітробензолу розчиняли в 5мл ацетонітрилу та змішували з 10мг гексагідрату хлориду заліза (III). Через 10 хвилин перемішування при кімнатній температурі до суміші додавали 450мг періодної кислоти при охолодженні. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, охолоджували на крижаній бані та по краплях змішували з напівнасиченим розчином дисульфіту натрію. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали водою, розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію та концентрували випарюванням. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії одержували 270мг (RS)-1-(циклопропілсульфініл)-4-нітробензолу.

Точка плавлення: 104-106°C

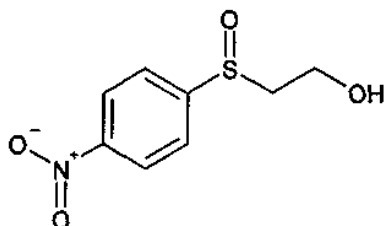
Отримані в такий спосіб сполуки являли собою:

ta) Одержання (RS)-1-(етилсульфініл)-4-нітробензолу



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,39 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,06 (tr, 3H).

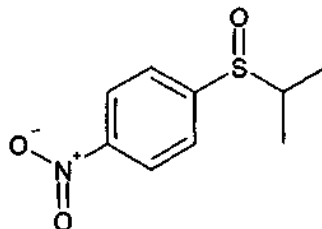
tb) Одержання (RS)-2-[(4-нітрофеніл)сульфініл]етанолу



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,41 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 5,13 (tr, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H).

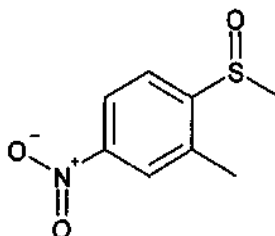
MS: 216 (ES).

tc) Одержання (RS)-1-(ізопропілсульфініл)-4-нітробензолу



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,39 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

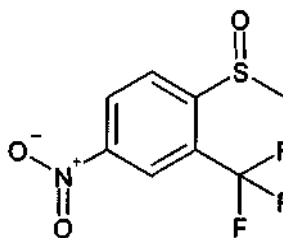
td) Одержання (RS)-2-метил-(метилсульфініл)-4-нітробензолу



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,31 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

MS: 200 (ES).

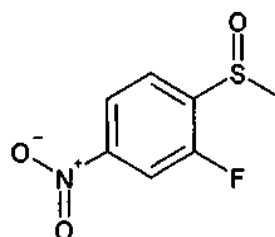
te) Одержання (RS)-1-(метилсульфініл)-4-нітро-2-(трифторметил)бензолу



<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): 8,78 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 2,83 (s, 3H).

MS: 270 (ES).

tf) Одержання (RS)-2-фтор-1-(метилсульфініл)-4-нітробензолу

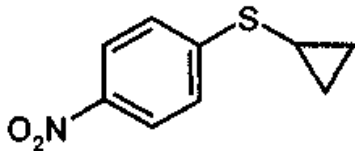




$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,33 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 2,90 (s, 3H).

MS: 204 (ES).

у) Одержання 1-(циклопропілсульфаніл)-4-нітробензолу

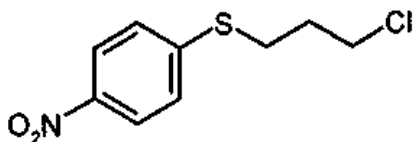


Циклізацію 1-(3-хлорпропілсульфаніл)-4-нітробензолу здійснювали так, як описано в J. Org. Chem., 33 (1), 43-47 (1968).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,18 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

MS (CI): 195 ( $\text{M}^+$ , 12%), 213 ( $\text{M}^+ + 1 + \text{NH}_3$ , 100%), 230 ( $\text{M}^+ + 1 + 2 \text{NH}_3$ , 44%).

в) Одержання 1-[(3-хлорпропіл)сульфаніл]-4-нітробензолу



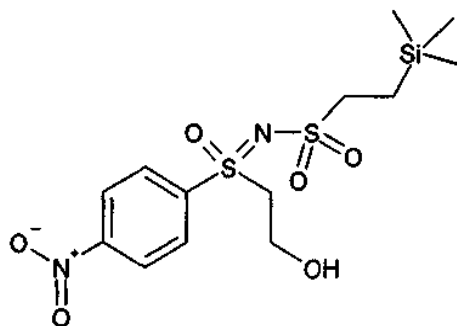
1г гідроксиду калію розчиняли в 40мл метанолу та змішували з 2,3г 4-нітротіофенолу. Суспензію перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі та по краплях змішували з 1,48мл 1-бром-3-хлорпропану. Через 4 години перемішування при кімнатній температурі по краплях додавали ще 0,15мл 1-бром-3-хлорпропану. Суміш перемішували протягом 65 годин при кімнатній температурі, концентрували випарюванням у вакуумі та переносили в етилацетат. Суміш екстрагували водою та традиційним насиченим сольовим розчином, висушували на сульфаті натрію та концентрували випарюванням. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії одержували 2,54г 1-(3-хлорпропілсульфаніл)-4-нітробензолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,16 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,08 (q, 2H).

MS (ES): 232 (100%), 234 (38%).

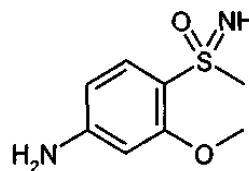
Отриманими подібним чином були 1-циклопропілметилсульфаніл-4-нітробензол (з (хлорметил)циклопропану) і 1-циклопентилсульфаніл-4-нітробензол (з бромциклопентана).

в) Одержання (RS)-S-(2-гідроксіетил)-S-(4-нітрофеніл)-N-[2-(триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,48 (m, 2H), 8,24 (m, 2H), 4,97 (tr, 1H), 3,99 (tr, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,00 (dd, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

х) Одержання (RS)-S-(4-аміно-2-метоксифеніл)-S-метилсульфоксиміду

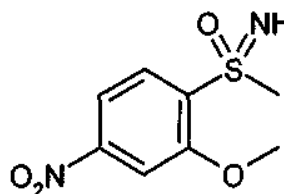


1,5г (6,5ммоля) (RS)-S-(2-метокси-4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду в 100мл етанолу змішували з 300мг палладію на вугіллі (10%×50%  $\text{H}_2\text{O}$ ) і піддавали гідрогенізації протягом 45 хвилин при кімнатній температурі та нормальному тиску. Суміш фільтрували та концентрували при випарюванні. Одержували 1,0г (5,1ммоля, що відповідає 79% від теоретичного) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 7,10 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,70 (br, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).

MS: 201 (ES).

у) Одержання (RS)-S-(2-метокси-4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду



7,5г димлячої азотної кислоти охолоджували до  $-10^\circ\text{C}$  і повільно змішували з 5,0г (32,4ммоля) 1-метокси-2-метилсульфанілбензолу. Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні, розводили 100мл води та нейтралізували за допомогою бікарбонату натрію. Екстрагували діетиловим етером та етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні.

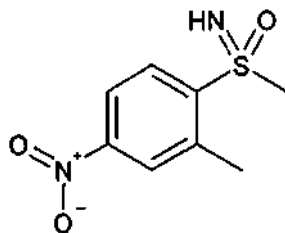
5,3г проміжного продукту, отриманого таким чином, змішували з 1,8г (27,7ммоля) азиду натрію та 25мл  $\text{CHCl}_3$ . Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та обережно змішували з 6,3мл концентрованої сірчаної кислоти. Спочатку суміш нагрівали до кімнатної температури, а потім до температури  $45^\circ\text{C}$ . Порцію перемішували протягом ночі при цій тем-

пературі. Після охолодження її змішували з 75мл охолодженої льодом води та 20мл  $\text{CHCl}_3$ . Розділяли органічну фазу та знову екстрагували водну фазу за допомогою 100мл  $\text{CHCl}_3$ . Водну фазу підлужували за допомогою 1N розчину  $\text{NaOH}$ , а потім екстрагували з  $\text{CHCl}_3$  (2х). Органічні фази останньої екстракції поєднували, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Одержували 3,8г (16,5ммоль) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

MS: 231(ES).

z) Одержання (RS)-S-(2-метил-4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду

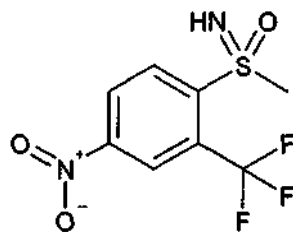


1,5г (7,5ммоль) (RS)-2-метил-1-(метилсульфініл)-4-нітробензолу та 1,1г (17,1ммоль) азиду натрію в 10,0мл  $\text{CHCl}_3$  обережно змішували при  $0^\circ\text{C}$  з 2,2мл концентрованої сірчаної кислоти. Суміш нагрівали спочатку до кімнатної температури, а потім до температури  $45^\circ\text{C}$  при інтенсивному перемішуванні. Розчин перемішували протягом 116 годин при цій температурі. Після охолодження суміш змішували з водою та екстрагували із ДХМ (2х). Підлужували водну фазу за допомогою 2N розчину  $\text{NaOH}$  та екстрагували із ДХМ. Об'єднані органічні фази фільтрували через ватманський фільтр і концентрували випарюванням. Сировинний продукт, отриманий таким чином, перекристалізовували з етилацетату. Одержували 1,3г (6,1ммоль), що відповідає 81% від теоретичного) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,28 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

MS: 215(ES).

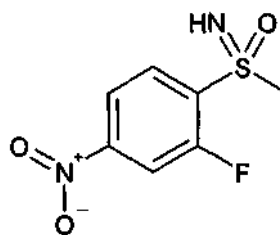
za) Одержання (RS)-S-метил-S-[4-нітро-2-(трифторметил)феніл]сульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,73 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,17 (s, 3H).

MS: 269 (ES).

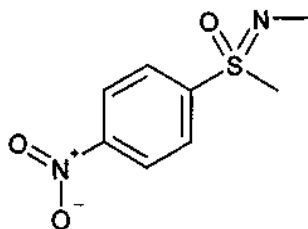
zb) Одержання (RS)-S-(2-фтор-4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 8,34 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,21 (s, 3H).

MS: 219 (ES).

zc) Одержання (RS)-N,S-диметил-S-(4-нітрофеніл)сульфоксиміду

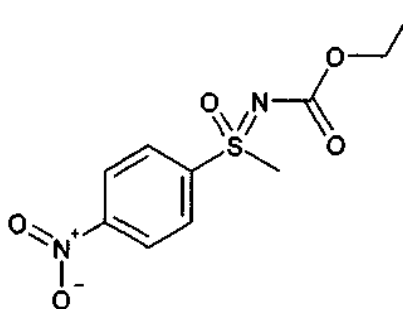


500мг (2,5ммоль) (RS)-S-(4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду в 4мл формальдегіду (водний, 37%) та 20мл мурашиної кислоти (98-100%) перемішували у відкритій колбі при  $100^\circ\text{C}$ . Через 22 годин випарювали розчинник, знову змішували з 4мл формальдегіду (водний, 37%) та 20мл мурашиної кислоти (98-100%) і додатково перемішували протягом наступних 22 годин при  $100^\circ\text{C}$ . Залишок розчинника видаляли в роторному випарнику. Отриманий залишок розчиняли з 2N  $\text{HCl}$  та екстрагували із ДХМ. Підлужували водну фазу за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували із ДХМ. Об'єднані органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) фільтрували та концентрували при випарюванні. Одержували 448мг (2,1ммоль, що відповідає 85% від теоретичного) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 8,43 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

MS: 214 (ES).

zd) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-метил-S-(4-нітрофеніл)сульфоксиміду

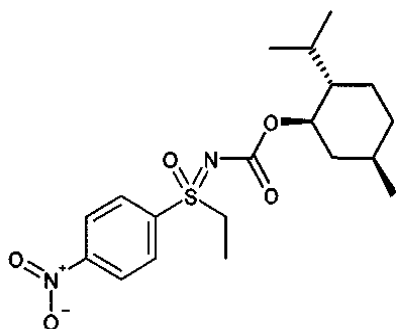


8,50г (42,5ммоль) (RS)-S-(4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду в 400мл придину змішували по краплях при кімнатній температурі з 18,8мл (197,2ммоль) етилхлорформату. Суміш перемішу-

вали протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім додавали в розведений розчин NaCl та екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат 1:1). Одержували 8,94г (32,8ммоль, що відповідає 77% від теоретичного) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $\text{D}_6$ ): 8,49 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,10 (tr, 3H).

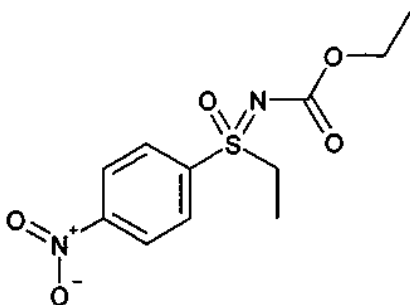
ze) Одержання (RS)-S-етил-N-([(1R,2S,5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил]окси)карбоніл)-S-(4-нітрофеніл)сульфоксिमиду



100мг (0,47ммоль) (RS)-S-(4-нітрофеніл)-S-етилсульфоксиміду в 4,40мл піридину змішували по краплях при кімнатній температурі з 0,46мл (2,17ммоль) (+) ментилхлорформату. Суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім додавали до розведеного розчину NaCl та екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан/етилацетат 1:1). Одержували 161мг(0,41ммоль, що відповідає 87% від теоретичного) продукту.

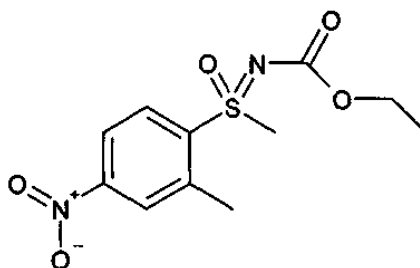
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $\text{D}_6$ ): 8,49 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,75 (m, 12H).

zf) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-етил-S-(4-нітрофеніл)сульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO- $\text{D}_6$ ): 8,48 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 1,12 (m, 6H).

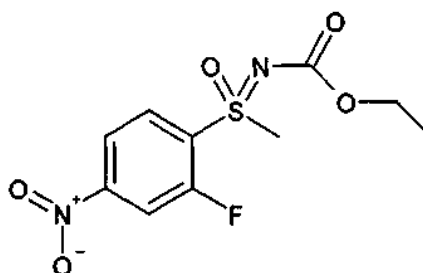
zg) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-метил-S-(2-метил-4-нітрофеніл)сульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO): 8,33 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,08 (tr, 3H).

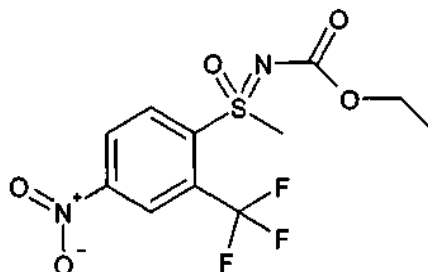
MS: 287 (ES).

zh) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-(2-фтор-4-нітрофеніл)-S-метилсульфоксиміду



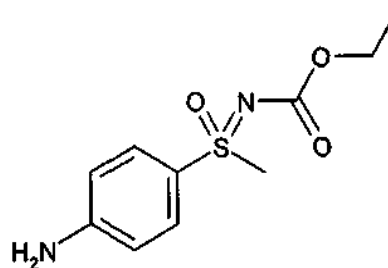
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO): 8,45 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,04 (tr, 3H).

zi) Одержання (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-метил-S-[4-нітро-2-(трифторметил)феніл]сульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO): 8,78 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,07 (tr, 3H).

zj) Одержання (RS)-S-(4-амінофеніл)-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду

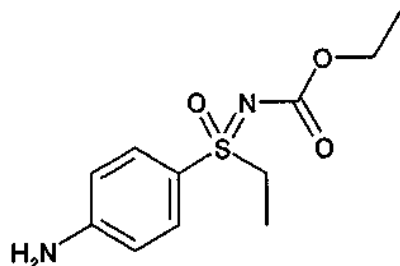


Розчин 8,70г (32,0ммоль) (RS)-N-(етоксикарбоніл)-S-метил-S-(4-нітрофеніл)сульфоксиміду в 650мл ТГФ повільно змішували при кімнатній температурі з 435мл 10%

розчину  $\text{Ti(III)Cl}$  у приблизно 10% хлористоводневій кислоті (Aldrich). Суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, а потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . По краплях додавали 450мл 32% розчину  $\text{NaOH}$ . У цьому випадку реакційну суміш розводили шляхом додавання води та етилацетату. Змішували її з 500мл етилацетату та розділяли органічну фазу. Водну фазу, що містить осад, екстрагували з етилацетату. Об'єднані органічні фази промивали розведеним розчином  $\text{NaCl}$ , висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували при випарюванні. Одержували 8,05г (приблизно 32,0ммоль) продукту, зазначений продукт в подальшому використали без додаткового очищення.

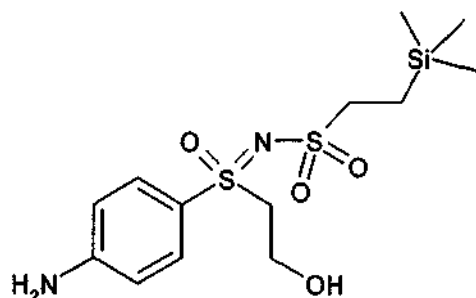
$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 7,52 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 6,17 (m, 2H), 3,91 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,12 (tr, 3H).

zk) Одержання (RS)-S-(4-амінофеніл)-N-(етоксикарбоніл)-S-етилсульфоксиміду



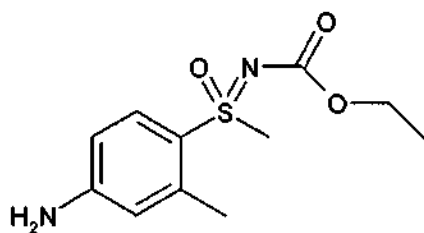
$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 7,47 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 1,10 (m, 6H).

zl) Одержання (RS)-S-(4-амінофеніл)-S-(2-гідроксietил)-N-[2-триметилсиліл)етилсульфоніл]сульфоксиміду



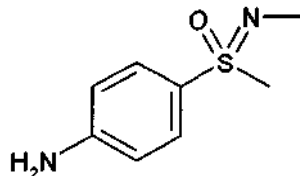
$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 7,54 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 4,90 (tr, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

zm) Одержання (RS)-S-(4-аміно-2-метилфеніл)-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



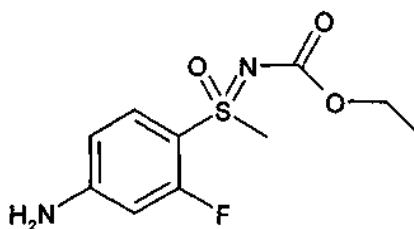
$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 7,53 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 3,90 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,13 (tr, 3H).

zn) Одержання (RS)-S-(4-амінофеніл)-N,S-диметилсульфоксиміду



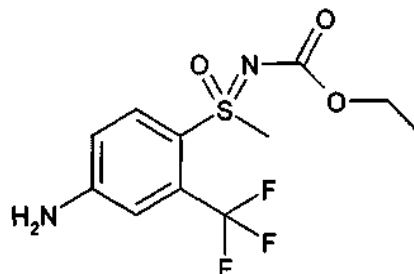
$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $\text{D}_6$ ): 7,48 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

zo) Одержання (RS)-S-(4-аміно-2-фторфеніл)-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 7,45 (m, 1H), 6,48 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,10 (tr, 3H).

zp) Одержання (RS)-S-[4-аміно-2-(три фторметил)феніл]-N-(етоксикарбоніл)-S-метилсульфоксиміду



$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО): 7,78 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 3,89 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,08 (tr, 3H).

MS:311(ES).

Приклади, представлені нижче, описують біологічну дію сполук відповідно до винаходу без обмеження винаходу цими Прикладами.

Приклад 1

Аналіз CDK1/СусВ кінази

Рекомбінантні CDK1- і СусВ-GST-злиті білки, очищені від інфікованих бакуловірусом клітин комах (Sf9), закуповували в ProQinase GmbH, Freiburg. Гістон H1S, який використовували як субстрат для кінази, є комерційно доступним від Sigma Company.

CDK1/Сус (200нг/ точка вимірювання) інкубували протягом 15 хвилин при  $22^\circ\text{C}$  у присутності різних концентрацій досліджуваних речовин (0мкМ, а також у межах інтервалу 0,01-100мкМ) в аналітичному буфері [50ммоль Tris/HCl, pH 8,0,

10ммолів  $MgCl_2$ , 0,1ммоль ортованадату Na, 1,0ммоль дитіотреїтолу, 0,5мкМ аденозинтрифосфата (АТФ), 10мкг/точка вимірювання гістону H1S, 0,2мкКі/точка вимірювання  $^{33}P$ -гама АТФ, 0,05% NP40, 12,5% диметилсульфоксиду]. Реакцію зупиняли шляхом додавання розчину ЕДТА (250ммолів, рН 8,0, 14мкл/точка вимірювання).

З кожної реакційної порції 10мкл наносили на смужки P30 фільтра (Wallac Company), а  $^{33}P$ -АТФ, який не був вбудований, видаляли, піддаючи смужки фільтра трьом циклам промивання, кожний з яких мав тривалість 10 хвилин, в 0,5% фосфорній кислоті. Після цього смужки фільтрів висушували протягом однієї години при 70°C, і смужки фільтрів покривали смужками сцинтилятора (MeltiLex™ A, Wallac Company) та висушували протягом однієї години при температурі 90°C. Кількість вбудованого  $^{33}P$  (субстратне фосфорилування) визначали шляхом вимірювання сцинтиляції в пристрої для вимірювання гамма-радіації (Wallac).

#### Приклад 2

##### Аналіз CDK2/СусЕ кінзи

Рекомбінантні CDK2- і СусЕ-GST-злиті білки, очищені від інфікованих бакуловірусом клітин комах (Sf9), закуповували в ProQinase GmbH, Freiburg. Гістон H1S, використовуваний як субстрат для кінзи, є комерційно доступним від Sigma Company.

CDK1/СусЕ (50нг/точка вимірювання) інкубували протягом 15 хвилин при 22°C у присутності різних концентрацій досліджуваних речовин (0мкМ, а також у межах інтервалу 0,01-100мкМ) в аналітичному буфері [50ммолів Трис/HCl, рН 8,0, 10ммолів  $MgCl_2$ , 0,1ммоль ортованадату Na, 1,0ммоль дитіотреїтолу, 0,5мкМ аденозинтрифосфату (АТФ), 10мкг/точка вимірювання гістону H1S, 0,2мкКі/точка вимірювання  $^{33}P$ -гама АТФ, 0,05% NP40, 12,5% диметилсульфоксиду]. Реакцію зупиняли шляхом додавання розчину ЕДТА (250ммолів, рН 8,0, 14мкл/точка вимірювання).

З кожної реакційної порції 10мкл наносили на смужки P30 фільтра (Wallac Company), а  $^{33}P$ -АТФ, що не був вбудований, видаляли, піддаючи смужки фільтра трьом циклам промивання, кожний тривалістю 10 хвилин, в 0,5% фосфорній кислоті. Після цього смужки фільтрів висушували протягом однієї години при 70°C, і смужки фільтрів покривали смужками сцинтилятора (MeltiLex™ A, Wallac Company) і висушували протягом однієї години при 90°C. Кількість вбудованого  $^{33}P$  (субстратне фосфорилування) визначали шляхом вимірювання сцинтиляції в пристрої для вимірювання гамма-радіації (Wallac).

#### Приклад 3

##### Аналіз кінзи VEGF рецептора-2

Рекомбінантну кінзу VEGF рецептора-2, очищену у вигляді білка злиття з GST від інфікованих бакуловірусом клітин комах (Sf9), закуповували в ProQinase GmbH, Freiburg. Полі-(Glu4Tyr), використовуваний як субстрат для кінзи, є комерційно доступним від Sigma Company.

Тирозинкінзу рецептора VEGF (90нг/точка вимірювання) інкубували протягом 10 хвилин при 22°C у присутності різних концентрацій досліджуваних речовин (0мкМ, а також у межах інтервалу 0,001-30мкМ) в 30мкл аналітичного буфера

[40ммолів Трис/HCl, рН 5,5, 10ммолів  $MgCl_2$ , 1ммоль  $MnCl_2$ , 3ммоль ортованадату Na, 1,0ммоль дитіотреїтолу, 8мкМ аденозинтрифосфату (АТФ), 27мкг/точка вимірювання полі - (Glu4Tyr), 0,2мкКі/точка вимірювання  $^{33}P$ -гама АТФ, 1% диметилсульфоксиду]. Реакцію зупиняли шляхом додавання розчину ЕДТА (250ммолів, рН 7,0, 10мкл/точка вимірювання).

З кожної реакційної порції 10мкл наносили на смужки P30 фільтра (Wallac Company), а  $^{33}P$ -АТФ, який не був вбудованим, видаляли, піддаючи смужки фільтра трьом циклам промивання, кожний тривалістю 10 хвилин, в 0,5% фосфорній кислоті. Після цього смужки фільтрів висушували протягом однієї години при 70°C, і смужки фільтрів покривали смужками сцинтилятора (MeltiLex™ A, Wallac Company) і висушували протягом однієї години при 90°C. Кількість вбудованого  $^{33}P$  (субстратне фосфорилування) визначали шляхом вимірювання сцинтиляції в пристрої для вимірювання гамма-радіації (Wallac). Значення IC<sub>50</sub> визначали з концентрації інгібітора, що необхідна для інгібування вбудовування фосфату до 50% від вбудовування, яке не інгібується, після віднімання контрольного зчитування (реакція зупиняється за допомогою ЕДТА).

#### Приклад 4

##### Аналіз проліферації

Культивовані клітини пухлини людини (MCF7, гормон-незалежні ракові клітини молочної залози людини, ATCC HTB22; NCI-H460, ракові клітини нирки, ATCC HTB-177, HCT 116, ракові клітини кишечника людини, ATCC CCL-247; DU 145, гормон-незалежні клітини передміхурової залози людини, ATCC HTB-81; Matu-MDR, гормон-незалежні ракові клітини молочної залози людини, що демонструють множинну стійкість до фармацевтичних агентів, EPO-Gmb, Berlin) висаджували для одержання моношару при концентрації приблизно 5000 клітин/точка вимірювання, залежно від швидкості росту відповідних клітин, у мультититрувальні планшети на 96 комірок в 200мкл відповідного ростового середовища. Через 24 години клітини на планшеті (планшет нульової точки) забарвлювали за допомогою кристалічного фіолетового (дивися нижче), у той час як середовище інших планшетів заміняли свіжим культуральним середовищем (200мкл), до якого додавали різні концентрації досліджуваних речовин (0мкМ, а також концентрації речовини в інтервалі 0,01-30мкМ; заключна концентрація розчинника диметилсульфоксиду становила 0,5%). Клітини інкубували протягом 4 днів у присутності досліджуваних речовин. Клітинну проліферацію визначали за допомогою забарвлювання клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували шляхом додавання 20мкл/точка вимірювання 11% розчину глютаральдегіду протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Клітини забарвлювали шляхом додавання 100мкл/точка вимірювання 0,1% розчину кристалічного фіолетового (рН доводили до значення 3, додаючи оцтову кислоту). Після трьох циклів промивання забарвлених клітин водою планшети висушували при кімнатній температурі. Барвник розчиняли шляхом додавання 100мкл/точка

вимірювання 10% розчину оцтової кислоти. Екстинкцію визначали за допомогою фотометрії при довжині хвилі 595нм. Зміну росту клітин у відсотках підраховували шляхом нормалізації виміряних значень до значень екстинкції планшету нульової точки (= 0%) та екстинкції необроблених клітин (0мкМ) (=100%).

#### Приклад 5

##### Карбоангідразний аналіз

Принцип аналізу ґрунтується на гідролізі 4-нітрофенілацетату за допомогою карбоангідрази (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), з наступним фотометричним визначенням барвника 4-нітрофеноляту, що утворюється при 400нм, при використанні 96-канального спектрального фотометра.

2мкл досліджуваних сполук у ДМСО (100 × кінцева концентрація) в інтервалі концентрацій 0,03-10мкМ (заклучна) відміряли піпеткою у вигляді 4х визначень у комірки мікротитрувального планшета на 96 комірок. Комірки, які заповнювали розчинником без досліджуваних сполук, використовували як контрольні значення (1. комірки без карбоангідрази для корегування неферментативного гідролізу субстрату, і 2. комірки з карбоангідразою для визначення активності неінгібованого ферменту).

188мкл аналітичного буфера (10ммолів Трис/HCl, рН 7,4, 80ммолів NaCl), при наявності або при відсутності 3 одиниць/комірка карбоангідрази I або II відміряли в комірки мікротитрувального планшета. Ферментативну реакцію ініціювали шляхом додання 10мкл субстратного розчину (1ммоль 4-нітрофенілацетату (Fluka #4602), розчиненого в безводному ацетонітрилі (заклучна концентрація субстрату: 50мкМ). Планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Екстинкцію вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 400нм. Ферментативне інгібування підраховували після того, як виміряні значення нормалізували до екстинкції реакцій в комірках без ферменту (=100% інгібування) і до екстинкції реакцій в комірках з неінгібованим ферментом (=0% інгібування).

Результати прикладів та порівняльних даних зазначені в Таблицях 1-3, представлених нижче. Для демонстрації переваги сполук відповідно до винаходу в порівнянні з відомими сполуками, сполуки відповідно до винаходу порівнювали з відомими контрольними сполуками та структурно подібними відомими сполуками Прикладу 10 WO 00/096888 у ферментативному аналізі. Результати зазначені в Таблицях 1 та 2, представлених нижче. У Таблиці 3 поліпшені дані, отримані на сполуках відповідно до винаходу, показані в порівнянні зі сполукою Прикладу 10 WO 00/12486 та ацетазоламідом.

Таблиця 1

Приклад №	Проліферація IC <sub>50</sub> [мкМ]				
	MCF7	H460	HCT116	DU145	MaTu-ADR
1.0	0,3	1,2	0,4	1,5	1,6
2.0	1,5	0,3	0,3	1,7	0,4
1.3	<0,1	0,14	0,10	0,2	0,17

1.4	0,06	0,06	0,05	0,10	0,08
1.2	0,11	0,03	0,02	0,04	0,04
2.1	0,9				
2.3	0,3	0,4		0,19	0,12
1.23	0,13	<0,1		0,1	<0,1
1.24	<0,1	0,07		0,13	0,08
1.25	<0,1				
1.31	0,2	0,18		0,3	0,7
1.41	0,08	0,07		0,09	0,07
1.42	0,15	<0,1		0,17	<0,1
1.7	1,1				
1.26	0,06	0,03		0,07	0,04
1.27	0,06	0,02		0,13	0,03
1.10	0,5	0,7		0,8	0,8
1.39	0,3	0,3		0,3	0,9
1.33	1				
1.35	0,11	0,12		0,12	0,3
1.34	0,8				
1.40	0,11	0,17		0,18	0,3
1.63	0,9				
1.48	0,3	0,3		0,4	0,6
1.54	0,11	0,12		0,19	0,07
1.11	0,1	<0,1		<0,1	0,1
1.9	од	0,11		од	од
1.12	0,2	0,4		0,3	2,8
1.6	0,14	<0,1		<0,1	<0,1
1.37	0,17	<0,1		0,16	0,3
1.57	<0,1	0,12		0,11	0,09
1.49	0,3	0,4		0,3	0,6
1.50	1,2				
1.55	0,3	0,3		0,3	0,15
1.56	0,02	0,1		0,07	0,05
1.46	0,2	0,11		0,17	0,2
1.47	0,6	0,6		0,6	0,8
1.16	0,18	0,2		0,19	4,0
1.20	0,2	0,4		0,4	2,1
1.38	0,12	0,06		0,13	0,4
1.36	0,14	0,12		0,17	1,2
1.51	0,08	0,05		0,05	0,06
1.60	0,06	0,04		0,04	0,04
1.14	0,09	0,10		0,09	0,11
1.15	0,18	0,2		0,3	0,3
1.32	0,19	0,18		0,3	0,6
1.28	0,17	0,12		0,2	0,2
3.4	1,0				
3.5	0,12	0,05		0,06	0,03
1.58	0,06	0,03		0,03	0,04
1.59	0,11	<0,1		<0,1	<0,1
3.0	0,5				
3.6	0,08	0,02		0,02	0,02
3.7	0,1	<0,1		<0,1	<0,1
3.8	0,4	0,3		0,3	0,19
3.1	0,4				
1.29	0,17				
1.30	0,17				
3.10	0,4				
3.9	1,0				
1.18	<0,1				
1.21	<0,1				
1.52	<0,1				
1.53	0,3				

1.19	<0,1				
1.43	<0,1				
1.44	0,13				
Приклад 10 WO.02/096888	0,4	0,6	0,4	0,7	0,8

Таблиця 2

Приклад №	CDK2/Сус IC <sub>50</sub> [нМ]	CDK1/Сус IC <sub>50</sub> [нМ]	VEGF-R2 IC <sub>50</sub> [нМ]
2.0	16	110	70
1.0	<10	79	40
1.3	6	10	140
1.4	10	13	340
1.2	20	130	48
2.1	390	>1000	74
2.3	33	160	61
1.23	6	8	75
1.24	8	5	150
1.25	3	2	70
1.31	9	27	140
1.41	2	2	76
1.42	2	5	64
1.7	>1000	>1000	240
1.26	4	2	31
1.27	4	3	97
1.10	>1000	>1000	910
1.39	19	49	150
1.33	51	200	450
1.35	42	96	94
1.34	28	110	530
1.40	14	21	110
1.63	63	200	89
1.48	7	16	270
1.54	5	8	69
1.11	25	44	83
1.9	4	5	49
1.12	49	160	160
1.6	8	14	29
1.37	48	63	57
1.57	4	8	66
1.49	9	15	470
1.50	9	44	230
1.55	27	45	79
1.56	24	68	32
1.46	4	11	340
1.47	6	27	300
1.16	130	170	130
1.20	54	160	820
1.38	78	75	59
1.36	11	43	92
1.51	4	5	26
1.60	4	4	39
1.14	4	7	69

1.15	4	25	59
1.32	12	16	56
1.28	7	14	37
3.4	41	72	250
3.5	8	17	150
1.58	7	4	45
1.59	7	9	48
3.0	16	49	170
3.6	18	22	200
3.7	11	19	110
3.8	27	91	>1000
3.1	33	97	120
1.29	4	7	16
1.30	6	15	29
3.10	4	18	
3.9	8	55	
1.18	3	3	
1.21	6	5	
1.53	4	11	
1.19	3	7	
1.44	2	5	
Приклад 10 WO. 02/096888	<10	90	200

Таблиця 3

Приклад №	Інгібування людської карбоангідрази 2 IC <sub>50</sub> [нМ]
Приклад 1.0	>10000
Приклад 2.0	>10000
Ацетазоламід	51
Приклад 10 WO 02/096888	190

Таблиці 1 та 2 демонструють, що сполуки відповідно до винаходу інгібують циклінзалежні кінази та/або тирозинкінази рецептора VEGF у наномольному інтервалі й, таким чином, інгібують проліферацію пухлинних клітин та/або пухлинний ангиогенез.

Таблиця 3 показує, що речовини відповідно до винаходу, на противагу до сполук рівня техніки, таких як, наприклад, ацетазоламід або таких Прикладу 10 WO02/096888, які являють собою найбільш близькі джерела рівня техніки, не мають будь-якого вимірюваного інгібування карбоангідраз й, таким чином, більше не демонструють можливого побічного ефекту, що може бути приписаний інгібуванню карбоангідраз.

У цьому зв'язку згадані вище таблиці підтверджують той факт, що речовини відповідно до винаходу є такими, що перевершують відомі з рівня техніки.

ФІГУРА 1

