



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87829 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/403

A61K 31/407

A61P 35/00

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

(54) КОНДЕНСОВАНІ ПІРОЛОКАРБАЗОЛИ

1

2

(21) а200608226

(22) 23.12.2004

(24) 25.08.2009

(86) PCT/US2004/043164, 23.12.2004

(31) 11/017,915

(32) 22.12.2004

(33) US

(31) 60/532,252

(32) 23.12.2003

(33) US

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ХАДКІНЗ РОБЕРТ Л., US, РЕДДІ ДАНДУ Р.,
US, ТАО МІНГ, US, АНДЕРАЙНЕР ТЕОДОР Л., US,
ЗУЛЛІ ЕЛЛІСОН Л., US

(73) СЕФАЛОН, ІНК., US

(56) EP 0545195 A1

WO 0217914 A2

WO 02092065 A2

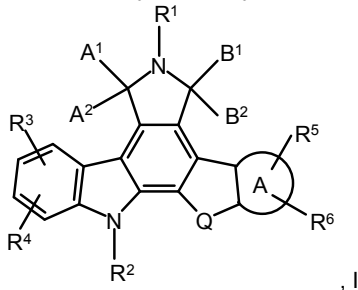
WO 0047583 A1

US 5594009 A

WO 0228874 A2

WO 9807433 A1

(57) 1. Сполука формули I:



де

кільце А разом із вуглецевими атомами, до яких
воно приєднане, вибирають із(а) феніленового кільця, в якому від 1 до 3 вугле-
цевих атомів можуть бути замінені на атоми азоту;
і(b) 5-членного ароматичного кільця, в якому від 1
до 2 вуглецевих атомів можуть бути замінені на
атоми азоту;A¹ і A² незалежно є Н, або A¹ і A² разом утворю-
ють фрагмент, вибраний із =O;B¹ і B² незалежно є Н, або B¹ і B² разом утворю-
ють фрагмент, вибраний із =O;за умови, що принаймні одна з пар A¹ і A² або B¹ і
B² утворює =O;R¹ є Н або необов'язково заміщеним алкілом, в
якому зазначені необов'язкові замісники склада-
ють від однієї до трьох R¹⁰ груп;R² вибирають із Н, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d},
SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, необов'язково заміщеного алкілу,
необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково
заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного
циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероци-
клоалкілу, де зазначені необов'язкові замісники
складають від однієї до трьох R¹⁰ груп;R^{2a} вибирають із необов'язково заміщеного алкілу,
необов'язково заміщеного арилу, OR^{2b}, NR^{2c}R^{2d},
(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d} і O(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}, де зазначені не-
обов'язкові замісники складають від однієї до
трьох R¹⁰ груп;R^{2b} вибирають із Н і необов'язково заміщеного
алкілу, в якому зазначені необов'язкові замісники
складають від однієї до трьох R¹⁰ груп;R^{2c} і R^{2d}, кожен незалежно, вибирають із Н і не-
обов'язково заміщеного алкілу або разом з азотом,
до якого вони приєднані, утворюють необов'язково
заміщений гетероциклоалкіл, в якому зазначені
необов'язкові замісники складають від однієї до
трьох R¹⁰ груп;принаймні один із R³, R⁴, R⁵ і R⁶ вибирають із OR¹⁴,
C(=O)R²², CH=NR²⁶, NR¹¹C(=O)R²⁰, NR¹¹C(=O)OR¹⁵,
OC(=O)R²⁰, OC(=O)NR¹¹R²⁰, O-(алкілен) R²⁴, Z¹-
(алкілен)R²³, де Z¹ вибирають із CO₂, O₂C, C(=O),
NR¹¹, NR¹¹C(=O) і NR¹¹C(=O)O; і (алкілен)-Z²-
(алкілен)R²³, де Z² вибирають із O, S(O)_y,
C(=O)NR¹¹, NR¹¹C(=O), NR¹¹C(=O)NR¹¹,
OC(=O)NR¹¹, NR¹¹C(=O)O;

(13) C2

(11) 87829

(19) UA

де зазначені алкіленові групи неонов'язково заміщені від однієї до трьох R^{10} групами; інші R^3 , R^4 , R^5 або R^6 фрагменти можуть бути незалежно вибрані з H , R^{10} , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

Q вибирають із неонов'язково заміщеного C_{1-2} алкілену, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{10} вибирають із алкілу, циклоалкілу, спіроциклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкокси, F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $NR^{27A}R^{27B}$, NO_2 , OR^{25} , OCF_3 , $=O$, $=NR^{25}$, $=N-OR^{25}$, $=N-N(R^{25})_2$, $OC(=O)R^{25}$, $OC(=O)NHR^{11}$, $O-Si(R^{16})_4$, O -тетрагідропіранілу, етиленоксиду, $NR^{16}C(=O)R^{25}$, $NR^{16}CO_2R^{25}$, $NR^{16}C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $NHC(=NH)NH_2$, $NR^{16}S(O)_2R^{25}$, $S(O)_2R^{25}$, CO_2R^{25} , $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $C(=O)R^{25}$, CH_2OR^{25} , $(CH_2)_pOR^{25}$, $CH=NNR^{27A}R^{27B}$, $CH=NOR^{25}$, $CH=NR^{25}$, $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $S(=O)_2NR^{27A}R^{27B}$, $P(=O)(OR^{25})_2$, OR^{13} і моносахариду, в якому кожна гідроксильна група моносахариду незалежно або є незаміщеною, або замінена на H , алкіл, алкілкарбонілокси або алкокси;

R^{11} вибирають із H і неонов'язково заміщеного алкілу, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{12} вибирають із неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{13} є залишком амінокислоти після видалення гідроксильного фрагмента з її карбоксильної групи;

R^{14} є неонов'язково заміщеним гетероарилом, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{15} є неонов'язково заміщеним алкілом, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{16} є H або алкілом;

R^{17} вибирають із неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{18} вибирають із H , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{19} вибирають із неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{20} вибирають із неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{21} вибирають із H , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного арилалкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{22} вибирають із неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{23} вибирають із неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, $(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{18} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{20})_2$, $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{21}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ і $C(=O)R^{18}$, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{24} вибирають із неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, CN , OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, $(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{19} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , $N(R^{18})_2$, $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $NHOR^{21}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $C(=O)NR^{11}R^{28}$, $C(=O)NR^{18}OR^{18}$, $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$, $C(=O)R^{11}$ (алкілен) $NR^{27A}R^{27B}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{11}R^{18}$ і $C(=O)R^{18}$, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{25} є H , алкілом, арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^{26} вибирають із неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{27A} і R^{27B} , кожен незалежно, вибирають із H і алкілу або разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, в якому зазначені неонов'язкові замісники вибирають з алкілу, арилу і гетероарилу;

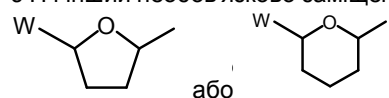
R^{28} є неонов'язково заміщеним арилалкілом, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

r вибирають незалежно з 1, 2, 3 і 4;

u вибирають незалежно з 0, 1 і 2;

за умови, що,

коли A^1 , A^2 є $=O$; B^1 , B^2 є незалежно H або OH , або B^1 , B^2 об'єднуються з утворенням $=O$; кільця A і B кожне є феніленом; Q є $CH-R^a$; і один із R^2 або R^a є H і інший неонов'язково заміщений



де W неонов'язково заміщений С₁алкілом або NR^{27A}R^{27B}; тоді будь-який із R³, R⁴, R⁵ і R⁶ може включати OR¹⁴ або O-(алкілен)-R²⁴, і її стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, в якій кільце A є феніленом.
3. Сполука за п. 1, в якій кільце A є 5-членним ароматичним кільцем, що містить один або два атоми азоту.

4. Сполука за п. 3, в якій кільце A є піразоліленом.

5. Сполука за п. 1, в якій R¹ є H або алкілом.

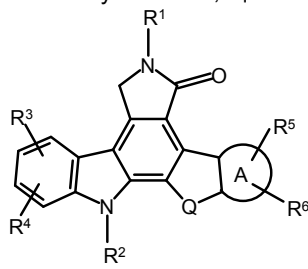
6. Сполука за п. 1, в якій R² є H, неонов'язково заміщеним алкілом, неонов'язково заміщеним алкенилом, неонов'язково заміщеним алкінілом або неонов'язково заміщеним циклоалкілом.

7. Сполука за п. 6, в якій R² є H або неонов'язково заміщеним алкілом.

8. Сполука за п. 1, в якій принаймні один з R³, R⁴, R⁵ і R⁶ є OR¹⁴, C(=O)R²², NR¹¹C(=O)R²⁰, NR¹¹C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R²⁰ або OC(=O)NR¹¹R²⁰.

9. Сполука за п. 1, в якій R¹⁴ є бензоксазолілом, бензотіазолілом, піриміділом, піразинілом або триазинілом; R²² є 5-членною гетероарильною групою; R²⁰ є гетероциклоалкілом або гетероарилом; R²³ є гетероарилом або гетероциклоалкілом; R²⁴ є гетероарилом і R²⁶ є гетероциклоалкілом, де кожен із зазначених R¹⁴, R²², R²⁰, R²³, R²⁴ і R²⁶ фрагментів є неонов'язково заміщеним від 1 до 3 R¹⁰ групами.

10. Сполука за п. 1, що має структуру формули II:

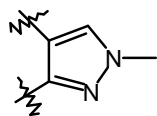


11. Сполука за п. 10, в якій R² є H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, неонов'язково заміщеним алкілом, неонов'язково заміщеним алкенилом, неонов'язково заміщеним алкінілом або неонов'язково заміщеним циклоалкілом.

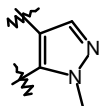
12. Сполука за п. 10, в якій кільце A є феніленом.

13. Сполука за п. 10, в якій кільце A є піразоліленом.

14. Сполука за п. 13, в якій кільце A є



15. Сполука за п. 13, в якій кільце A є



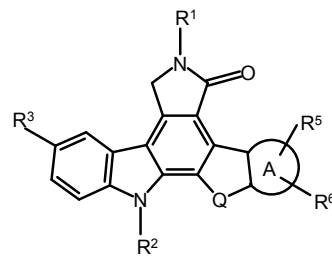
16. Сполука за п. 10, в якій R¹ є H або алкілом.

17. Сполука за п. 10, в якій Q є CH₂CH₂.

18. Сполука за п. 10, в якій принаймні один із R³, R⁴, R⁵ і R⁶ є OR¹⁴, де R¹⁴ є бензоксазолом, бензотіазолом, піримідіном, піразином або триaziном; C(=O)R²², де R²² є 5-членною гетероарильною групою; NR¹¹C(=O)R²⁰, де R²⁰ є гетероарилом;

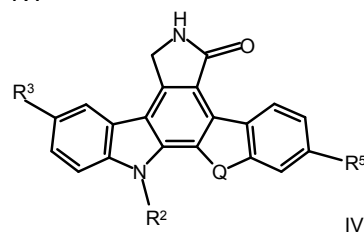
NR¹¹C(=O)OR¹⁵; OC(=O)R²⁰, де R²⁰ є гетероциклоалкілом; або OC(=O)NR¹¹R²⁰, де R²⁰ є циклоалкілом, де кожен із зазначених R¹⁴, R²² і R²⁰ фрагментів неонов'язково заміщений від 1 до 3 R¹⁰ групами.

19. Сполука за п. 10, що має структуру формули III:

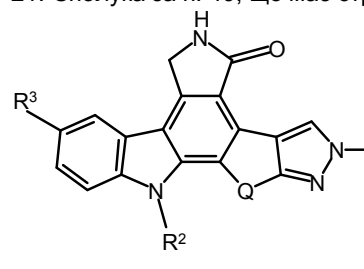


де кільце A є феніленом або піразоліленом, і R¹ є H або алкілом.

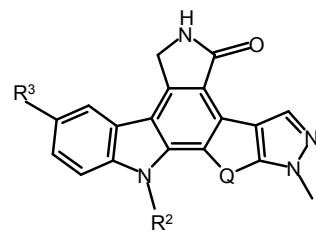
20. Сполука за п. 19, що має структуру формули IV:



21. Сполука за п. 19, що має структуру формули V:



22. Сполука за п. 19, що має структуру формули VI:



23. Сполука за будь-яким з пп. 20-22, в якій R² є H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, неонов'язково заміщеним алкілом, неонов'язково заміщеним алкенилом, неонов'язково заміщеним алкінілом або неонов'язково заміщеним циклоалкілом.

24. Сполука за п. 23, в якій R² є H або неонов'язково заміщеним алкілом.

25. Сполука за будь-яким з пп. 20-22, в якій принаймні один із R³, R⁴, R⁵ і R⁶ є OR¹⁴, де R¹⁴ є бензоксазолом, бензотіазолом, піримідіном, піразином або триaziном; C(=O)R²², де R²² є 5-членною гетероарильною групою; NR¹¹C(=O)R²⁰, де R²⁰ є гетероарилом; NR¹¹C(=O)OR¹⁵; OC(=O)R²⁰, де R²⁰ є гетероциклоалкілом; або OC(=O)NR¹¹R²⁰, де R²⁰ є циклоалкілом, де кожен із зазначених R¹⁴, R²² і

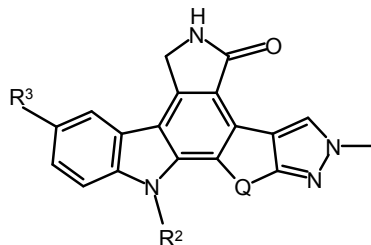
R^{20} фрагментів необов'язково заміщений від 1 до 3 R^{10} групами.

26. Сполука за п. 25, в якій Q є CH_2CH_2 і R^2 є H або необов'язково заміщеним алкілом.

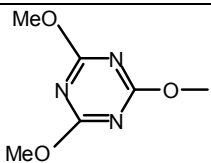
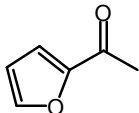
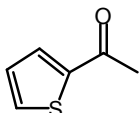
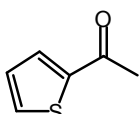
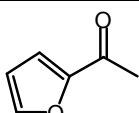
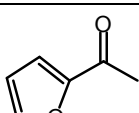
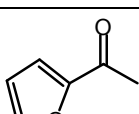
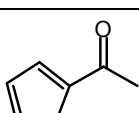
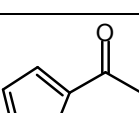
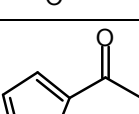
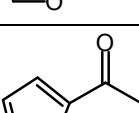
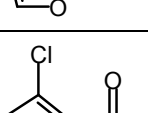
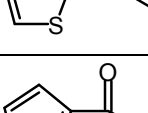
27. Сполука за п. 1, в якій сполуки вибирають відповідно до таблиці 1.

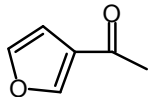
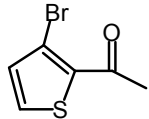
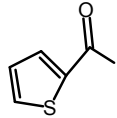
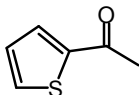
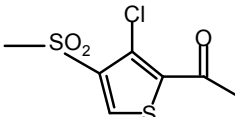
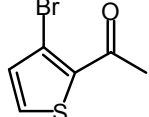
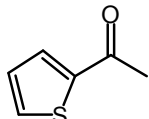
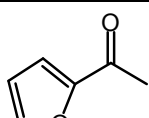
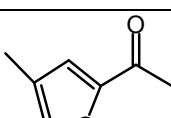
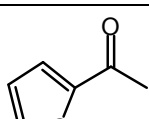
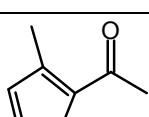
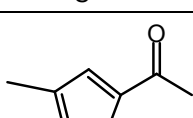
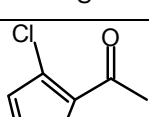
28. Сполука за п. 1, в якій сполуки вибирають відповідно до таблиці 2.

29. Сполука за п. 28, в якій сполуки вибирають відповідно до наступної таблиці:



R^3	R^2	Q
	H	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$R^1, R^2 =$ 	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2

9	87829	10
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_2CH_2
	CH_2COOEt	CH_2CH_2
	CH_2COOH	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

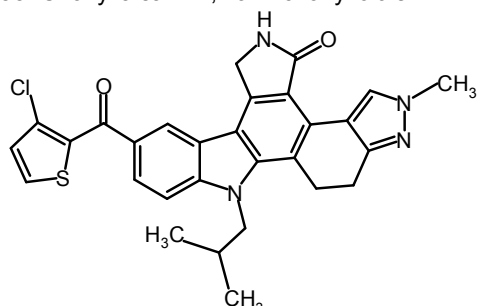
11	87829	12
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	CH_2CH_2
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl)	CH_2CH_2
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl)	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$(\text{CH}_2)_6\text{-N}$ (cyclopentyl)	CH_2CH_2
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl)	CH_2CH_2
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl)	CH_2CH_2
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (cyclopentyl)	CH_2CH_2

30. Сполука за п. 1, коли сполуки вибирають відповідно до таблиці 3.

31. Сполука за п. 1, коли сполуки вибирають відповідно до таблиці 4.

32. Сполука за п. 1, коли сполуки вибирають відповідно до таблиці 5.

33. Сполука за п. 1, коли сполукою є



34. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач.

35. Спосіб лікування захворювання передміхурової залози, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

36. Спосіб за п. 35, в якому захворюванням передміхурової залози є рак передміхурової залози або доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

37. Спосіб лікування ангіогенного захворювання, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

38. Спосіб за п. 37, в якому ангіогенне захворювання вибирають із групи, що складається з раку солідних пухлин, гематологічних пухлин, дистрофії жовтої плями, ретролєтальної фіброплазії, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артриту, псоріазу, ендометріозу і рестенозу.

39. Спосіб лікування патологічного розладу, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

40. Спосіб за п. 39, в якому патологічний розлад вибирають із групи, що складається з неоплазії, хронічного артриту, фіброзу легень, мієлофіброзу, аномального загоєння ран і атеросклерозу.

41. Спосіб лікування нейродегенеративного захворювання або розладу, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

42. Спосіб за п. 41, в якому нейродегенеративним захворюванням або розладом є хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Паркінсона, інсульт, ішемія, хвороба Хантінгтона, ВІЛ деменція, епілепсія, розсіяний склероз, периферична нейропатія, викликана хіміотерапією периферична нейропатія, пов'язана з ВІЛ периферична нейропатія або травма головного або спинного мозку.

43. Спосіб лікування множинної мієломи або лейкозу, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

44. Спосіб за п. 43, в якому лейкозом є гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз або хронічний лімфолейкоз.

Ця заявка вимагає пріоритет попередньої заявки U.S. Provisional Application No. 60/532252, зареєстрованої 23 грудня 2003 року, яка для всіх цілей включена в опис винаходу шляхом посилання на неї.

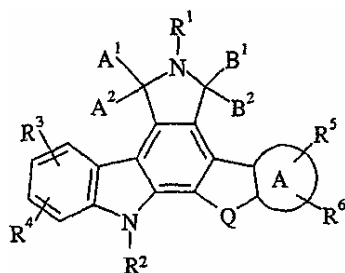
Даний винахід стосується у цілому конденсованих піролокарбазолів, включаючи фармацевтичні композиції, діагностичні набори, еталони для аналізу або реагенти, що містять ці сполуки, і способів застосування цих сполук як лікарських засобів. Винахід також стосується проміжних сполук і способів одержання цих нових сполук.

Публікації, що цитуються в цьому описі, включені в опис шляхом посилання на них.

Були одержані різні синтетичні органічні молекули малого розміру, які є біологічно активними і в цілому відомі в техніці як "конденсовані піролокарбазоли" [див. патенти США 5475110; 5591855; 5594009; 5616724 і 6630500]. Крім того, у патенті США 5705511 розкриті сполуки конденсованих піролокарбазолів, які мають різноманітну функціональну фармакологічну активність. Було розкрито, що конденсовані піролокарбазоли застосовують у

цілому ряді випадків, включаючи підсилення функції і/або збільшення тривалості життя лінії клітин нейронів, або самі по собі або в комбінації з нейротрофічним фактором(ами) і/або індолакарбазолами; підвищення активності, індукованої трофічним фактором; інгібування активності протеїнкінази С ("РКС"); інгібування активності рецептора trk тирозинкінази; інгібування проліферації клітинної лінії раку передміхурової залози; інгібування клітинних шляхів, залучених до запального процесу; і підвищення виживаності нейронних клітин при ризику смерті. Проте, залишається необхідність у нових похідних піролокарбазолу, які мають лікувальні властивості. Даний винахід спрямований на ці, а також і на інші важливі цілі.

Даний винахід в одному аспекті стосується сполук конденсованого піролокарбазолу формули I:



і його стереоізомерних форм, сумішей стереоізомерних форм, або їхніх фармацевтично прийнятних форм солей, де складові елементи визначені нижче.

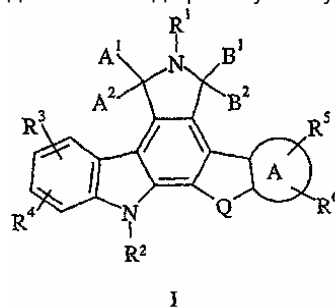
Конденсовані піролокарбазоли даного винаходу можуть застосовуватися в цілому ряді випадків, включаючи інгібування ангиогенезу; як протипухлинні засоби; підсилення функції і/або збільшення тривалості життя лінії клітин нейронів, або самі по собі, або в комбінації з нейротрофічним фактором(ами) і/або індокарбазолами; підсилення активності, індукованої трофічним фактором; інгібування активності кінази, такої як trk тирозинкіназа ("trk"), рецептор кінази судинного ендотеліального фактора росту ("VEGFR"), переважно VEGFR1 і VEGFR2, змішане сімейство кіназ ("MLK"), подвійна лейцинова застібка-блискавка, що несе кіназу ("DLK"), рецептор кінази тромбоцитарного фактора росту ("PDGFR"), протеїнкіназа C ("PKC"), Tie-2, або CDK-1, -2, -3, -4, -5, -6; інгібування NGF-стимульованого trk фосфорилування; інгібування проліферації клітинної лінії раку передміхурової залози; інгібування клітинних шляхів, залучених до запального процесу; і підвищення виживаності нейронних клітин при ризику смерті. Крім того, конденсовані піролокарбазоли можуть застосовуватися для інгібування c-met, c-kit, і мутованого Flt-3, що містять внутрішні тандемні дуплікації у навколOMEMбранному домені. Внаслідок цих різноманітних функцій, сполуки, що розкриваються, знаходять застосування для різних призначень, включаючи наукові та лікувальні цілі.

В іншому варіанті здійснення сполуки даного винаходу застосовують для лікування або запобігання ангиогенезу та ангиогенних захворювань, таких як рак солідних пухлин, ендометріоз, ретинопатія, діабетична ретинопатія, псоріаз, ангіобластома, очні захворювання або дистрофія жовтої плями. В іншому варіанті здійснення сполуки даного винаходу застосовують для лікування або запобігання неоплазії, ревматоїдного артриту, хронічного артриту, фіброзу легень, мієлофіброзу, аномального загоєння ран, атеросклерозу або рестенозу. У додатковому варіанті здійснення сполуки даного винаходу застосовують для лікування або запобігання нейродегенеративним захворюванням і розладам, таким як хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Паркінсона, інсульт, ішемія, хвороба Хантінгтона, СНІД-деменція, епілепсія, розсіяний склероз, периферична нейропатія, індукована хімотерапією периферична нейропатія, пов'язана зі СНІДом периферична нейропатія, або травми головного або спинного мозку. У додаткових варіантах здійснення сполуки даного винаходу застосовують для

лікування або запобігання захворюванням передміхурової залози, таким як рак передміхурової залози або доброякісна гіперплазія передміхурової залози. У ще одних варіантах здійснення сполуки даного винаходу застосовують для лікування або запобігання множинній мієломі та лейкозу, включаючи, але цим не обмежуючи, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз і хронічний лімфолейкоз.

У додатковому аспекті даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів і терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу.

Таким чином, у першому варіанті здійснення даний винахід пропонує нову сполуку формули I:



де
кільце A разом із вуглецевими атомами, до яких воно приєднане, вибирають із

(а) феніленового кільця, в якому від 1 до 3 вуглецевих атомів можуть бути замінені на атоми азоту; і

(б) 5-членного ароматичного кільця, в якому від 1 до 2 вуглецевих атомів можуть бути замінені на атоми азоту;

A¹ і A² незалежно вибирають із H, H; і групи, в якій A¹ і A² разом утворюють фрагмент, вибраний із =O;

B¹ і B² незалежно вибирають із H, H; і групи, в якій B¹ і B² разом утворюють фрагмент, вибраний із =O;

за умови, що, принаймні, одна з пар A¹ і A², або B¹ і B² утворює =O;

R¹ є H або необов'язково заміщеним алкілом, в якому зазначені необов'язкові замісники складають від однієї до трьох R¹⁰ груп;

R² вибирають із H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, і необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, де зазначені необов'язкові замісники складають від однієї до трьох R¹⁰ груп;

R^{2a} вибирають із необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу, OR^{2b}, NR^{2c}R^{2d}, (CH₂)_pNR^{2c}R^{2d} і O(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}, де зазначені необов'язкові замісники складають від однієї до трьох R¹⁰ груп;

R^{2b} вибирають із H і необов'язково заміщеного алкілу, в якому зазначені необов'язкові замісники складають від однієї до трьох R¹⁰ груп;

R^{2c} і R^{2d}, кожен незалежно, вибирають із H і необов'язково заміщеного алкілу, або разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необо-

в'язково заміщений гетероциклоалкіл, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

принаймні, один із R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибирають із OR^{14} , $C(=O)R^{22}$, $CH=NR^{26}$, $NR^{11}C(=O)R^{20}$, $NR^{11}C(=O)OR^{15}$, $OC(=O)R^{20}$, $OC(=O)NR^{11}R^{20}$, O -(алкілен)- R^{24} , Z^1 -(алкілен)- R^{23} , де Z^1 вибирають із CO_2 , O_2C , $C(=O)$, NR^{11} , $NR^{11}C(=O)$ і $NR^{11}C(=O)O$; і (алкілен)- Z^2 -(алкілен)- R^{23} , де Z^2 вибирають із O , $S(O)_y$, $C(=O)NR^{11}$, $NR^{11}C(=O)$, $NR^{11}C(-O)NR^{11}$, $OC(=O)NR^{11}$, $NR^{11}C(=O)O$;

де зазначені алкіленові групи неонов'язково заміщені від однієї до трьох R^{10} групами;

інші R^3 , R^4 , R^5 або R^6 фрагменти можуть бути незалежно вибрані з H , R^{10} , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу і неонов'язково заміщеного алкінілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

Q вибирають із неонов'язково заміщеного C_{1-2} алкілену, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{10} вибирають із алкілу, циклоалкілу, спіроциклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкокси, F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $NR^{27A}R^{27B}$, NO_2 , OR^{25} , OCF_3 , $=O$, $=NR^{25}$, $=N-OR^{25}$, $=N-N(R^{25})_2$, $OC(=O)R^{25}$, $OC(=O)NHR^{11}$, $O-Si(R^{16})_4$, O -тетрагідропіранілу, оксиду етилену, $NR^{16}C(=O)R^{25}$, $NR^{16}CO_2R^{25}$, $NR^{16}C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $NHC(=NH)NH_2$, $NR^{16}S(O)_2R^{25}$, $S(O)_2R^{25}$, CO_2R^{25} , $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $C(=O)R^{25}$, CH_2OR^{25} , $(CH_2)_pOR^{25}$, $CH=NNR^{27A}R^{27B}$, $CH=NOR^{25}$, $CH=NR^{25}$, $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $S(=O)_2NR^{27A}R^{27B}$, $P(=O)(OR^{25})_2$, OR^{13} і моносахариду, в якому кожна гідроксильна група моносахариду, незалежно, або є незаміщеною, або замінена на H , алкіл, алкілкарбонілокси або алкокси;

R^{11} вибирають із H і неонов'язково заміщеного алкілу, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{12} вибирають із неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{13} є залишком амінокислоти після видалення гідроксильного фрагмента з її карбоксильної групи;

R^{14} є неонов'язково заміщеним гетероарилом, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{15} є неонов'язково заміщеним алкілом, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{16} є H або алкілом;

R^{17} вибирають із неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{18} вибирають із H , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{19} вибирають із неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{20} вибирають із неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{21} вибирають із H , неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного арилалкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{22} вибирають із неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного гетероарилу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{23} вибирають із неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, $(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{18} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{20})_2$, $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(-O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{21}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ і $C(=O)R^{18}$, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{24} вибирають із неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного циклоалкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, CN , OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, $(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{19} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , $N(R^{18})_2$, $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $NHOR^{21}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $C(=O)NR^{11}R^{28}$, $C(=O)NR^{18}OR^{18}$, $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}$ (алкілен) $NR^{27A}R^{27B}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{11}R^{18}$ і $C(=O)R^{18}$, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{25} є H , алкілом, арилом, гетероарилом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^{26} вибирають із неонов'язково заміщеного циклоалкілу і неонов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, в яких зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

R^{27A} і R^{27B} , кожен незалежно, вибирають із H і алкілу, або разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, в якому зазначені неонов'язкові замісники вибирають із алкілу, арилу і гетероарилу;

R^{28} є неонов'язково заміщеним арилалкілом, в якому зазначені неонов'язкові замісники складають від однієї до трьох R^{10} груп;

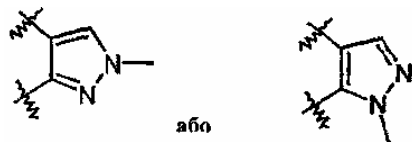
р вибирають незалежно з 1, 2, 3 і 4;
у вибирають незалежно з 0, 1 і 2; і
її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення передбачається, що сполуки формули I, визначені в цьому описі, не включають у себе будь-які сполуки, що розкриті в публікації РСТ № WO 98/07433. Зокрема, коли A^1 , $A^2 \in =O$; B^1 , $B^2 \in$ незалежно Н або ОН, або B^1 , B^2 об'єднуються з утворенням $=O$; кільця А і В, кожне, є феніленом; Q є $CH-R^a$, та один із R^2 або $R^a \in$ Н й інший необов'язково заміщений



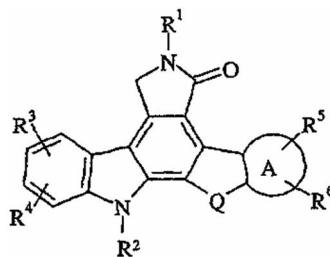
де W необов'язково заміщений C_1 алкілом, або $NR^{27A}R^{27B}$, тоді будь-який з R^3 , R^4 , R^5 і R^6 може включати OR^{14} або $O-(алкілен)-R^{24}$.

Інші аспекти даного винаходу включають сполуки формули I, визначені в цьому описі, в яких кільце А є феніленом; або 5-членним ароматичним кільцем, що містить один атом азоту, переважно - піразоліленом, і більш переважно



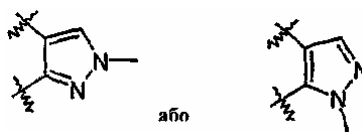
Додаткові аспекти включають ті сполуки, в яких $R^1 \in$ Н або необов'язково заміщеним алкілом. Інший аспект включає ті сполуки, в яких $R^2 \in$ Н, $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$, SO_2R^{2b} , CO_2R^{2b} , необов'язково заміщеним алкілом, необов'язково заміщеним алкенілом, необов'язково заміщеним алкінілом або необов'язково заміщеним циклоалкілом, і переважно - Н, необов'язково заміщеним алкілом, необов'язково заміщеним алкенілом, необов'язково заміщеним алкінілом або необов'язково заміщеним циклоалкілом, і більш переважно - $R^2 \in$ Н або необов'язково заміщеним алкілом. Додаткові аспекти включають ті сполуки, в яких групи A^1 , $A^2 \in$ Н, Н; і B^1 , B^2 разом утворюють $=O$. У ще одному аспекті винахід включає сполуки, в яких Q вибирають із необов'язково заміщеного C_{1-2} алкілену, або переважно, щоб Q було CH_2 або CH_2CH_2 . Додаткові аспекти включають ті сполуки, в яких $R^{14} \in$ бензоксазолом, бензотіазолом, піримідином, піразином або триазином; $R^{22} \in$ 5-членною гетероарильною групою; $R^{20} \in$ гетероциклоалкілом або гетероарилом; $R^{23} \in$ гетероарилом або гетероциклоалкілом; $R^{24} \in$ гетероарилом; і $R^2 \in$ гетероциклоалкілом. Додаткові аспекти даного винаходу включають будь-які комбінації зазначених вище переважних замісників, такі як, наприклад, сполуку формули I із переважними фрагментами груп R^1 і R^2 ; або R^1 і Q; або R^1 , R^2 ; або Q; і так далі.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу включені сполуки зі структурою формули II:



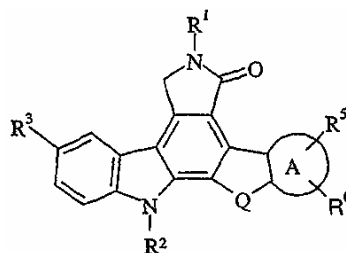
II

В одному аспекті включені сполуки формули II, в яких кільце А є феніленом або піразоліленом, переважно



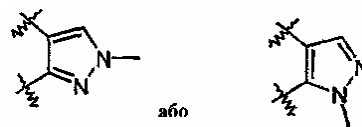
Інший аспект включає ті сполуки, в яких $R^1 \in$ Н або необов'язково заміщеним алкілом. Додаткові аспекти включають ті сполуки, в яких $R^2 \in$ Н, $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$, SO_2R^{2b} , CO_2R^{2b} , необов'язково заміщеним алкілом, необов'язково заміщеним алкенілом, необов'язково заміщеним алкінілом або необов'язково заміщеним циклоалкілом, і переважно - Н, необов'язково заміщеним алкілом, необов'язково заміщеним алкенілом, необов'язково заміщеним алкінілом або необов'язково заміщеним циклоалкілом, і більш переважно, щоб R^2 було Н або необов'язково заміщеним алкілом. Додаткові аспекти включають сполуки, в яких Q вибирають із необов'язково заміщеного C_{1-2} алкілену, або переважно, щоб Q було CH_2 або CH_2CH_2 . Додаткові аспекти даного винаходу включають будь-яку комбінацію вищезгаданих переважних замісників, таких як, наприклад, сполуки формули II з переважними фрагментами груп R^1 і R^2 ; або R^1 і Q; або R^1 , R^2 ; або Q; і так далі.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу включені сполуки зі структурою формули III:

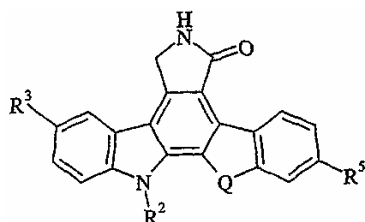


III

в якому переважно, щоб кільце А було феніленом або піразоліленом, переважно

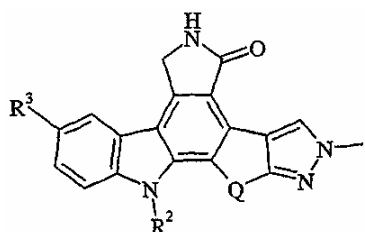


і R^1 є Н або неонов'язково заміщеним алкілом;
і формули IV:



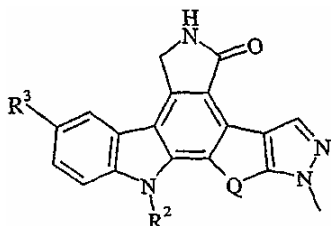
IV

і формули V:



V

і формули VI:



VI

У певних аспектах даного винаходу включені сполуки формул III-VI, в яких R^2 є Н, $C(O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{2b}R^{2d}$, SO_2R^{2b} , CO_2R^{2b} , неонов'язково заміщеним алкілом, неонов'язково заміщеним алкєнілом, неонов'язково заміщеним алкінілом або неонов'язково заміщеним циклоалкілом, і переважно - Н, неонов'язково заміщеним алкілом, неонов'язково заміщеним алкєнілом, неонов'язково заміщеним алкінілом або неонов'язково заміщеним циклоалкілом, і більш переважно, щоб R^2 був Н або неонов'язково заміщеним алкілом. Інші аспекти включають ті сполуки, в яких Q вибирають із неонов'язково заміщеного C_{1-2} алкілену, або переважно, щоб Q було CH_2 або CH_2CH_2 . Додаткові аспекти даного винаходу включають будь-яку комбінацію вищезгаданих переважних замісників для кожної з формул III-VI.

У наступних абзацах показані додаткові аспекти винаходу для, принаймні, R^3 , R^4 , R^5 і R^6 для сполук формул I-VI та їхні відповідні переважні варіанти здійснення, що описані раніше.

1. OR^{14} , особливо ті, в яких R^{14} неонов'язково заміщений бензоксазолом, неонов'язково заміще-

ний бензотіазолом, неонов'язково заміщений піримідином, неонов'язково заміщений піразином або неонов'язково заміщений триазином.

2. $C(=O)R^{22}$, особливо ті, в яких R^{22} неонов'язково заміщений 5-членною гетероарильною групою.

3. $CH=NR^{26}$, особливо ті, в яких R^{26} неонов'язково заміщений гетероцикл оал кіл ом.

4. $NR^{11}C(=O)R^{20}$, особливо ті, в яких R^{20} неонов'язково заміщений гетероарилом.

5. $NR^{11}C(=O)OR^{15}$.

6. $OC(=O)R^{20}$, особливо ті, в яких R^{20} неонов'язково заміщений гетероциклоалкілом.

7. $OC(=O)NR^{11}R^{20}$, особливо ті, в яких R^{20} неонов'язково заміщений циклоалкілом або неонов'язково заміщений гетероциклоалкілом.

8. O-(алкілен)- R^{24} , особливо ті, в яких R^{24} неонов'язково заміщений гетероциклоалкілом.

9. Z^1 -(алкілен)- R^{23} , в якій Z^1 вибирають із CO_2 , O_2C , $C(=O)$, NR^{11} , $NR^{11}C(=O)$ і $NR^{11}C(=O)O$; особливо ті, в яких Z^1 є $C(=O)$ або NR^{11} .

10. (алкілен)- Z^2 -(алкілен)- R^{23} , в якій Z^2 вибирають із O, $S(O)_y$, $C(=O)NR^{11}$, $NR^{11}C(=O)$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}$, $OC(=O)NR^{11}$, $NR^{11}C(=O)O$; особливо ті, в яких Z^2 є O, $C(=O)NR^{11}$ або $NR^{11}C(=O)$.

Попередні абзаци можуть бути об'єднані для подальшого позначення переважних варіантів здійснення сполук формул I-VI. Наприклад, одна така комбінація для R^3 , R^4 , R^5 або R^6 може включати OR^{14} , $C(=O)R^{22}$, $NR^{11}C(=O)R^{20}$, $NR^{11}C(=O)OR^{15}$, $OC(=O)R^{20}$, або $OC(=O)NR^{11}R^{20}$.

Друга така комбінація включає OR^{14} , $C(=O)R^{22}$ і $NR^{11}C(=O)OR^{15}$.

Третя така комбінація включає OR^{14} , де R^{14} є бензоксазолом, бензотіазолом, піримідином, піразином або триазином; $C(=O)R^{22}$, де R^{22} є 5-членною гетероарильною групою; $NR^{11}C(=O)R^{20}$, де R^{20} є гетероарилом; $NR^{11}C(=O)OR^{15}$; $OC(=O)R^{20}$, де R^{20} є гетероциклоалкілом; або $OC(=O)NR^{11}R^{20}$, де R^{20} є циклоалкілом, де кожен R^{14} , R^{22} і R^{20} неонов'язково заміщений, як встановлено вище.

Наступні використовувані тут терміни і вирази мають зазначені значення.

Передбачається, що в описаних і заявлених тут формулах у випадку, коли будь-який символ з'являється більше ніж один раз у конкретній формулі або замісникові, його значення в кожному окремому випадку не залежить від іншого.

Використовуваний тут термін "близько" стосується області значень $\pm 10\%$ величини, що визначається. Наприклад, фраза "близько 50мг" має на увазі $\pm 10\%$ від 50, або від 45 до 55мг.

Використовувана тут область значень у вигляді "х-у" або "від х до у", або "від х до у включно", включає цілі числа х, у і цілі числа, що знаходяться між ними. Наприклад, передбачається, що фрази "1-6", або "від 1 до 6" або "від 1 до 6 включно" включають цілі числа 1, 2, 3, 4, 5 і 6. Переважні варіанти здійснення включають кожне індивідуальне ціле число в інтервалі, так само як і будь-яку комбінацію цілих чисел. Наприклад, переважні цілі числа для "1-6" можуть включати 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 і т. д.

Використовувані тут "стабільна сполука" або "стабільна структура" стосуються сполуки, яка до-

силь стійка, у процесі виділення в чистому вигляді до прийнятної ступеню чистоти з реакційної суміші, і переважно придатна для приготування лікарської форми ефективного терапевтичного засобу. Даний винахід відноситься тільки до стабільних сполук.

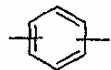
Використовуваний тут термін "алкіл" стосується лінійної або розгалуженої алкільної групи, що має від 1 до 8 вуглецевих атомів, такої як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, вторбутіл, трет-бутіл, пентил, ізоаміл, неопентил, 1-етилпропіл, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, гексил, октил і т. д. Алкільний фрагмент алкілвмісних груп, таких як алкоксильної, алкоксикарбонільної та алкіламінокарбонільної груп, має таке ж значення, як алкіл, визначений вище. Нижчі алкільні групи, які є переважними, являють собою визначені вище алкільні групи, які містять від 1 до 4 вуглеців. Таке позначення як "C₁-C₄алкіл" стосується алкільного радикалу, що містить від 1 до 4 вуглецевих атомів.

Використовуваний тут термін "алкеніл" стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів від 2 до 8 вуглецевих атомів, що має, принаймні, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Позначення "C₂-C₈алкеніл" стосується алкенільного радикалу, що містить від 2 до 8 вуглецевих атомів. Приклади алкенільних груп включають етенільну, пропенільну, ізопропенільну, 2,4-пентадієнілну і т. д.

Використовуваний тут термін "алкініл" стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів від 2 до 8 вуглецевих атомів, що має, принаймні, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Позначення "C₂-C₈алкініл" стосується алкінільного радикалу, що містить від 2 до 8 вуглецевих атомів. Приклади алкінільних груп включають етинільну, пропінільну, ізопропінільну, 3,5-гексадієнілну і т. д.

Використовуваний тут термін "алкілен" стосується лінійного або розгалуженого вуглеводню, що має від 1 до 8 вуглецевих атомів, які утворені видаленням двох атомів водню. Таке позначення як "C₁-C₄алкілен" стосується алкіленового радикалу, що містить від 1 до 4 вуглецевих атомів. Приклади включають метилен (-CH₂-), пропіліден (CH₃CH₂CH=), 1,2-етандііл (-CH₂CH₂-) і т. д.

Використовуваний тут термін "фенілен" стосується фенільної групи з додатковим видаленням атомом водню, тобто фрагмента зі структурою:



Використовуваний тут термін "циклоалкіл" стосується насиченої або частково насиченої моно- або біциклічної алкільної кільцевої системи, що містить від 3 до 10 вуглецевих атомів. Таке позначення як "C₅-C₇циклоалкіл" стосується циклоалкільного радикалу, що містить від 5 до 7 вуглецевих атомів у кільці. Переважні циклоалкільні групи включають ті, які містять 5 або 6 вуглецевих атомів у кільці. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропілну, циклобутильну, циклопен-

тильну, циклогексильну, циклогексенільну, циклогептильну, циклооктильну і так далі.

Використовуваний тут термін "спіроциклоалкіл" стосується циклоалкільної групи, зв'язаної з вуглецевим ланцюгом або фрагментом вуглецевого кільця вуглецевим атомом, що є загальним для циклоалкільної групи і вуглецевого ланцюга або фрагмента вуглецевого кільця. Наприклад, C₃алкільна група, заміщена R групою, де R група є спіроциклоалкільною, що містить 5 вуглецевих атомів, стосується:



Використовуваний тут термін "арил" стосується моно- або біциклічної вуглеводневої ароматичної кільцевої системи, що має від 6 до 12 вуглецевих атомів у кільці. Приклади включають феніл і нафтил. Переважно арильні групи включають фенільну і нафтильну групи. Під визначення "арил" попадають конденсовані кільцеві системи, включаючи, наприклад, кільцеві системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим до циклоалкільного кільця. Приклади таких конденсованих кільцевих систем включають, наприклад, індан та інден.

Використовувані тут терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" або "гетероцикліл" стосуються моно-, ди-, три- або іншої поліциклічної аліфатичної кільцевої системи, яка включає, принаймні, один гетероатом, такий як O, N або S. Гетероатоми азоту і сірки можуть бути необов'язково окисленими, і азот може бути необов'язково заміщеним у неароматичних кільцях. Передбачається, що гетероцикли включають гетероарильні та гетероциклоалкільні групи.

Деякі гетероциклічні групи, що містять один або декілька атомів азоту, включають піролідінову, піролінову, піразолінову, піперидінову, морфолінову, тіоморфолінову, N-метилпіперазінову, індолінову, ізоіндолінову, імідазолінову, імідазолінову, оксазолінову, оксазолінову, тριαзолінову, тіазолінову, тіазолінову, ізотіазолінову, тіадіазолінову, тριαзінову, ізоксазолінову, оксіндолінову, піразолінову, піразолонову, піримідинову, піразінову, хінолінову, ізохінолінову і тетразолінову групи. Деякі утворені гетероциклічні групи, що містять один або більше атомів кисню, включають фуранову, тетрагідрофуранову, піранову, бензофуранові, ізобензофуранові і тетрагідропіранову групи. Деякі гетероциклічні групи, що містять один або декілька атомів сірки, включають тіофенову, тіанафтенінову, тетрагідротіофенову, тетрагідротіапіранову і бензотіофенові групи.

Використовуваний тут термін "гетероциклоалкіл" стосується циклоалкільної групи, в якій один або декілька вуглецевих атомів кільця замінені, принаймні, на один гетероатом, такий як -O-, -N- або -S-, і включає кільцеві системи, які містять насичену кільцеву групу, з'єднану містковим зв'язком або конденсовану з однією або декількома ароматичними групами. Деякі гетероциклоалкільні групи, що містять як насичені, так і ароматичні кільця, включають фталамід, фталевий ангідрид,

індолін, ізоіндолін, тетрагідроізохінолін, хроман, ізохроман і хромен.

Використовуваний тут термін "гетероарил" стосується арильної групи, що містить від 5 до 10 вуглецевих атомів кільця, в якій один або декілька вуглецевих атомів кільця замінені, принаймні, на один гетероатом, такий як -O-, -N- або -S-. Деякі гетероарильні групи даного винаходу включають піридилну, піримідилну, пуринільну, піролілну, піридазинільну, піразинільну, триазинільну, імідазолільну, триазолільну, тетразолільну, індолільну, ізоіндолільну, хінолілну, ізохінолілну, хіноксалінільну, хіназолінільну, цинолінільну, фталазинільну, бензоімідазолільну, піразолільну, тіазолільну, тіадіазолільну, ізотіазолільну, оксазолільну, ізоксазолільну, нафтиридилну, оксіндолільну і бензотіазолільну групи.

Використовуваний тут термін "арилалкіл" стосується алкільної групи, яка заміщена арильною групою. Приклади арилалкільних груп включають, але цим не обмежуючи, бензил, фенетил, бензгідрил, дифенілметил, трифенілметил, дифеніл етил, нафтилметил і так далі.

Використовуваний тут термін "арилалкокси" стосується арил-заміщеної алкоксигрупи, такої як бензилокси, дифенілметокси, трифенілметокси, фенілетокси, дифенілетокси і т. д.

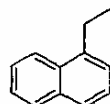
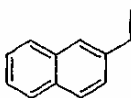
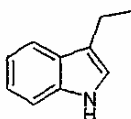
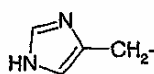
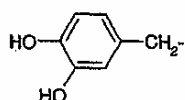
Використовуваний тут термін "моносахарид" стосується простого цукру формули $(CH_2O)_n$. Моносахариди можуть бути з прямим ланцюгом або кільцевими системами, і можуть включати фрагмент сахарози формули $-CH(OH)-C(=O)-$. Приклади моносахаридів включають еритрозу, треозу, рибозу, арабінозу, ксилозу, ліксозу, алозу, альтрозу, глюкозу, манозу, гулозу, ідозу, галактозу, тало-зу, еритулозу, рибулозу, ксилозу, псикозу, фруктозу, сорбозу, тагатозу, еритропентулозу,

треопентулозу, гліцеротетрулозу, глюкопіранозу, фруктофуранозу і так далі.

Використовуваний тут термін "амінокислота" стосується групи, що містить як аміногрупу, так і карбоксильну групу. Варіанти здійснення амінокислот включають α -аміно-, β -аміно-, γ -амінокислоти. α -Амінокислота має загальну формулу $HOOC-CH(\text{бічний ланцюг})-NH_2$. Амінокислоти можуть знаходитися в D, L або рацемічній конфігураціях. Амінокислоти включають фрагменти, що зустрічаються в природі та що не зустрічаються в природі. Амінокислоти, що зустрічаються у природі, включають 20 стандартних α -амінокислот, виявлених у білках, такі як гліцин, серин, тирозин, пролін, гістидин, глутамін і т. д. Присутні в природі амінокислоти можуть також включати не- α -амінокислоти (такі як β -аланін, γ -аміномасляна кислота, гомоцистеїн і т. д.), рідкісні амінокислоти (такі як 4-гідроксипролін, 5-гідроксилізін, 3-метилгістидин і т. д.) і небілкові амінокислоти (такі як цитрулін, орнітин, канаванін і т. д.). Амінокислоти, що не зустрічаються в природі, добре відомі в техніці та включають аналоги природних амінокислот. [Див. монографію Lehniger, A.L. Biochemistry, 2nd ed.; Worth Publishers: New York, 1975; 71-77, чий опис включений тут шляхом посилання на відповідне джерело]. Амінокислоти, що не зустрічаються в природі, також включають α -амінокислоти, в яких бічні ланцюги замінені на синтетичні похідні. У певних варіантах здійснення групи, що заміщують, для сполук даного винаходу включають залишок амінокислоти після видалення гідроксильного фрагмента її карбоксильної групи, тобто групи формули $-C(=O)CH(\text{бічний ланцюг})-NH_2$. Типові бічні ланцюги α -амінокислот, що зустрічаються в природі і що не зустрічаються в природі, включають наведені нижче в таблиці А.

Таблиця А

H
 CH₃-
 HO-CH₂-
 C₆H₅-CH₂-
 HO-C₆H₄-CH₂-



HS-CH₂-
 HO₂C-CH(NH₂)-CH₂-S-S-CH₂-
 CH₃-CH₂-
 CH₃-S-CH₂-CH₂-
 CH₃-CH₂-S-CH₂-CH₂-
 HO-CH₂-CH₂-
 C₅H₉-
 C₆H₁₁-
 C₆H₁₁-CH₂-
 CH₃-CH(OH)-
 HO₂C-CH₂-NHC(=O)-CH₂-
 HO₂C-CH₂-
 HO₂C-CH₂-CH₂-
 NH₂C(=O)-CH₂-
 NH₂C(=O)-CH₂-CH₂-
 (CH₃)₂-CH-
 (CH₃)₂-CH-CH₂-
 CH₃-CH₂-CH₂-
 H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-
 H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-
 H₂N-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-
 CH₃-CH₂-CH(CH₃)-
 CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-
 H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

Використовуваний тут термін "trk" стосується сімейства високоафінних до нейротрофіну рецепторів, що містить на цей момент trk A, trk B і trk C, та інші асоційовані з мембраною білки, з якими нейротрофін може зв'язуватися.

Використовуваний тут термін "VEGFR" стосується сімейства рецепторів, високоафінних до судинного ендотеліального фактора росту, що містить на даний момент VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, та інші асоційовані з мембраною білки, з якими VEGF може зв'язуватися.

Використовуваний тут термін "MLK" стосується сімейства високоафінних кіназ змішаної лінії, що містить на даний момент MLK1, MLK2, MLK3, MLK4α і β, DLK, LZK, ZAKα і β та інші серин/треонін кінази, класифіковані всередині цього сімейства.

Використовувані тут терміни "підсилити, підвищити" або "підсилення", коли вони застосовуються для характеристики зміни термінів "функція" або "виживання", означають, що присутність сполуки даного винаходу надає позитивний вплив на функцію і/або виживання клітини у відповідь на трофічний фактор порівняно з клітиною за відсутності сполуки. Наприклад, але не як обмеження, відносно виживання, наприклад, холінергічного нейрона, сполука даного винаходу однозначно

підвищує виживаність холінергічної нейронної популяції при ризику смерті (у результаті, наприклад, травми, хворобливого стану, дегенеративного стану або природного розвитку), порівняно з холінергічною нейронною популяцією за відсутності такої сполуки, тобто коли піддана лікуванню популяція має порівняно більший період функціонування, ніж популяція, що не зазнавала лікування. Як додатковий приклад, і знову не з метою обмеження, відносно функції, наприклад, сенсорного нейрона, сполука даного винаходу однозначно підсилює функцію (наприклад, видовження аксона) популяції сенсорного нейрона порівняно з популяцією сенсорного нейрона за відсутності такої сполуки, тобто коли видовження аксона підданої лікуванню популяції порівняно більше, ніж видовження аксона не підданої лікуванню популяції.

Використовувані тут терміни "інгібувати" або "інгібування" стосується відносного зниження специфічної відповіді позначеного матеріалу (наприклад, ферментативної активності) у присутності сполуки даного винаходу.

Використовувані тут терміни "рак" або "злоякісний" стосуються будь-якої злоякісної проліферації клітин у ссавця. Приклади включають рак передміхурової залози, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, рак яєчників, молочної

залози, мозку, легень, підшлункової залози, товстої кишки, кишечника, шлунка, солідні пухлини, рак голови і шиї, нейробластоми, рак нирки, лімфому, лейкоз, інші розпізнавані злоякісні пухлини системи кровообігу та інші розпізнавані раки.

Використовувані тут терміни "нейрон", "клітина нейронної лінії" і "нейронна клітина" стосуються гетерогенної популяції нейронних типів, що мають один або безліч медіаторів і/або одну або безліч функцій; переважно, щоб вони були холінергічними і сенсорними нейронами. Використовувана тут фраза "холінергічний нейрон" позначає нейрон центральної нервової системи (ЦНС) і периферичної нервової системи (ПНС), нейромедіатором якого є ацетилхолін; типовими прикладами є нейрони базального переднього мозку і спинного мозку. Використовувана тут фраза "сенсорний нейрон" включає нейрони, що реагують на подразники зовнішнього навколишнього середовища (наприклад, температуру, рух), наприклад, шкіри, м'язів і суглобів; прикладом є нейрон DRG.

Використовуваний тут термін "трофічний фактор" стосується молекули, яка безпосередньо або побічно діє на виживаність або функцію відповіді клітини на трофічний фактор. Приклади трофічних факторів включають ціліарний нейротрофічний фактор (CNTF), основний фактор росту фібробластів (bFGF), інсулін і інсуліноподібні фактори росту (наприклад, IGF-I, IGF-II, IGF-III), інтерферони, інтерлейкіни, цитокіни і нейротрофіни, включаючи фактор росту нервів (NGF), нейротрофін-3 (NT-3), нейротрофін-4/5 (NT-4/5) і нейротрофічний фактор мозкового походження (BDNF).

Використовуваний тут термін "клітина, що відповідає на трофічний фактор" стосується клітини, яка включає рецептор, з яким трофічний фактор може специфічно зв'язуватися; приклади включають нейрони (наприклад, холінергічні та сенсорні нейрони) і ненеуронні клітини (наприклад, моноцити і пухлинні клітини).

Використовувані тут терміни "активність трофічного фактора" та "активність, індукована трофічним фактором", стосуються як ендогенних, так і екзогенних трофічних факторів, де "ендогенний" стосується звичайно присутнього трофічного фактора і "екзогенний" стосується трофічного фактора, що вводиться в систему. За визначенням "активність, індукована трофічним фактором" включає активність, індуковану (1) ендогенними трофічними факторами; (2) екзогенними трофічними факторами; і (3) комбінацією ендогенних і екзогенних трофічних факторів.

Використовуваний тут термін "при ризику смерті" у поєднанні з біологічним матеріалом, наприклад, клітиною, такою як нейрон, стосується стану або умови, які негативно впливають на біологічний матеріал так, що матеріал має підвищену ймовірність смерті через такий стан або умову. Наприклад, розкриті тут сполуки можуть "врятувати" або підвищити виживання мотонейронів, які є звичайно за ризику смерті основою моделі запрограмованої загибелі клітини. Аналогічним чином, наприклад, нейрон може мати ризик смерті внаслідок природного процесу старіння, який служить причиною загибелі нейрона, або внаслідок травми, такої як травма голови, наслідки якої для нейронів і/або

нервової тканини можуть бути пов'язані з ризиком загибелі. Крім того, наприклад, нейрон може бути пов'язаний із ризиком смерті внаслідок хворобливого стану або умови, як у разі нейронів, пов'язаних із ризиком загибелі при захворюванні ALS (бічному аміотрофічному склерозі). Таким чином, підвищення виживаності клітини при ризику загибелі при застосуванні сполуки винаходу, що заявляється, означає, що така сполука знижує або запобігає ризику смерті клітини.

Використовуваний тут термін "контактування" стосується безпосереднього або непрямого розміщення фрагментів разом, так що фрагменти безпосередньо або побічно вступають до фізичного приєднання один з одним, внаслідок чого досягається бажаний результат. Таким чином, у винаході можна використати "контактування" клітини-мішені з розкритою тут сполукою, навіть якщо сполука і клітина необов'язково фізично об'єднуються (як, наприклад, у випадку, коли фізично об'єднуються ліганд і рецептор), доти, поки не досягається бажаний результат (наприклад, підвищення виживання клітини). Контактування, таким чином, включає дії, такі як уміщення фрагментів разом у контейнері (наприклад, введення сполуки, що розкривається тут, у контейнер, який містить клітини для досліджень *in vitro*), так само як і введення сполуки в конкретний організм (наприклад, ін'єкція сполуки, що розкривається тут, лабораторній тварині для тестування *in vivo*, або людині з метою терапії або лікування).

Використовуваний тут термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки даного винаходу, ефективною для запобігання або лікування симптомів конкретного захворювання.

Використовуваний тут термін "об'єкт" стосується теплокровної тварини, такої як ссавець, переважно людини, і дитини, яка хвора, або має ймовірність захворіти, одним або більше описаними тут захворюваннями або станами.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний" стосується тих сполук, матеріалів, композицій, і/або лікарських форм, які є, на основі обґрунтованого медичного висновку, придатними для контактування з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблемних ускладнень, пропорційних зі співвідношенням "прийнятний ефект/ризик".

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних розкритих сполук, коли початкову сполуку модифікують шляхом одержання її кислих або основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але цим не обмежуючи, солі мінеральної або органічної кислоти основних залишків, таких як аміни; основні або органічні солі кислих залишків, таких як карбонові кислоти і подібні. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію, утворені вихідними сполуками, наприклад, із нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають похідні неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і подібні; і солі, одержані з органічних кис-

лот, таких як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілова, 2-ацетоксibenзойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетинова і подібні.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути одержані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними методами. Звичайно такі солі можуть бути одержані взаємодією цих сполук у формі вільної кислоти або основи зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в їхній суміші. Звичайно переважними є такі неводні середовища, як складний ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. [Перелік відповідних солей можна знайти в монографії Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, розкриття якої наводиться тут шляхом посилання на відповідне джерело].

Використовуваний тут термін "разова доза" стосується однократної дози, яка може бути введена пацієнту, яка є зручною при застосуванні і може бути упакована, зберігаючи фізичну і хімічну стабільність, яка містить або активну сполуку як таку, або у вигляді фармацевтично прийнятної композиції, описаної далі.

Предбачається, що використовуваний тут термін "проліки" включає будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активну вихідну речовину, описану в даному винаході, *in vivo*, коли такі проліки вводять ссавцеві. Оскільки відомо, що проліки поліпшують численні необхідні якості лікарських препаратів (наприклад, розчинність, біологічну засвоюваність, технологічність і т. д.), сполуки даного винаходу можуть бути введені у формі проліків. Таким чином, даний винахід передбачає проліки сполук, що заявляються, композиції, що містять такі, і способи їхнього введення. Проліки сполуки даного винаходу можуть бути одержані модифікацією функціональних груп, присутніх у сполуці, таким шляхом, щоб модифікації розпадалися або при звичайній процедурі, або *in vivo*, на вихідну сполуку. Тому проліки включають, наприклад, сполуки даного винаходу, в яких гідрокси, аміно або карбоксильна група зв'язана з будь-якою групою так, що коли проліки вводять ссавцеві, вони розщеплюються з утворенням вільного гідроксилу, вільного аміну або карбонової кислоти, відповідно. Приклади включають, але цим не обмежуючи, ацетат, форміат і бензоат похідні спиртової та аміної функціональних груп; і алкілові, карбоциклічні, арилові та алкіларілові складні ефіри, такі як метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, циклопропіловий, феніловий, бензиловий і фенетиловий ефір, і подібні.

Відомо, що сполуки даного винаходу можуть існувати в різних стереоізомерних формах. По суті, сполуки даного винаходу включають їхні відповідні діастереомери або енантіомери. Сполуки звичайно одержують у вигляді рацематів, і вони

можуть бути зручно використані самі по собі, але можливо, якщо це необхідно, і виділені або синтезовані індивідуальні діастереомери або енантіомери традиційними методами. Такі рацемати та індивідуальні діастереомери або енантіомери та їхні суміші утворюють частину даного винаходу.

У техніці добре відомо, як приготувати і виділити такі оптично активні форми. Специфічні стереоізомери можуть бути одержані стереоспецифічним синтезом, використовуючи енантіомерно чисті або енантіомерно збагачені вихідні матеріали. Специфічні стереоізомери із початкових матеріалів або продуктів можуть бути розділені і витягнуті відомими в техніці методами, такими як повторне розчинення рацемічних форм; звичайної, зі зворотною фазою і хіральною хроматографією; перекристалізацією, ферментним розділенням або фракційною перекристалізацією солей приєднання, утворених реагентами, що використовуються для цієї мети. [Застосовувані способи розділення і витягання специфічних стереоізомерів описані в монографіях Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994, and Jacques, J, et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: New York, 1981, кожна з яких включена в опис винаходу шляхом посилання на відповідні джерела].

Крім того, загальновизнано, що функціональні групи, присутні у сполуках даного винаходу, можуть містити захисні групи. Наприклад, замісники в бічному ланцюгу амінокислоти сполук даного винаходу можуть бути заміщені захисними групами, такими як бензилоксикарбонільною або трет-бутоксикарбонільною групами. Відомо, що захисні групи по суті є хімічними функціональними групами, які можуть селективно приєднуватися до видалених їх функціональностей, таких як гідроксильні групи і карбоксильні групи. Ці групи присутні в хімічній сполуці для того, щоб зробити таку функціональність інертною до умов хімічних реакцій, яких зазнає сполука. Будь-яка із безлічі захисних груп може бути використана в даному винаході. Переважні групи для захисту лактамів включають силільні групи, такі як трет-бутилдиметилсилільні ("TBDMS"), диметоксibenзгідрилільні ("DMB"), ацильні, бензильні і метоксibenзильні групи. Переважні групи для захисту гідроксигруп включають TBS, ацил, бензил ("Bn"), бензилокарбоніл ("CBZ"), трет-бутилоксикарбоніл ("Boc") і метоксиметил. [Багато інших стандартних захисних груп, що застосовуються фахівцями у цій галузі, можуть бути знайдені в монографії Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991].

Синтез

Загальні напрямки для одержання сполук прикладів, наведених у таблицях 1-3 даного винаходу, показані на схемах 1-4. Проміжні сполуки, що використовуються для одержання сполук прикладів, і їхні мас-спектральні дані наведені в таблиці В. Реагенти і вихідні матеріали є комерційно доступними або легко синтезуються добре відомими фахівцями у цій галузі способами. Передбачається, що всі способи, розкриті у зв'язку з даним винаходом, здійснюються в будь-якому масштабі, включаючи міліграм, грам, грами, кілограм, кілограми або у

промислового масштабі. Всі замісники в схемах ще.
синтезів, якщо не зазначено інакше, визначені ви-

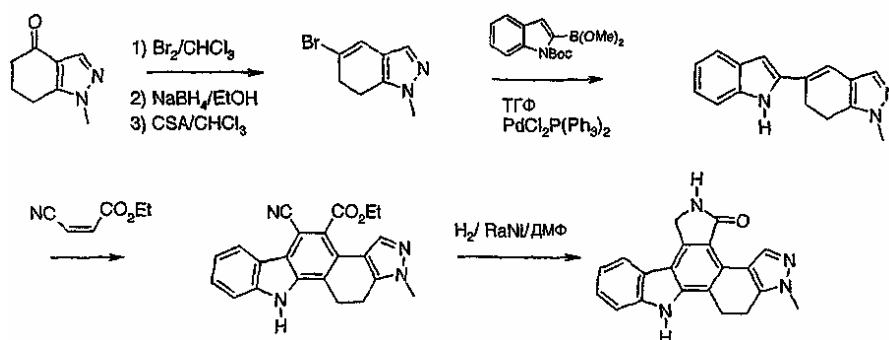
Таблиця В

I-14 399 (M + 1)		I-18 383 (M - 1)	
I-19 339 (M - 1)		I-22 504 (M + 1)	
I-23 357 (M + 1) 371 (M + 1) 385 (M + 1)	 R 23-1: Етил 23-2: н-Пропіл 23-3: і-Бутил	I-29 386 (M + 1)	 R 29-1: і-Пропіл
369 (M + 1) 426 (M + 1) 400 (M + 1) 482 (M + 1)	23-4: Аліл 23-5: CH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₉ 23-6: CH ₂ CH ₂ NMe ₂ 23-7: (CH ₂) ₆ NC ₄ H ₉	386 (M + 1) 400 (M + 1) 400 (M + 1)	29-2: н-Пропіл 29-3: і-Бутил 29-4: н-Бутил
I-33 373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 R 33-1: Етил 33-2: і-Бутил 33-3: і-Пропіл 33-4: Пропіл	I-36 385 (M + 1)	
I-39 401 (M + 1)		I-41 399 (M + 1)	

[Основні методики одержання піролокарбазолів даного винаходу описані в патентах США 5705511 ("511 патент") і 6630500, публікації РСТ WO 00/47583, J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 591, and J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135]. Звичайно азот у лактамі або проміжні спиртові групи проміжних сполук, перерахованих у таблиці В, можуть бути захищені такими групами, як ацетил, заміщений силіл, бензил, Вос або диметок-

сибензгідрол.

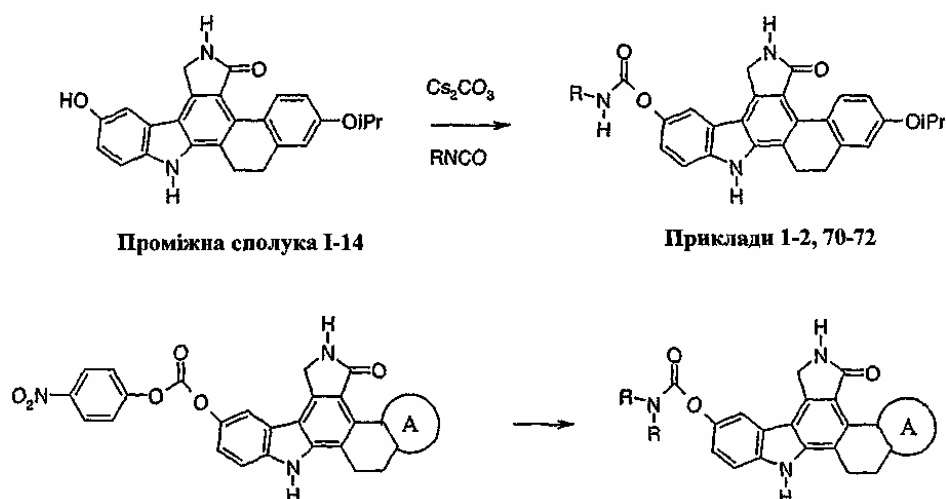
Проміжну сполуку I-23 (де R є воднем), що використовується для одержання сполук прикладів у таблиці 2, одержували із β-кетону, 2-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-індазол-5-ону [Peet, N.P.; LeTourneau, M.E.; Heterocycles, 1991, 32, 41], використовуючи способи, описані в [511 патенті та в J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135].



Як показано на схемі 1, похідні N1-метилпіразолу в таблиці 3 одержували з 1-метил- α -кетону [J. Chem. Res., 1986, 1401]. Проміжні

сполуки N2-метилпіразолу одержували згідно з методиками, наведеними в [J. Heterocyclic Chem. 1992, 19, 1355].

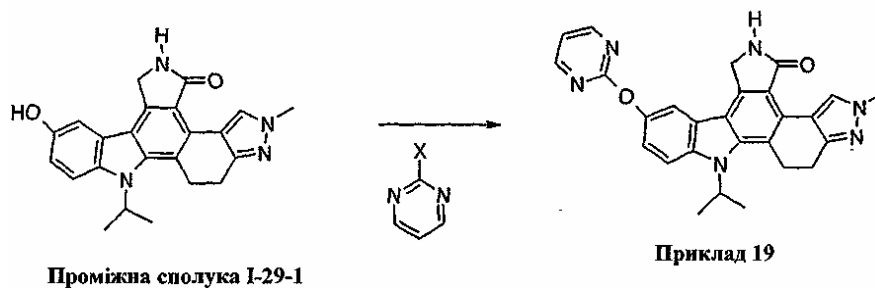
Схема 2



На схемі 2 у загальних рисах показаний спосіб одержання похідних карбаматного типу, таких як сполуки прикладів 1-2 і 70-72. В альтернативному способі одержання N,N-дизаміщених карбаматів використали як проміжну сполуку нітрофенілкарбонат, який може бути оброблений різними первинними або вторинними амінами.

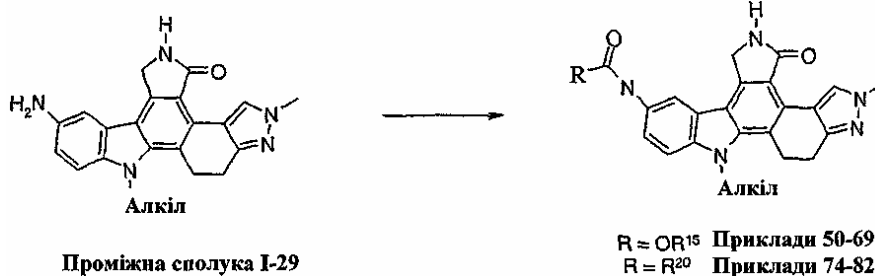
Подібним чином можуть бути одержані похідні сечовини, O-карбамату і N-карбамату за реакцією відповідних проміжних сполук, аміну або фенолу, з ізоціанатом або хлорформіатом, або з відповідних нітрофенілкарбонату, нітрофенілкарбамату або трихлорметилкарбонілу [див. J. Org. Chem. 2003, 68, 3733-3735].

Схема 3



На схемі 3 в загальних рисах показаний спосіб одержання гетероарильних ефірів із відповідного фенолу, використовуючи основу, таку як

гідрид натрію, і гетероарилбромід або гетероарилхлорид.



На схемі 4 показаний спосіб одержання N-карбаматів (приклади 50-69) або амідів (приклади 74-82) із відповідної проміжної сполуки, аніліну, I-29. Проміжні сполуки, аміни, I-29 одержували алкілюванням відповідних ціаноефірів відповідним алкілюючим або алкілбромідом із подальшим нітруванням, і потім відновленням на нікелі Ренея з одержанням амінолактаму. Необхідні сполуки легко одержували з аміну.

Гетероарильні кетони можуть бути одержані, використовуючи стандартні реакції алкілювання

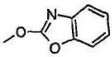
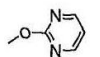
Фріделя-Крафтса.

Приклади

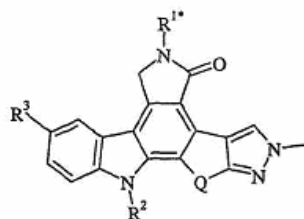
Інші характерні риси винаходу стануть очевидними в процесі наступних описів типових варіантів здійснення, наведених у наступних таблицях 1-5. Сполуки в таблицях 1-5 проявляють активність в описаних тут цілях при концентраціях, що змінюються від 0,1нМ до 10мкМ. Ці приклади наводяться для ілюстрації винаходу, а не для його обмеження.

Таблиця 1

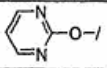
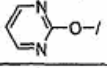
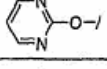
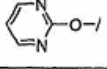

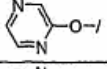
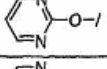
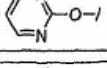
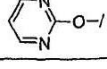

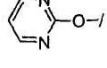


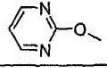
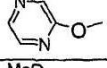
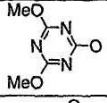
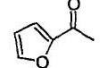
Приклад №	R^3	R^2	Q	R^5
1		H	CH_2CH_2	OiPr
2		H	CH_2CH_2	OiPr
3		H	CH_2CH_2	OiPr
4		H	CH_2CH_2	OiPr
5		H	CH_2CH_2	OiPr
6		$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	O ^t Pr
7		H	CH_2CH_2	O ^t Pr
8		$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	O ^t Pr
9	H	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2	
10	H		CH_2CH_2	



















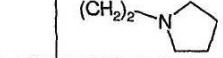

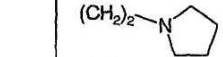

Приклад №	R ³	R ²	Q	R ⁵
11	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
12	H	H	CH ₂ CH ₂	





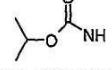
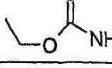
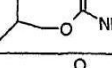
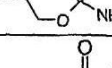
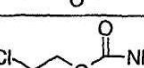
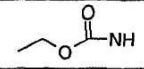
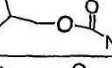
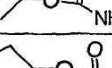

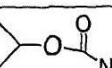
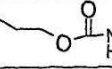
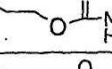
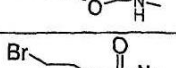
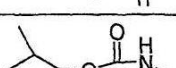



Таблиця 2



*R¹ є H, якщо не зазначено інакше

Приклад №	R ³	R ²	Q
13		H	CH ₂ CH ₂
14		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
15		CH ₃	CH ₂ CH ₂
16			CH ₂ CH ₂
17		H	CH ₂ CH ₂
18		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
19		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
20			CH ₂ CH ₂
21		R ² =  *R ¹ = 	CH ₂ CH ₂
22		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
23		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
24		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
25		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

26		H	CH ₂ CH ₂
27		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
28		H	CH ₂ CH ₂
29		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
30		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
31		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
32		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
Приклад №	R ³	R ²	Q
33		CH ₂ COOEt	CH ₂ CH ₂
34		CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂
35		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
36		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
37		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
38		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
39		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
40		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
41		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
42		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
43		(CH ₂) ₂ -N- 	CH ₂ CH ₂
44		(CH ₂) ₂ -N- 	CH ₂ CH ₂
45		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Приклад №	R ³	R ²	Q
46		$(\text{CH}_2)_6\text{N}$ (cyclopentyl ring)	CH_2CH_2
47		$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ (cyclopentyl ring)	CH_2CH_2
48		$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ (cyclopentyl ring)	CH_2CH_2
49		$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ (cyclopentyl ring)	CH_2CH_2
50		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
51		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
52		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
53		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
54		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
55		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
56		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
57		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
58		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
59		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
60		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
61		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
62		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
63		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
64		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
65		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
66		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

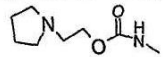
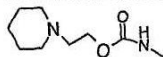
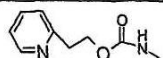


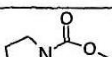
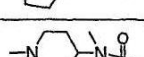


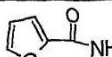
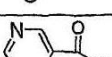

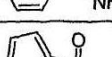
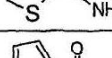
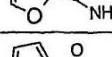
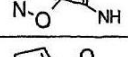
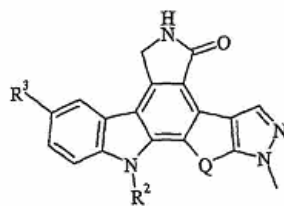
67		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
68		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
69		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
70		CH_2CH_3	CH_2CH_2
71		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
72		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
73		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
74		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
75		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
Приклад №	R^3	R^2	Q
76		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
77		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
78		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
79		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
80		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
81		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
82		$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

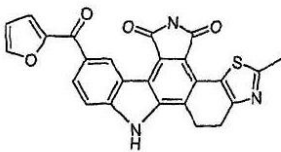
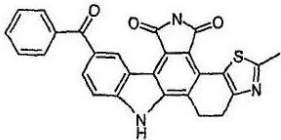
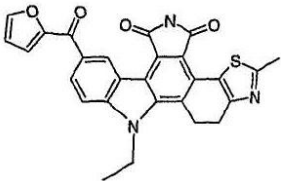
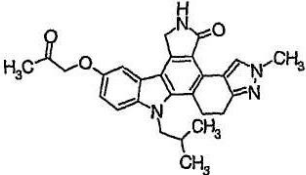
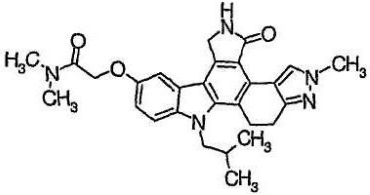
Таблица 3



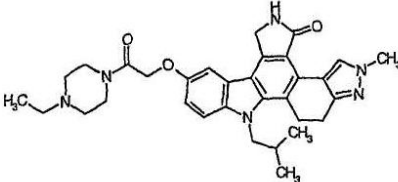
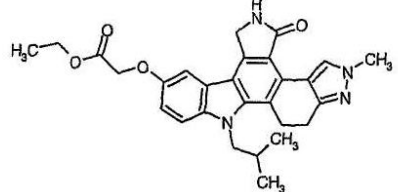
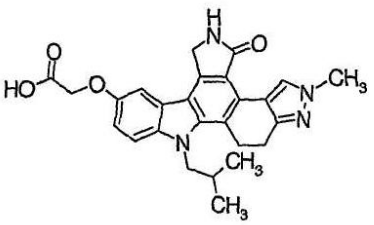
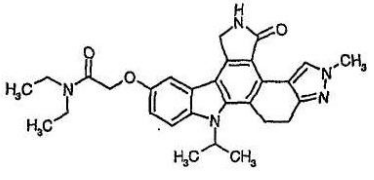
Приклад №	R ³	R ²	Q
83		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
84		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
Приклад №	R ³	R ²	Q
85		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

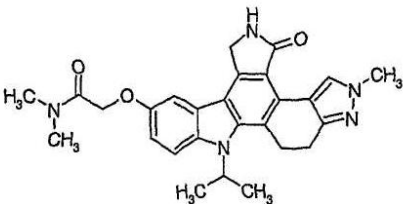
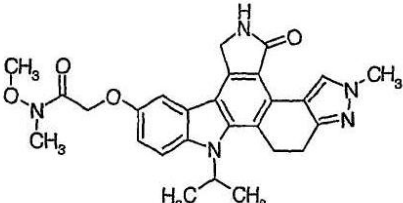
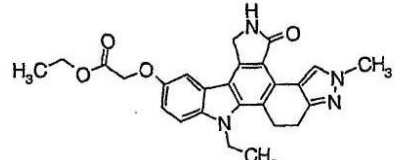
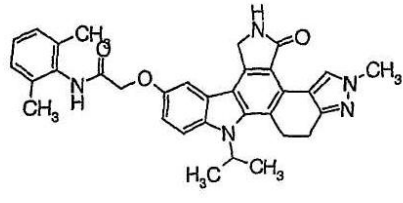
Таблица 4

Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
86		509
87		511
88		493

Приклад №	Структура	MC m/e (M + 1)
89		454
90		464
91		482
92		457
93		486

51	87829	52
Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
94		502
95		514
96		562
97		528

Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
98		555
99		487
100		459
101		500

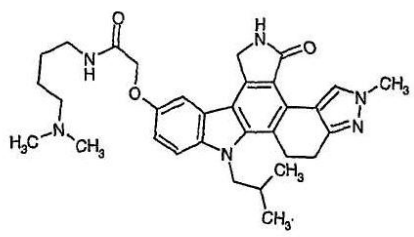
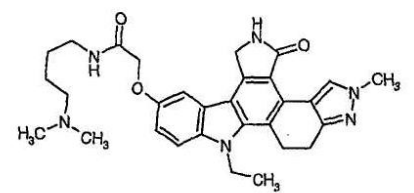
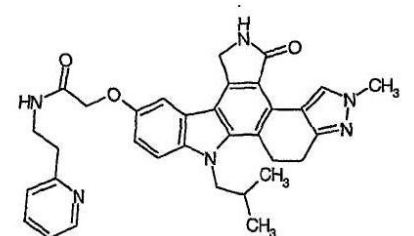
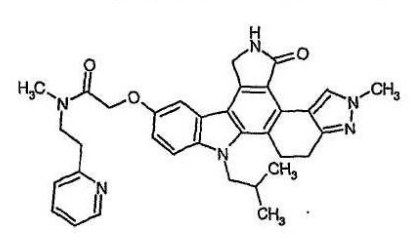
55	87829	56
Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
102		472
103		488
104		459
105		548

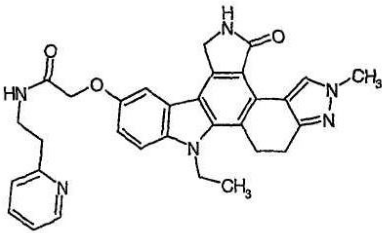
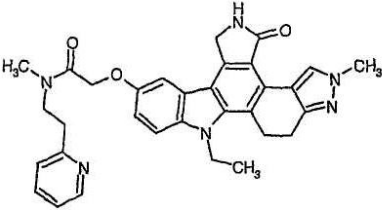
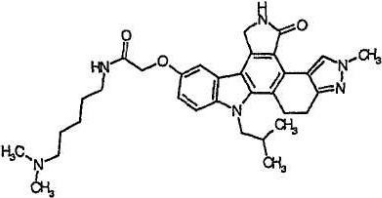
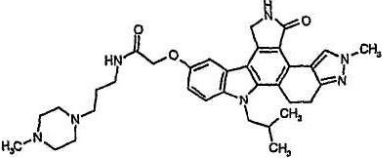
57

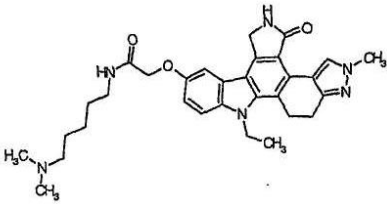
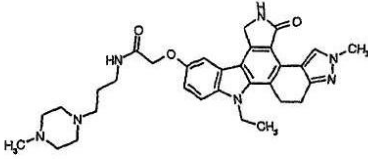
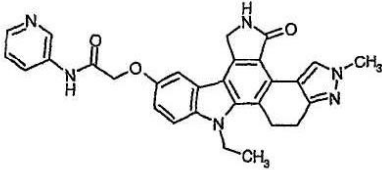
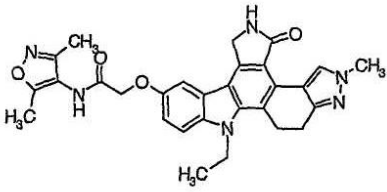
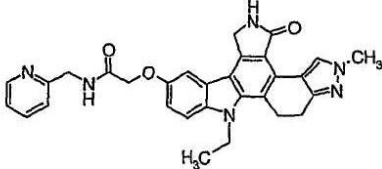
87829

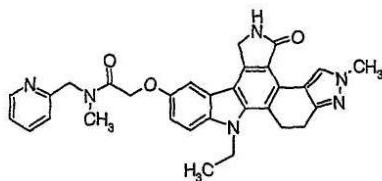
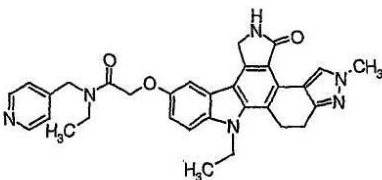
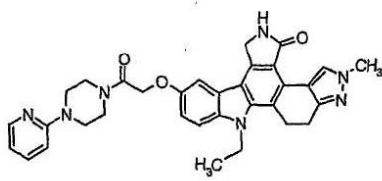
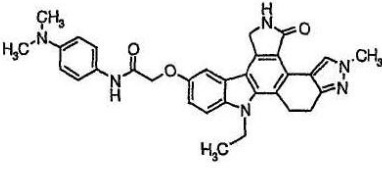
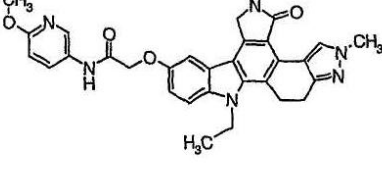
58

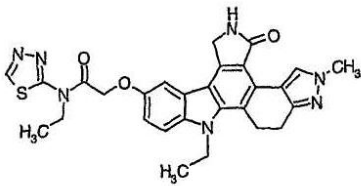
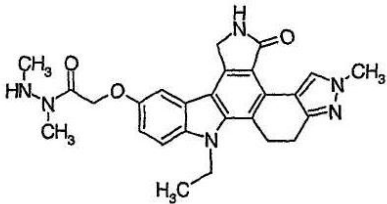
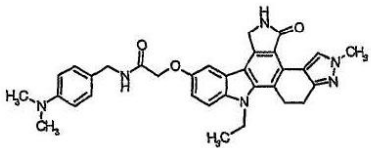
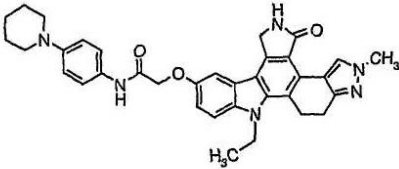
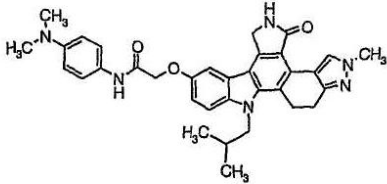
Приклад №	Структура	MC m/e (M + 1)
106		585
107		430
108		569
109		541

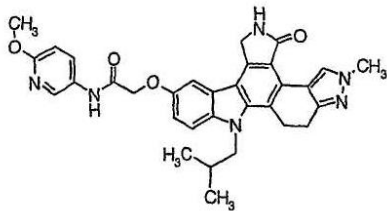
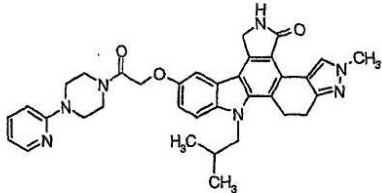
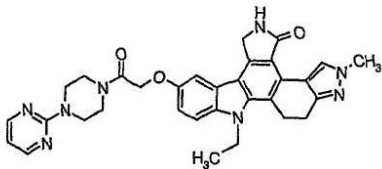
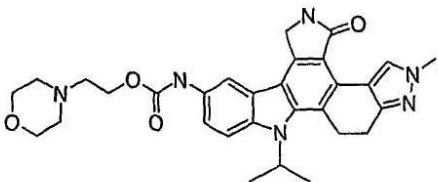
Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
110		557
111		529
112		563
113		577

61	87829	62
Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
114		535
115		549
116		571
117		598

Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
118		543
119		570
120		507
121		525
122		521

Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
123		535
124		549
125		576
126		549
127		537

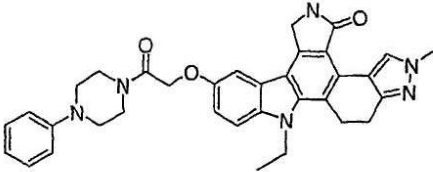
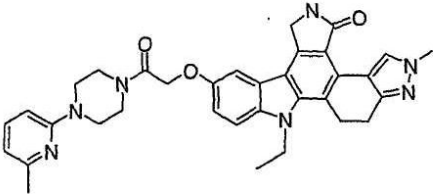
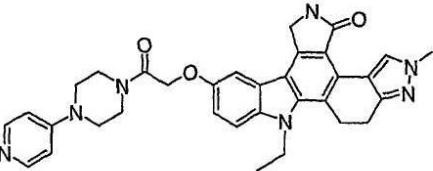
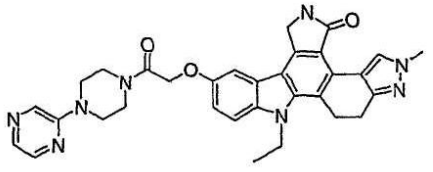
Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
128		542
129		573
130		563
131		589
132		577

Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
133		565
134		604
135		577
200		543

71

87829

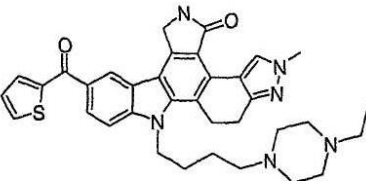
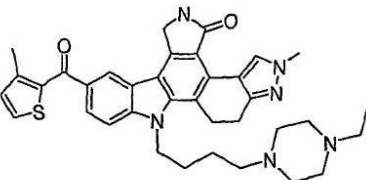
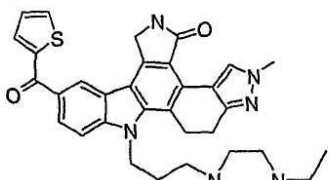
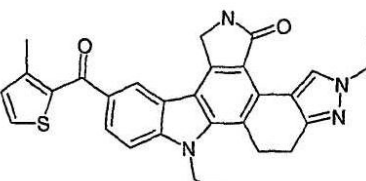
72

Приклад №	Структура	MC m/e (M + 1)
201		575
202		590
203		576
204		577

73

87829

74

Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
205		607
206		621
207		593
208		564

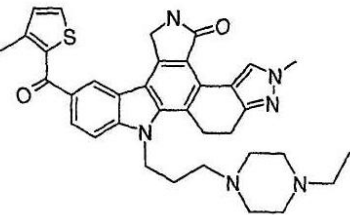
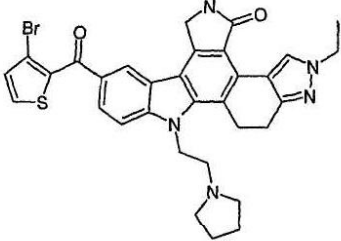
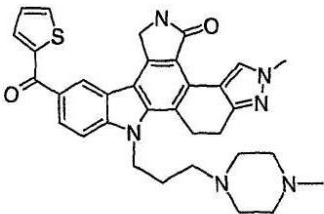
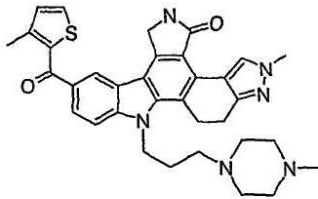
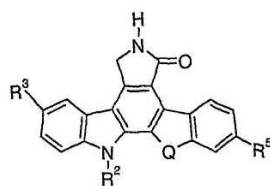
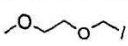

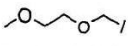
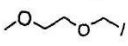
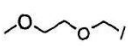
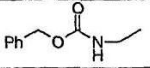
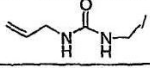
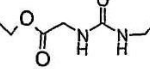
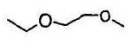
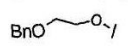
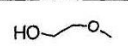
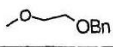

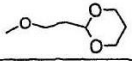


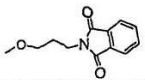
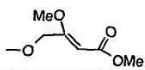

75	87829	76
Приклад №	Структура	МС m/e (M + 1)
209		607
210		629
211		579
212		593

Таблица 5



Прим.	R ³	R ²	Q	R ⁵
136		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
137		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
138		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
139		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
140		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
141		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
142		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
143		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
144		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
145		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
146		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
147		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
148		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	OCH ₃
149		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
150		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
151		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
152		H	CH ₂	H
153		H	CH ₂	H
154		H	CH ₂	H
155		H	CH ₂	H
156		H	CH ₂	OCH ₃

157			CH ₂	H
158		CH ₂ CH(OH)-CH ₃	CH ₂	H
159		H	CH(OH)-CH ₃	H
160		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
161		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
162		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
163		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
Прим.	R ³	R ²	Q	R ⁵
164		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
165	BnO- 	H	CH ₂ CH ₂	OiPr
166	HO- 	H	CH ₂ CH ₂	OiPr
167	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
168	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OH
169	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
170	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O[(CH ₂) ₂ O] ₂ Me
171	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
172	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
173	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
174	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
175	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH(CH ₃)CO ₂ Et
176	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
177	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ tBu
178	H	H	CH ₂ CH ₂	

Прик.	R ³	R ²	Q	R ⁵
179	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
180	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
181	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OMe
182	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₃ CN
183	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₅ CN
184	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OEt
185	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
186	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₆ CN
187	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CN
188	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ C(=NH)OEt
189	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CO ₂ H
190	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₆ CONH ₂
191	H	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
192	H	H	CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
193	H	H	CH ₂	OCH ₂ CN
194	H	H	CH ₂	OCH ₂ CH ₂ OH
195	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	OCH ₂ CH ₂ OH
Прик.	R ³	R ²	Q	R ⁵
196	H	H	CH ₂	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH
197	H	H	CH ₂	OCH ₂ CONMe ₂
198	H	H	CH ₂	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ NMe ₂
199	H	H	CH ₂	

Типова методика для прикладів 1 і 2

Суміш фенольної проміжної сполуки I-14, (0,05ммоль), ізоціанату (0,05ммоль), гідрокарбонату цезію (0,5мг) і тетрагідрофурану (0,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Розчинник випарювали, і залишок перемішували протягом 8 годин з етилацетатом і 3н HCl. Етилацетат видаляли випарюванням, і водний розчин відділяли від твердої речовини декантуванням. Залишок розтирали в порошок із метанолом і збирали продукт.

Приклад 1

(26%) МС м/е 510 (M+1); ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,68 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 2,98 (т, 2H), 2,83 (т, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,52 (м, 4H), 1,31 (д, 6H).

Приклад 2

(36%) МС м/е 524 (M+1); ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,78 (д, 1H),

4,77 (с, 2H), 4,68 (м, 1H), 3,00 (т, 2H), 2,83 (т, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,56 (д, 1H), 1,30 (д, 6H).

Приклад 3

Суспензію гідриду натрію (2,44мг, 1,22екв.) у 0,5мл ТГФ перемішували в атмосфері N_2 при додаванні по краплях фенольної проміжної сполуки I-14, (20,6мг, 0,05ммоль) у 2,0мл ТГФ-ДМФ (1:1). Після 10 хвилин перемішування додавали 2-бромпіримідин (8,9мг, 1,12 еквіваленти) у 0,5мл ТГФ. Суміш перемішували при 60°C протягом 14 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили $CH_2Cl_2/MeOH$, фільтрували через целіт і концентрували. Очищення здійснювали препаративною ТШХ із $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1) з одержанням продукту (4,0мг, 17%) (МС: 477 m/e ($M+H$)⁺).

Приклад 4

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 3, використовуючи фенольну проміжну сполуку I-14, і 2-хлорбензоксазол; 40 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 28%; МС: 516 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 5

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 3, використовуючи фенольну проміжну сполуку I-14, і 2-хлорбензотіазол; 40 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 13%; МС: 531 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 6

До суміші прикладу 3 (25,0мг, 0,052ммоль) і карбонату цезію (81мг, 5,0екв.) у 2,0мл CH_3CN додавали н-пропілбромід (47мкл, 10,0екв.) в атмосфері N_2 . Після перемішування при 90°C протягом 14 годин суміш розводили CH_2Cl_2 , фільтрували через целіт і концентрували. Очищення препаративною ТШХ із 95% $CH_2Cl_2/MeOH$ давало продукт (15,0мг, 56%); МС: m/e 519 ($M+1$)⁺.

Приклад 7

Сполуку одержували, використовуючи методику прикладу 3 і проміжну сполуку I-14 і 2-бромпіразин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); МС 499 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 8

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 7 як вихідний матеріал. МС m/e 519 ($M+1$)⁺.

Синтез фенольних проміжних сполук I-18 і I-19

Суміш $AlCl_3$ (800мг, 6ммоль) у дихлоретані (8мл) перемішували при 0°C при додаванні EtSH (1,40мл) і потім проміжної сполуки I-41 (398мг, 1ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали 5мл 1н HCl і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Фільтрація давала 240мг (63%) проміжної сполуки I-18 (МС: 385 m/e ($M+1$)⁺). Аналогічним способом одержували проміжну сполуку I-19 із метокси N-H похідної.

Приклади 9 і 10

Суспензію гідриду натрію (12,2мг, 1,22екв.) у 0,5мл ТГФ перемішували в атмосфері N_2 при додаванні по краплях фенольної проміжної сполуки I-18 (76,8мг, 0,2ммоль) у 4,0мл ТГФ-ДМФ (1:1) при кімнатній температурі. Після 10 хвилин перемішування додавали 2-хлорбензотіазол (38мг, 1,12екв.) у 0,5мл ТГФ. Суміш потім перемішували при 60°C протягом 40 годин, розводили $CH_2Cl_2/MeOH$, філь-

трували через целіт і концентрували. Очищення препаративною ТШХ із (9:1) $CH_2Cl_2/MeOH$ давало монопродукт прикладу 9 (6,0мг, вихід 6%) (МС: 517 m/e ($M+H$)⁺) і діалкілований продукт прикладу 10 (60мг, вихід 46%) (МС: 651 m/e ($M+H$)⁺).

Приклад 11

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 10, використовуючи фенольну проміжну сполуку I-18 і 2-хлорбензоксазол; 36 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 11%; МС: 502 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 12

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 10, використовуючи фенольну проміжну сполуку I-19 і 2-бромпіримідин; 36 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 25%; МС: 419 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 13

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 3, використовуючи фенольну проміжну сполуку I-22 і 2-бромпіримідин; 30 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 53%; МС: 423 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 14

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і йодетан; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 19%; МС: 451 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 15

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і йодметан; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 28%; МС: 459 m/e ($M+23$)⁺.

Приклад 16

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і циклопентилбромід; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 38%; МС: 513 m/e ($M+23$)⁺.

Приклад 17

Суміш фенольної проміжної сполуки I-22 (17,2мг, 0,05ммоль), трет-бутоксиду калію (33,7мг, 6екв.) і трет-бутиламонійброміду (0,97мг, 0,06екв.) змішували і перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали 1,0мл хлорпіразину, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і при 90°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, надлишок хлорпіразину випарювали і залишок, що утворюється розводили $CH_2Cl_2/MeOH$. Очищення препаративною ТШХ із (9:1) $CH_2Cl_2/MeOH$ давало монопродукт (11,0мг, вихід 52%) МС: 423 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 18

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і бутилбромід; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 38%; МС: 479 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 19

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 10, використовуючи приклад 13 і 2-пропілбромід; 60 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 10%; МС: 465 m/e ($M+1$)⁺.

Приклад 20

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і 2-циклопропілметилбромід; 14 годин; препаративна

ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 5%; МС: 477 m/e (M+1)⁺.

Приклад 21

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і 2-циклопропілметилбромід; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); МС: 507 m/e (M+1)⁺.

Приклад 22

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 та ізобутилбромід; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); МС: 493 m/e (M+1)⁺.

Приклад 23

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 17 і етилідодид; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); МС: 451 m/e (M+1)⁺.

Приклад 24

Сполуку одержували згідно з методикою прикладу 6, використовуючи приклад 13 і 1-бром-3,5-диметокситриазин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); МС: 540 m/e (M+1)⁺.

Приклад 25

До 25мг (0,07ммоль) N-етил проміжної сполуки I-23-1 у суміші метиленхлорид/нітрометан (3мл/2мл) повільно додавали 2-фуроїлхлорид (69мкл, 0,7ммоль, 10екв.), потім хлорид алюмінію (93мг, 0,7ммоль, 10екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, до залишку додавали воду і декілька крапель 1н HCl, і суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти сушили сульфатом натрію, речовини, що осушують, видаляли фільтрацією, і розчинник видаляли випарюванням. Неочищену суміш розчиняли в суміші метанол/метиленхлорид і очищали препаративною ТШХ, елюючи сумішшю 10% метанол/метиленхлорид. Необхідну фракцію збирали, змішували з метиленхлорид/метанол, фільтрували через фритовану лійку і концентрували. Зразок сушили при 80°C під глибоким вакуумом протягом ночі. МС m/e 451 (M+1).

Приклад 26

Сполуку одержували способом, описаним у прикладі 25. МС m/e 438 (M+1).

Приклад 27

До N-етил проміжної сполуки I-23-1 (25мг, 0,07ммоль) у нітрометані (5мл) додавали 2-тіофенкарбонілхлорид (75мкл, 0,7ммоль, 10екв.) із подальшим додаванням малими порціями хлориду алюмінію (94мг, 0,7ммоль, 10екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували, перемішували з водою і додавали декілька крапель 1н HCl. Продукт фільтрували, розчиняли в суміші метиленхлорид/метанол і очищали препаративною ТШХ, елюючи сумішшю 10% метанол/метиленхлорид. Збирали необхідну фракцію, перемішували зі сумішшю метиленхлорид/метанол, фільтрували і концентрували. Зразок сушили при 80°C під вакуумом протягом ночі. МС m/e 467 (M+1).

Приклади 28-49 були одержані, використовуючи загальний спосіб, описаний для прикладу 27, і відповідну N-алкіл проміжну сполуку I-23, і хлорид

гетероарильної кислоти з AlCl_3 або FeCl_3 як каталізатором.

Приклад 28

МС m/e 423 (M+1).

Приклад 29

МС m/e 465 (M+1).

Приклад 30

МС m/e 479 (M+1).

Приклад 31

МС m/e 495 (M+1).

Приклад 32

МС m/e 463 (M+1).

Приклад 33

МС m/e 509 (M+1).

Приклад 34

МС m/e 481 (M+1).

Приклад 35

МС m/e 530 (M+1).

Приклад 36

МС m/e 495 (M+1).

Приклад 37

МС m/e 479 (M+1).

Приклад 38

МС m/e 574 (M+1).

Приклад 39

МС m/e 481 (M+1).

Приклад 40

МС m/e 481 (M+1).

Приклад 41

МС m/e 608 (M+1).

Приклад 42

МС m/e 588 (M+1).

Приклад 43

МС m/e 536 (M+1).

Приклад 44

МС m/e 520 (M+1).

Приклад 45

МС m/e 509 (M+1).

Приклад 46

МС m/e 592 (M+1).

Приклад 47

МС m/e 550 (M+1).

Приклад 48

МС m/e 550 (M+1).

Приклад 49

МС m/e 570 (M+1).

Приклад 50

До розчину 3-аміно проміжної сполуки I-29-2 (25мг, 0,0649ммоль), що перемішується в CH_2Cl_2 (5мл) додавали ізопропілхлорформіат (1,0М у толуолі, 125мкл, 0,125ммоль) і піридин (20мкл, 0,247ммоль). Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі осад, що утворювався, відфільтровували і сушили з одержанням 28мг (91%) необхідного продукту. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 4,98 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,51 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,29 (м, 6H), 0,89 (м, 3H); МС (m/e) 472 (M+1).

Приклад 51

МС m/e 458 (M+H).

Приклад 52

МС m/e 486 (M+H).

Приклад 53

МС m/e 472 (M+H).

Приклад 54
МС m/e 476 (M+H).
Приклад 55
МС m/e 492 (M+H).
Приклад 56
МС m/e 458 (M+H).
Приклад 57
МС m/e 500 (M+H).
Приклад 58
МС m/e 486 (M+H).
Приклад 59
МС m/e 486 (M+H).
Приклад 60
МС m/e 472 (M+H).
Приклад 61
МС m/e 472 (M+H).
Приклад 62
МС m/e 536 (M+H).
Приклад 63
МС m/e 490 (M+H).
Приклад 64
МС m/e 506 (M+H).
Приклад 65
МС m/e 550 (M+H).
Приклад 66
МС m/e 486 (M+H).
Приклад 68

До 25мг (0,045ммоль) N-п-нітрофеніл проміжної сполуки додавали 500мкл N-піперидинілетанолу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 5 годин, розводили метиленхлоридом, промивали сумішшю вода/сольовий розчин і сушили над сульфатом натрію. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ, елюючи 8-10% MeOH/CH₂Cl₂. Чистий продукт збирали, перемішували з розчинником, фільтрували і концентрували. Зразок сушили при 80°C під глибоким вакуумом. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,19 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 2,41 (м, 4H), 1,59 (д, 6H), 1,40 (м, 10H). МС m/e 541 (M+1).

Приклад 67

Сполуку одержували способом, описаним для прикладу 68, використовуючи N-п-нітрофеніл проміжну сполуку і N-піролідінілетанол. МС m/e 527 (M+1).

Приклад 69

Сполуку одержували способом, описаним для прикладу 68, використовуючи N-п-нітрофеніл проміжну сполуку і N-піролідінілетанол. МС m/e 538 (M+1).

Приклад 70.

Стадія 1: О-Нітрофенілкарбонатна проміжна сполука: Суміш фенольної проміжної сполуки I-33-1 (192мг, 0,525ммоль) і п-нітрофенілкарбонат (314мг, 1,03ммоль) у ДМФ (4мл) нагрівали до 100°C протягом 20 годин. Розчинник видаляли на роторному випарнику і залишок екстрагували в CH₂Cl₂ і промивали водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали. Залишок, що утворився, очищали колонковою хроматографією (силікагель, 3% MeOH у CH₂Cl₂) з одержанням карбонатної проміжної сполуки (156мг, 56%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H),

8,34 (д, 2H, J=9,1), 7,69 (д, 1H, J=2,1), 7,53 (д, 2H, J=9,1), 7,49 (д, 1H, J=8,8), 7,41 (д, 1H, J=8,8), 6,01 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,62 (кв, 2H, J=7,1), 3,96 (с, 3H), 3,55 (т, 2H, 8,0), 3,01 (т, 2H, J=8,0), 1,55 (т, 3H, J=7,1). МС m/e 538 (M+H).

Стадія 2: Суспензію карбонатної проміжної сполуки (52мг, 97 мкмоль) у ТГФ (2мл) обробляли піролідіном (20мкл, 227 мкмоль). Суміш підігрівали до 40°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли на роторному випарнику, і залишок екстрагували в CH₂Cl₂ і промивали розведеним водним розчином NaOH. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і випарювали. Одержаний залишок очищали шляхом розтирання з водою (2×1мл) і ефіром (2×1мл). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=2,1), 7,40 (д, 1H, J=8,8), 7,26 (д, 1H, J=8,8), 6,01 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,57 (кв, 2H, J=7,1), 3,95 (с, 3H), 3,65 (т, 2H, 7,0), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,99 (т, 2H, J=7,0), 2,02-1,96 (м, 4H), 1,53 (т, 3H, J=7,1). МС m/e 470 (M+H).

Приклад 71

МС m/e 498 (M+H).

Приклад 72

МС m/e 484 (M+H).

Приклад 73

МС m/e 555 (M+H).

Приклад 74

До 20мг (0,052ммоль) аміної проміжної сполуки I-29-1 у 2мл CH₂Cl₂/12,6мкл піридину додавали 28мг (0,156ммоль, 3екв.) нікотиніолхлориду. Реакційну суміш нагрівали до 49°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, концентрували, перемішували з ефіром, і тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину вмішували в CH₂Cl₂/MeOH і очищали препаративною ТШХ, елюючи 10% MeOH/CH₂Cl₂. Чистий продукт збирали і сушили при 80°C під глибоким вакуумом. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) 10,53 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,40 (м, 3H), 7,83 (с, 2H), 7,6 (м, 1H), 5,25 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,41 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 1,61 (д, 6H). МС m/e 491 (M+1).

Приклади 75-82 були одержані способом, описаним для прикладу 74, використовуючи відповідну аміну проміжну сполуку I-29 і хлорид кислоти.

Приклад 75

МС m/e 496 (M+H).

Приклад 76

МС m/e 480 (M+H).

Приклад 77

МС m/e 491 (M+H).

Приклад 78

МС m/e 491 (M+H).

Приклад 79

МС m/e 510 (M+H).

Приклад 80

МС m/e 494 (M+H).

Приклад 81

МС m/e 481 (M+H).

Приклад 82

МС m/e 495 (M+H).

Приклад 83

Сполуку одержували, використовуючи N-втор-бутильну проміжну сполуку I-36 і 2-тіофенкарбонілхлорид за загальною методикою, описаною для прикладу 25. МС m/e 495 (M+H).

Приклад 84

Сполуку одержували, використовуючи N-втор-бутиліндазолну проміжну сполуку I-36 і 2-фуроїлхлорид за загальною методикою, описаною для прикладу 25. МС m/e 479 (M+H).

Приклад 85

Сполуку одержували, використовуючи проміжну сполуку 1-39, за загальною методикою, описаною для прикладу 13. МС m/e 479 (M+H).

Загальна методика А для прикладів 136-140

До розчину діольної проміжної сполуки I у відповідному спирті (0,05M) у реакційній скляній трубці, яку можна герметизувати, додавали камфорсульфонову кислоту (1,1екв.). Реакційну трубку продували азотом і герметизували. Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 2-26 годин і стежили за зникненням вихідного матеріалу за допомогою ВЕРХ. По завершенні реакції суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в ефір. Осад, що утворився, відфільтровували і очищали флеш-хроматографією або препаративною ТШХ на силікагелі, використовуючи етилацетат або суміш етилацетату і гексану, з одержанням чистих продуктів. Були одержані наступні приклади.

Приклад 136

Жовтувато-коричнева тверда речовина (58% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 2,03 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,72 (м, 4H), 4,37 (с, 2H), 4,71 (с, 4H), 4,89 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 7,34-7,62 (6H, м), 7,99 (с, 1H), 9,53 (д, 1H); МС (ESI): m/e 510 (M+1)⁺.

Приклад 137

(71% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 1,97 (т, 2H), 3,61 (т, 2H), 3,79 (м, 4H), 4,14 (с, 2H), 4,41 (м, 4H), 4,62 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 7,28-7,57 (м, 11H), 7,68 (с, 1H), 9,47 (д, 1H); МС (ESI): m/e 533 (M+1)⁺; 555 (M+Na)⁺.

Приклад 138

(19% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 1,66 (м, 1H), 2,01-2,22 (м, 3H), 2,67 (м, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,88 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,72 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,44-7,68 (м, 5H), 7,80 (с, 1H), 9,53 (д, 1H); МС (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.

Приклад 139

(21,2мг) ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 1,95 (м, 2H), 2,04 (с, 3H), 2,68 (т, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,64 (т, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 7,27-7,43 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,46 (д, 1H); МС (ESI): m/e 473 (M+1)⁺.

Приклад 140

Тверда речовина не зовсім білого кольору (25% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 1,93 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,46 (м, 4H), 3,58 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,70 (м, 2H), 4,78 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 7,23-7,43 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,46 (д, 1H).

Загальна методика В для прикладів 141-144

У герметизованій реакційній трубці до суспензії діольної проміжної сполуки I (1 еквівалент) або у відповідному спирті або метиленхлориді або хлороформі, що містить відповідний спирт, при кімнатній температурі повільно додавали трифтороцтовий ангідрид (1-2екв.). Трубку продували азотом і ретельно герметизували. Суміш переми-

шували при кімнатній температурі протягом 1-2 годин, потім нагрівали до 80°C протягом 2-60 годин і спостерігали за зникненням вихідного матеріалу за допомогою ВЕРХ. По закінченні реакції реакційній суміші давали можливість охолонути до кімнатної температури, концентрували її і піддавали або розтиранню залишку з ефіром і фільтруванню осаду, що утворився, або екстракції продукту з реакційної суміші відповідним органічним розчинником. Твердий продукт очищали розтиранням з ефіром або флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат або суміш етилацетату і гексану. Були одержані наступні приклади.

Приклад 141

Ясно-жовта тверда речовина (17% вихід). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ 1,93 (м, 2H), 3,45 (м, 6H), 3,58 (с, 4H), 4,53 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,74 (м, 3H), 4,91 (с, 2H), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,63-7,71 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,47 (д, 1H); МС (ESI): m/e 487 (M+1)⁺, 509 (M+Na)⁺.

Приклад 142

Блідо-жовта тверда речовина (26% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 1,33 (д, 3H), 2,11 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 3,56-3,77 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 4,65 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 7,20-7,50 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 9,48 (д, 1H); МС (ESI): m/e 517 (M+1)⁺, 539 (M+Na)⁺.

Приклад 143

Оранжевий залишок (21% вихід). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ 1,93 (м, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 3,48 (м, 6H), 3,94 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,72 (м, 4H), 4,88 (с, 2H), 7,33-7,43 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 9,46 (д, 1H); МС (ESI): m/e 528 (M+1)⁺.

Приклад 144

Ясно-оранжева тверда речовина (9% вихід). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300МГц): δ 1,29 (м, 2H), 1,39 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 2,26 (м, 4H), 2,51 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,72 (м, 4H), 4,88 (с, 2H), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 9,46 (д, 1H); МС (ESI): m/e 526 (M+1)⁺.

Загальна методика С для прикладів 145-156:

До добре перемішаної суспензії CH₂OH проміжних сполук I, II або III у 7мл метиленхлориду додавали послідовно трифтороцтовий ангідрид (5 еквівалентів) і N-метилморфолін (5екв.) при 5°C і в атмосфері аргону. Суспензію, що утворилася, перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, і низькокиплячі розчинники видаляли під вакуумом. Перемішаний розчин цієї тритрифтороцетатної проміжної сполуки у відповідному спирті нагрівали до 80°C протягом 6-48 годин на масляній бані. Поступово гетерогенна реакційна суміш стала гомогенною. Коли вихідний матеріал вже не визначався за допомогою ВЕРХ, із реакційної суміші видаляли під вакуумом розчинник. Залишок очищали або шляхом розтирання з водою або ефіром, або альтернативно, флеш-хроматографією або препаративною хроматографією на пластинках на силікагелі, використовуючи етилацетат або суміш етилацетату/гексану.

Приклад 145

(12,6мг, 44% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): δ 2,18 (м, 2H), 2,09 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 4,42 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,80 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 9,56 (д, 1H); МС (ESI): m/e 451 ($M+1$) $^+$, 473 ($M+Na$) $^+$.

Приклад 146

Ясно-оранжева тверда речовина (35,3мг, 74% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 1,23 (м, 2H), 1,50 (м, 4H), 1,67 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,72 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,47 (д, 1H); МС (ESI): m/e 481 ($M+1$) $^+$.

Приклад 147

Блідо-жовта тверда речовина (31мг, 54% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 0,05 (м, 2H), 0,49 (м, 2H), 1,06 (м, 1H), 2,79 (м, 2H), 3,82 (м, 5H), 4,65 (м, 4H), 4,79 (с, 2H), 4,97 (т, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,36 (с, 1H); МС (ESI): m/e 483 ($M+1$) $^+$.

Приклад 148

Блідо-оранжева тверда речовина (12,4мг, 24% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 2,79 (м, 2H), 3,12 (т, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,72 (т, 2H), 3,82 (м, 5H), 4,65 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,97 (т, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,97 (д, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,89 (д, 2H), 8,39 (с, 1H); МС (ESI): m/e 539 ($M+1$) $^+$.

Приклад 149

Блідо-жовта тверда речовина (42,6мг, 57% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 2,55 (м, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,86 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,73 (т, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,98 (т, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,38 (с, 1H); МС (ESI): m/e 489 ($M+1$) $^+$, 512 ($M+Na$) $^+$.

Приклад 150

Жовтувато-коричнева тверда речовина (77% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 0,2 (м, 2H), 0,47 (м, 2H), 1,05 (м, 1H), 1,94 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 7,32-7,45 (м, 2H), 7,49 (д, 1H), 7,62-7,77 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 9,47 (д, 1H); МС (ESI): m/e 453 ($M+1$) $^+$.

Приклад 151

Жовтувато-коричнева тверда речовина (32% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 1,97 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 3,73 (т, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,77 (м, 2H), 4,91 (с, 2H), 6,98 (м, 2H), 7,35-7,43 (м, 3H), 7,52 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,51 (д, 1H); МС (ESI): m/e 509 ($M+1$) $^+$.

Приклад 152

Жовта тверда речовина (69%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 1,62-2,00 (м, 8H), 2,54 (м, 1H), 3,38-3,50 (м, 4H), 4,51 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,72 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 7,3-7,41 (м, 2H), 7,46 (д, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,47 (д, 1H); МС (ESI): m/e 467 ($M+1$) $^+$.

Приклад 153

(80%) ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 1,55 (м, 3H), 3,4-3,8 (м, 6H), 4,14 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 7,29-7,73 (м, 5H), 7,98 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,39 (д, 1H), 11,94 (с, 1H).

Приклад 154

(150мг, 89% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 1,80 (м, 4H), 3,58-3,78 (м, 4H), 4,02 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 7,34-7,49 (м, 2H), 7,56 (т, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,39 (д, 1H), 11,92 (с, 1H).

Приклад 155

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц): δ 3,24 (с, 3H), 3,47 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 4,13 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 7,30-7,42 (м, 3H), 7,56 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,35 (д, 1H), 11,89 (с, 1H); МС (ESI): m/e 421 ($M+Na$) $^+$.

Приклад 156

(10%). МС m/e 429 ($M+1$); ^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 11,79 (с, 1H), 9,20 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,81 (с, 4H), 3,58 (д, 1H), 3,52 (д, 1H).

Приклад 157

Розмішаний розчин сполуки прикладу 155 (370мг, 0,93ммоль) у ДМФ (20мл) вміщували під вакуум і ДМФ (10мл) відганяли. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали гідрид натрію (45мг, 0,93ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин. Додавали гліцидолмезилат (170мг, 1,1ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 60°C. Через 18 годин суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували під вакуумом. Тверду речовину розтирали з метанолом, фільтрували і очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи гексан/етилацетат (1:1), потім метанол/етилацетат (10%), одержуючи продукт (90мг, 22% вихід). МС (ESI): m/e 455 ($M+1$) $^+$.

Приклад 158

До розмішаного розчину сполуки прикладу 157 (80мг, 0,18ммоль) у ТГФ (10мл) додавали по краплях супергідрид (724мкл, 0,72ммоль) при 0°C. Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Видаляли реакційний розчинник під вакуумом і додавали 1н НСІ. Суміш перемішували, фільтрували, розтирали з метанолом і фільтрували. Тверду речовину очищали флеш-хроматографією, використовуючи гексан/етилацетат (3:1) до етилацетату (100%). Додаткове очищення твердої речовини включало кристалізацію з етилацетат/метанол і потім з ацетонітрилу з одержанням продукту (40мг, 50% вихід). МС (ESI): m/e 457 ($M+1$) $^+$.

Приклад 159

Використовуючи загальну методику для прикладу 158, суспензію ефіру (1,45г, 2,27ммоль) у метиленхлориді (30мл) охолоджували до 0°C і по краплях додавали DIBAL-H (дізобутилалюмінійгідрид) (5,7мл, 5,7ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури протягом 2 годин, потім різко охолоджували метанолом (20мл). Додавали НСІ (1н, 20мл) і видаляли реакційний розчинник під вакуумом з одержанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини (1,2г, 78% вихід). Змішували спирт (522мг, 0,92ммоль), трифтороцтовий ангідрид (130мкл), метоксіетанол (4мл) і метиленхлорид (6мл) і нагрівали до 70°C протягом 18 годин. Додатково вводили трифтороцтовий ангідрид (100мкл) і нагрівали протягом 24 годин. Видаляли реакційний розчинник під вакуумом і тверду речовину розтирали з метанолом з одер-

жанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини (325мг, 91% вихід). До розчину попереднього продукту (100мг, 0,16ммоль) у метиленхлорид (3мл)/метанол (1мл)/гексаметилфосфорамід (500мкл) додавали карбонат цезію (212мг, 0,65ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, додавали ацетальдегід і суміш перемішували протягом 18 годин. Додавали додатково карбонат цезію та ацетальдегід і суміш перемішували протягом 3 годин. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали водою і сольовим розчином, і очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи етилацетат/метиленхлорид (10%), з одержанням продукту (45мг, 43% вихід). Продукт (45мг) розчиняли в метиленхлориді (4мл) і додавали етантіол і потім трифтороцтовий ангідрид при 0°C. Через 1,5 години видаляли реакційний розчинник під вакуумом і очищали матеріал флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи метанол/етилацетат (10%), з одержанням продукту (11мг, 37% вихід). МС (ESI): m/e 443 (M+1)⁺.

Приклад 160

До тритрифторацетату (27мг), одержаного за загальною методикою С, додавали 1мл 2-метоксіетанолу і реакційну суміш нагрівали до 90°C у герметизованій трубі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, продукт розтирали з ефіром, збирали і сушили. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,38 (1H, з), 7,89 (2H, д), 7,66 (1H, д), 7,47 (1H, д), 6,90 (1H, з), 6,81 (1H, д), 4,98 (2H, м), 4,79 (1H, з), 4,67 (3H, м), 3,96 (6H, м), 3,82 (2H, м), 3,62 (2H, м), 3,50 (3H, м), 3,10 (2H, м), 2,79 (2H, м). МС m/e 487 (M+1)⁺.

Приклад 161

До амінометильної проміжної сполуки XII CEP7668 (30мг, 0,066ммоль) у ТГФ (1мл) додавали ТЕА (9мкл, 0,066ммоль), потім бензилхлорформіат (9мкл, 0,066ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали додатково ТЕА і бензилхлорформіат при нагріванні до 50°C. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в етилацетаті, промивали бікарбонатом натрію, розсолон і сушили над сульфатом магнію. Осушувач видаляли фільтрацією, а розчинник випарювали. Продукт очищали препаративною ТШХ, використовуючи 2% метанол/метиленхлорид. Продукт збирали і сушили при 80°C протягом ночі. МС m/e 590 (M+1)⁺.

Приклад 162

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику прикладу 161, використовуючи як вихідну речовину 3-амінометил-N-етанольну проміжну сполуку XIII. МС m/e 540 (M+1)⁺.

Приклад 163

Цю сполуку одержували з проміжної сполуки XII і етилізотіонатацетату. МС m/e 513 (M+1)⁺.

Приклад 164

Фенольну проміжну сполуку X CEP 7143 (15мг, 0,037ммоль), брометилетиловий ефір (66мг, 0,57ммоль) (додавали 3 порціями), ацетон (7мл) і 10н гідроксид натрію (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Ацетон випарювали, і розчин підкисляли до рН 3. Тверду речовину збирали, розтирали з гексаном і екстрагували метиленхлоридом. Екстракт випарювали з

одержанням продукту (0,004г) (23%) МС m/e 471 (M+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,11 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,69 (м, 1H), 4,24 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,65 (т, 2H), 2,98 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 1,30 (д, 6H), 1,23 (т, 3H).

Приклад 165

До суміші проміжної сполуки X (16,5мг, 0,041ммоль) і карбонату цезію (88мг, 1,1екв.) у 2,0мл CH₃CN додавали циклопентилбромід (8,0мкл, 2,0екв.) в атмосфері N₂. Після перемішування при 70°C протягом 24 годин суміш розводили CH₂Cl₂, фільтрували через целіт і концентрували. Очищення на пластинці препаративною ТШХ із CH₂Cl₂/MeOH давало продукт. МС m/e 533 (M+1).

Приклад 166

Сполука одержана гідруванням сполуки прикладу 1С у ДМФ, використовуючи Pd(OH)₂ і краплю HCl. МС m/e 443 (M+1).

Приклад 1С. Суспензію гідриду натрію (2,44мг, 1,22екв.) у 0,5мл ТГФ перемішували в атмосфері N₂ при додаванні по краплях фенольної проміжної сполуки X (3-гідрокси-10-ізопропокси-12,13-дигідро-6H,7H, 14H-нефтил(3,4-а)піроло(3,3-а)піроло(3,4-с)карбазол-7(7H)он) (20,6мг, 0,05ммоль) у 2,0мл ТГФ:ДМФ (1:1). Після 10 хвилин перемішування додавали 2-бромпіримідин (8,9мг, 1,12екв.) у 0,5мл ТГФ. Суміш перемішували при 60°C протягом 14 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили CH₂Cl₂/MeOH, фільтрували через целіт і концентрували. Очищення проводили на пластинці препаративною ТШХ із CH₂Cl₂/MeOH (9:1) з одержанням продукту (4,0мг, 17%) (МС: 477 m/z (M+H)⁺).

Загальні способи синтезу прикладів 167-191

Спосіб А: До суміші гідроксильної проміжної сполуки (0,2ммоль), йодиду калію (3,3мг, 0,1екв.), N-тетрабутиламонійброміду (0,1екв), гідрату гідроксиду цезію (3екв.) і 20мг 4А молекулярних сит у 2,0мл CH₃CN додавали відповідний алкілбромід або алкілійодид у атмосфері N₂. Після перемішування суміші при 50°C протягом 14-72 годин реакційну суміш розводили CH₃CN, фільтрували через целіт і концентрували. Залишок розводили CH₂Cl₂, промивали водою і сушили над сульфатом магнію. Очищення препаративною ТШХ або кристалізація з CH₂Cl₂/MeOH давали необхідні продукти.

Спосіб В: До суміші гідроксильної проміжної сполуки (0,2ммоль) і карбонату цезію (3екв.) у 2,0мл CH₃CN додавали відповідний алкілбромід або алкілійодид у атмосфері N₂. Після перемішування суміші при 50-80°C протягом 14-72 годин реакційну суміш розводили CH₃CN, фільтрували через целіт і концентрували. Залишок розводили CH₂Cl₂, промивали водою і сушили над сульфатом магнію. Очищення препаративною ТШХ або кристалізація з CH₂Cl₂/MeOH давали необхідний продукт.

Спосіб С: До суміші гідроксильної проміжної сполуки (0,1ммоль), гідроксиду натрію (1,5екв.) і N-тетрабутиламонійброміду (0,1екв.) у 0,5мл CH₂Cl₂ і 0,5мл води додавали відповідний алкілбромід в атмосфері N₂. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 14-72 годин реакційну суміш концентрували і залишок промивали водою і сушили над сульфатом магнію. Очищення

препаративною ТШХ із $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ або кристалізація давали необхідний продукт.

Приклад 167

До суміші фенольної проміжної сполуки XV (19,5мг, 0,05ммоль), карбонату калію (34,6мг, 5екв.) і йодиду калію (8,7мг, 1,05екв.) у 1,5мл ацетону і 0,25мл ДМФ додавали бензил-2-брометилловий ефір (8,3мкл, 1,05екв.) в атмосфері N_2 . Після перемішування суміші зі зворотним холодильником протягом 24 годин реакційну суміш розводили EtOAc і промивали водою, насиченим розчином NaCl і сушили над сульфатом магнію. Очищення препаративною ТШХ із 5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ давало необхідний продукт (10мг, 39%). МС m/e 519 m/z ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 168

Продукт одержували спочатку шляхом утворення сполуки 168I за способом А, використовуючи фенол XV і циклопентилбромід; 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 10%; МС: m/e 453 m/z ($\text{M}+1$)⁺. Суміш сполуки 168I 110 (5мг, 0,01ммоль), 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ і 0,1мл концентрованої HCl у 1,0мл EtOH гідрували при парціальному тиску H_2 42psi в апараті Парра протягом 24 годин при кімнатній температурі. Фільтрація і концентрування давали 2,2мг (27%) необхідної сполуки. МС: m/e 451 m/z ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 169

Спосіб С із фенолу XV і епібромгідрину; 22 години; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 30%; МС: m/e 463 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 170

Спосіб С; фенол XV і 1-бром-2-(2-метоксіетоксі)етан, 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 11%; МС: 509 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 171

Спосіб В; фенол XV і 2-(2-брометил)-1,3-діоксан, 14 годин зі зворотним холодильником; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 54%; МС: 521 m/z ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 172

Спосіб А; фенол XV і бромметилциклопропан, 14 годин; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 17%; МС: m/e 439 m/z ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 173

Спосіб А; фенол XV і 2-бромметил-1,3-діоксолан; 64 години; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 15%; МС: 471 m/z ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 174

Спосіб В; фенол XV і N-(3-бромпропіл)фталімід; 48 годин при 80°C; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 17%; МС: m/e 494 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 175

Спосіб В; фенол XV і етил-2-бромпропіонат; 14 годин при 80°C; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 9%; МС: m/e 507 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 176

Спосіб А; фенол XV і метил-4-хлор-3-метокси-(Е)-2-бутеноат; 40 годин при 80°C; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 21%; МС: m/e 535 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 177

Спосіб А; фенол XV і 1-бромпінаколон; 14 годин при 60°C; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід 29%; МС: m/e 505 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 178

Спосіб А; 20 годин при 50°C; препаративна ТШХ (10% MeOH у CH_2Cl_2); вихід (5%); МС: 449 m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Приклад 179

Спосіб В (38%) МС m/e 471 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,97 (т, 1H), 4,77 (д, 4H), 4,60 (т, 2H), 4,16 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 2,45 (с, 2H), 1,21 (т, 3H).

Приклад 180

Спосіб В (19%) МС m/e 476 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,48 (т, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,62 (м, 2H).

Приклад 181

Спосіб В (43%) МС m/e 443 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,36 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,97 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,77 (д, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,73 (с, 2H).

Приклад 182

Спосіб В (63%) МС m/e 452 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,36 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,96 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,60 (м, 2H), 4,07 (т, 2H), 3,78 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,64 (т, 2H), 2,02 (м, 2H).

Приклад 183

Спосіб В (72%) МС m/e 480 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 6,85 (т, 1H), 6,76 (т, 1H), 4,96 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,00 (т, 2H), 3,77 (д, 2H), 2,73 (м, 2H), 1,73 (т, 3H), 1,52 (м, 8H).

Приклад 184

Спосіб В (67%) МС m/e 456 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,96 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 1,11 (т, 3H).

Приклад 185

Спосіб В (88%) МС m/e 466 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,96 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,61 (м, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,78 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,54 (т, 2H), 1,73 (м, 6H).

Приклад 186

Спосіб В. МС m/e 516 ($\text{M}+1$); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,76 (д, 1H), 4,96 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 3,99 (т, 2H), 3,78 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,56 (т, 4H), 1,42 (м, 6H).

Приклад 187

Спосіб В. МС m/e 438 ($\text{M}+1$).

Приклад 188

Ця сполука була одержана зі сполуки прикладу 185В, етанолу і газоподібного хлористого водню (85%) МС m/e 512 ($\text{M}+1$) ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ

8,35 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,26 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,76 (д, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,79 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,77 (м, 6H), 1,33 (т, 3H).

Приклад 189

Сполуку прикладу 188 кип'ятили зі зворотним холодильником в етанолі та концентрованій хлористоводневій кислоті протягом 18 годин. Розчин підлучнювали за допомогою гідроксиду натрію до рН 10 і кип'ятили зі зворотним холодильником 4 години. Розчин підкисляли для осадження продукту. МС m/e 485 (M+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,76 (д, 2H), 4,96 (т, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,61 (м, 2H), 3,98 (т, 1H), 3,77 (м, 2H), 2,73(м, 2H), 2,23 (м, 4H), 1,71 (м, 8H).

Приклад 190

Продукт одержували за реакцією сполуки прикладу 186 з етанолом і газоподібним хлористим воднем (45%) МС m/e 512 (M+1); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,37 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,23 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,77 (д, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,99 (т, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,61 (м, 2H), 3,98 (т, 1H), 3,80 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,02 (т, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,38 (м, 8H).

Синтез фенольної проміжної сполуки XVII СЕР 5108

До трихлориду алюмінію (1,2г, 9ммоль) у 12мл безводного дихлоретану додавали 2мл етантіолу і потім метокси похідну СЕР 3371 (500мг, 1,47ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували і перемішували з 10мл 1н хлористоводневої кислоти протягом тридцяти хвилин. Продукт виділяли фільтрацією і сушили під вакуумом з одержанням 483мг (кількісний вихід) сірої твердої речовини, фенолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 11,8 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 9,2 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,8 (дд, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), МС (ES+): 327 (M+1).

Приклад 191 і Приклад 192

Фенольну проміжну сполуку XVII (25мг, 79мкмоль), карбонат калію (17мг, 123мкмоль), і етилбромацетат (17мкл, 155мкмоль) змішували в 10мл сухого ацетону. Додавали краплю N,N-диметилформаміду і суміш нагрівали при 50°C протягом трьох днів. Аналіз за допомогою ВЕРХ показав присутність двох продуктів. Два продукти розділяли, використовуючи оборотну фазу C8 високоефективної рідинної хроматографії (1:1 ацетонітрил:вода з 0,1% трифтороцтової кислоти). Перший елюований продукт був ідентифікований як моно адукт прикладу 191В. 2мг. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,7 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,5 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,25-7,3 (м, 2H), 7,0 (дд, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,22 (кв, 2H), 4,15 (с, 2H), 1,20 (т, 3H). МС (ES+): 435 (M+Na). Час утримання: 13,03 хвилин (градієнтне елювання 10%-95% ацетонітрил:вода (0,1% трифтороцтова кислота) при 1,6мл/хвилину на Zorbax RX-C8 4,6×150мм колонці). Другий елюований продукт ідентифікували як біс адукт прикладу 192В. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,3 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,20

(шир.с, 1H), 6,95 (дд, 1H), 5,6 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,18 (кв, 2H), 3,75 (кв, 2H), 1,2 (м, 6H), 2 мг. МС (ES+): 521 (M+Na).

Приклад 193

Одержаний способом, який описаний для прикладу 192, із бромацетонітрилу: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,85 (с, 1H), 9,3 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,4 (м, 2H), 7,2 (дд, 1H), 7,1 (д, 1H), 5,2 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,18 (с, 2H). МС (ES+): 366 (M+1).

Приклад 194

Приклад 192 (10мг, 24мкмоль) у 10мл сухого тетрагідрофурану обробляли боргидридом літію (0,5мл 2,0М розчин у тетрагідрофурані, 1,0ммоль) і нагрівали при 40°C протягом 72 годин. Потім додавали 1мл води і розчин концентрували. Неочищену тверду речовину вмішували в 1мл ДМФ і концентрували на 600мг діоксиду кремнію. Діоксид кремнію був використаний як поверхневий шар для рідинної хроматографії, елюючи 4% метанол:дихлорметан з одержанням 3,0мг жовтуватокоричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,8 (с, 1H), 9,2 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,95 (дд, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,06 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,56 (т, 1H). МС (ES+): 371 (M+1).

Приклад 195

Цю сполуку одержували способом, описаним для прикладу 194 зі сполуки прикладу 193: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,3 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,9 (с, 2H), 4,7 (шир.с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,06 (шир.с, 2H), 3,80 (шир.с, 2H), 3,70 (шир.с, 2H), 3,52 (перекривання с, 2H). МС (ES+): 415 (M+1).

Приклад 196

О-алільну проміжну сполуку одержували, використовуючи алілбромід, як описано для прикладу 194: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,8 (с, 1H), 9,27 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,4 (дд, 1H), 5,3 (дд, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,7 (д, 2H), 4,18 (с, 2H). МС (ES+): 367 (M+1). О-алільну проміжну сполуку (20мг, 55мкмоль), тетраоксид осмію (0,1мл 25мг/мл розчину в чотирьохлористому вуглеці), N-метилморфолін-N-оксид (50мг) змішували у 10мл тетрагідрофурану, до якого додавали 0,1мл води. Суміш перемішували в темряві протягом 48 годин. Суміш концентрували на 0,6г діоксиду кремнію. Діоксид кремнію був використаний як поверхневий шар для рідинної хроматографії при елюванні за допомогою 5% метанол:дихлорметан, одержуючи 23мг жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,8 (с, 1H), 9,23 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,88 (с, 2H), 7,70 (дд, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,05 (д, 1H), 3,7-3,95 (м, 4H). МС (ES+): 401 (M+1).

Приклад 197

Приклад 194 (63мг, 153мкмоль), диметиламін (3мл 40% розчини у воді), і хлорид амонію (100мг) змішували в N,N-диметилформаміді та перемішували при кімнатній температурі в герметизованій трубці протягом 5 днів. Розчин концентрували на 0,6г діоксиду кремнію рідинною хроматографією при середньому тиску, використовуючи градієнт 5-

10% метанол:дихлорметан, одержуючи 60мг оранжевої твердої речовини. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,80 (с, 1H), 9,20 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,2-7,28 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,0 (с, 3H), 2,83 (с, 3H). МС (ES $^+$): m/e 434 (M+Na).

Приклад 198

Епоксид (42мг, 0,11ммоль), диметиламін (3мл 40% розчину у воді), і хлорид амонію (100мг) змішували в 10мл N,N-диметилформаміду і перемішували в герметизованій трубці протягом 16 годин. Суміш концентрували на 700мг діоксиду кремнію. Діоксид кремнію був використаний як поверхневий шар для рідинної хроматографії, використовуючи градієнт 15-25% метанол:дихлорметан, одержуючи близько 5мг необхідної полярної сполуки. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,1 (шир.с, 1H), 9,55 (д, 1H), 8,45-8,52 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,35-7,5 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,15-4,35 (м, 4H), 2,70 (м, 1H), 2,55 (с, 6H), 2,50 (м, 1H). МС (ES $^+$): m/e 428 (M+1).

Приклад 199

Цю сполуку одержували за такою ж методикою, як і в прикладі 198, використовуючи морфолін: МС (ES $^+$): m/e 470 (M+1).

Корисність

Сполуки даного винаходу придатні, зокрема, як лікувальні засоби. Особливо сполуки підходять для інгібування кінази, такої як, наприклад, trk, VEGFR, PDGFR, PKC, MLK, DLK, Tie-2, FLT-3 і CDK1-6. Багато сполук даного винаходу демонструють поліпшені фармацевтичні властивості порівняно з тими сполуками, які вже відомі в техніці, і поліпшені фармакокінетичні властивості у ссавців. Сполуки даного винаходу виявляють поліпшені фармацевтичні властивості порівняно з тими сполуками, які вже відомі в техніці, включаючи підвищену подвійну інгібіторну активність за MLK і DLK, або підвищену подвійну інгібіторну активність за VEGFR і Tie-2, поряд із поліпшеними фармакокінетичними властивостями у ссавців.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб лікування або запобігання захворюванням і розладам, які тут розкриті, що містить введення суб'єктові, за необхідності такого лікування або запобігання захворюванню, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід пропонує спосіб інгібування активності trk кінази, що містить надання сполуки даного винаходу в кількості, яка є достатньою для досягнення ефективного інгібування. Зокрема, інгібування trk приносить користь, наприклад, при захворюваннях передміхурової залози, таких як рак передміхурової залози і доброякісна гіперплазія передміхурової залози, так само як при лікуванні запалення, такого як неврологічне запалення або хронічне запалення суглобів. У переважному варіанті здійснення рецептором trk кінази є trk A.

Більшість пухлинних захворювань має безпечний зв'язок з ангіогенезом, процесом, внаслідок якого утворюються нові кровоносні судини. Самим сильним ангіогенним цитокіном є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) і проведено важливе дослідження з розробки антагоністів

VEGF/VEGF рецептора (VEGFR). Інгібітори рецептора тирозинкінази (RTK) могли б мати широкий спектр протипухлинної активності у пацієнтів із просунутою стадією заздалегідь пролікованого раку молочної залози і кишечника і саркоми Капосі. Потенційно ці засоби можуть грати роль у лікуванні раку на ранній (ад'ювант) і термінальній стадії. Важливість ангіогенезу для прогресуючого росту і життєздатності солідних пухлин добре відома. Дані, що з'являються, наводять також на думку про залучення ангіогенезу в патофізіологію гематологічних злоякісних захворювань. Недавно автори повідомили про підвищений ангіогенез у кістковому мозку пацієнтів із гострим мієлобластним лейкозом (AML) і нормалізації щільності мікросудин кісткового мозку при досягненні у пацієнтів повної ремісії (CR) після індукційної хіміотерапії. Ангіогенез пухлини залежить від експресії специфічних медіаторів, які ініціюють каскад подій, що призводять до утворення нових мікросудин. Серед них VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту), FGF (фактор росту фібробластів) грають центральну роль в ініціюванні утворення нових судин у солідних пухлинах. Ці цитокіни стимулюють міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин та індукують ангіогенез *in vivo*. Останні дані наводять також на думку про важливу роль цих медіаторів у гематологічних злоякісних захворюваннях. Виділені при AML бласти надмірно експресують VEGF і VEGF рецептор 2. Таким чином, VEGF/VEGFR-2 шлях може підсилювати ріст лейкоцистичних бластів аутокринним і паракринним шляхом. Отже, утворення нових судин і ангіогенні медіатори/рецептори можуть бути перспективні для розробки стратегії антиангіогенної та антилейкемічної терапії. Таким чином, в інших варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб для лікування або запобігання ангіогенних захворювань, коли активність VEGFR кінази сприяє патологічним станам, що містить введення сполуки даного винаходу в кількості, яка достатня для приведення рецептора судинного ендотеліального фактора росту в контакт з ефективною для інгібування кількістю сполуки. Інгібування VEGFR приносить користь, наприклад, при ангіогенних захворюваннях, таких як рак солідних пухлин, ендометріоз, дегенерація жовтої плями, ретинопатія, діабетична ретинопатія, псоріаз, гемангіобластома, так само як й інших очних захворювань і злоякісних захворювань.

FLT3, член класу III рецептора тирозинкінази (RTK), переважно експресується на поверхні більшості клітин гострого мієлобластного лейкозу (AML) і В-клітинній лінії гострого лімфобластного лейкозу (ALL) у доповнення до гемопоетичних стовбурових клітин, мозку, плаценти і печінки. Було показано, що взаємодія FLT3 і його ліганду грає важливу роль у виживанні, проліферації і диференціюванні не тільки нормальних гемопоетичних, але також лейкоцистичних клітин. Про мутацію FLT3 гена було спочатку повідомлено як про внутрішню tandem-дуплікацію (ITD) навколомембранної (JM) домен-кодуючої послідовності, потім як про місенс-мутацію D835 у домені кінази. ITD- і D835-мутації в основному виявляються в AML і їхня частота становить приблизно 20 і 6% у дорослих з AML, від-

повідно. Таким чином, мутація FLT3 гена є до цього часу самим частим генетичним порушенням, залученим до AML. Декілька великомасштабних досліджень добре документованих пацієнтів, опублікованих до цього часу, продемонстрували, що ITD-мутація у великій мірі пов'язана з лейкоцитозом і несприятливим прогнозом. Сполука, що інгібує FLT3 тирозинкінази, має застосування при лікуванні лейкозу. Даний винахід пропонує спосіб для лікування захворювань, які характеризуються сприйнятливостю до інгібування FLT3, що містить введення сполуки даного винаходу в кількості, яка є достатньою для інгібування FLT3.

Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) був одним із перших ідентифікованих поліпептидних факторів росту, який передає сигнал через поверхню клітини рецептора тирозинкінази (PDGF-R) для стимулювання різних клітинних функцій, включаючи ріст, проліферацію і диференціювання. Із того часу були ідентифіковані декілька споріднених генів, що являють собою сімейство лігандів (насамперед PDGF A і B), та їх споріднені рецептори (PDGF-R альфа і бета). У цей час PDGF експресія була продемонстрована в ряді різних солідних пухлин, від гліобластоми до раку передміхурової залози. У цих різного типу пухлинах біологічна роль PDGF передачі сигналу може змінюватися від аутокринної стимуляції росту ракових клітин до більш тонких паракринних взаємодій, включаючи строму і навіть ангиогенез. Таким чином, у додаткових варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб для лікування або запобігання захворюванням, при яких PDGFR активність сприяє патологічним станам, що містить введення сполуки даного винаходу в кількості, яка є достатньою для приведення в контакт рецептора тромбоцитарного фактора росту з ефективною для інгібування кількістю сполуки. Інгібування PDGFR приносить користь, наприклад, при різних формах пухлин, ревматоїдного артриту, хронічного артриту, фіброзу легень, мієлофіброзу, аномального загоєння ран, захворювань, що призводять до серцево-судинних, таких як атеросклероз, рестеноз, рестеноз після ангиопластики, і подібні.

У додаткових варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб для лікування або запобігання захворюванням, при яких MLK активність сприяє патологічним станам, таким, як було перераховано вище, що містить введення сполуки даного винаходу в кількості, яка є достатньою для приведення в контакт рецептора MLK з ефективною для інгібування кількістю сполуки. Інгібування MLK приносить користь, наприклад, при формах раку, при яких MLK грають патологічну роль, а також при неврологічних захворюваннях.

У ще одних варіантах здійснення даний винахід пропонує спосіб для лікування захворювань, що характеризуються абераційною активністю клітин, що відповідають на трофічний фактор, який містить введення сполуки даного винаходу в кількості, що є достатньою для приведення в контакт рецептора трофічного фактора клітини з кількістю сполуки, що викликає ефективну активність. У конкретних переважних варіантах здійснення активність клітин, що відповідають на трофічний фактор, є ChAT активністю.

Рецептори фактора росту фібробластів (FGFR) є членами сімейства поліпептидів, що синтезуються клітинами різного типу в процесах ембріонального розвитку і в дорослих тканинах. FGFR були виявлені в нормальних і пухлинних клітинах і вони залучені до біологічних подій, які включають мітогенну і ангиогенну активність із подальшою вирішальною роллю в диференціюванні та розвитку клітини. Для активізації шляхів сигнальної трансдукції, FGFR зв'язують із факторами росту фібробласту (FGF) і гепарансульфат (HS) протеогліканами з утворенням біологічно фундаментального потрібного комплексу. Ґрунтуючись на цих міркуваннях, інгібітори, які здатні блокувати сигнальний каскад шляхом безпосередньої взаємодії з FGFR, могли б мати протиангиогенну і, отже, протипухлинну активність. Відповідно, даний винахід пропонує спосіб лікування захворювань, що характеризуються абераційною активністю клітин, які відповідають на FGF, що містить введення сполуки даного винаходу в кількості, яка є достатньою для приведення в контакт FGFR із кількістю сполуки, що викликає ефективну активність.

Сполуки даного винаходу можуть також мати позитивні впливи на функцію і виживаність клітин, що відповідають на трофічний фактор, за рахунок підвищення виживання нейронів. Відносно виживання холінергічного нейрона, сполука, наприклад, може зберігати виживаність популяції холінергічних нейронів при ризику загибелі (у результаті, наприклад, травми, хворобливого стану, дегенеративного стану або природного розвитку) порівняно з популяцією холінергічних нейронів за відсутності такої сполуки, якщо популяція, що зазнавала лікування, має відносно більший період функціонування, ніж популяція, що не зазнавала лікування.

При ряді неврологічних захворювань нейронні клітини в умовах ризику смерті гинуть, ушкоджені, функціонально неповноцінні, зазнають аксональної дегенерації, і так далі. Ці нейродегенеративні захворювання і розлади включають, але цим не обмежуючи, хворобу Альцгеймера; хвороби рухового нейрона (наприклад, бічний аміотрофічний склероз); хворобу Паркінсона; церебрально-васкулярні розлади (наприклад, інсульт, ішемія); хворобу Хантінгтона; ВІЛ деменцію; епілепсію; розсіяний склероз; периферичні нейропатії, включаючи діабетичну нейропатію і викликану хіміотерапією периферичну нейропатію, периферична нейропатія, пов'язана з ВІЛ; розлади, викликані збудливими амінокислотами; і розлади, пов'язані зі стресом або проникними травмами головного або спинного мозку.

В інших переважних варіантах здійснення, сполуки даного винаходу застосовуються для лікування або запобігання множинній мієломи і лейкозу, включаючи, але цим не обмежуючи, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз і хронічний лімфолейкоз.

У додаткових варіантах здійснення даний винахід також застосовується при лікуванні захворювань, пов'язаних зі зниженою ChAT активністю або загибеллю, ушкодженням мотонейронів спинного мозку, а також приносить користь, наприклад, при

захворюваннях, пов'язаних з апоптозом клітин центральної та периферичної нервової системи, імунної системи і при запальних захворюваннях. ChAT каталізує синтез нейромедіатора ацетилхоліну, і він вважається ферментом-маркером функціонального холінергічного нейрона. Функціональний нейрон також здатний до виживання. Виживання нейрона визначають кількісною оцінкою питомої засвоєності і ферментативного перетворення барвника (наприклад, кальцеїн АМ) живими нейронами. Описані тут сполуки можуть також знаходити застосування при лікуванні хворобливих станів, що включають проліферацію пухлинних клітин, таких як багато раків.

Додаткові варіанти здійснення винаходу стосуються застосування будь-якої описаної тут сполуки, її стереоізомерів або фармацевтично прийнятних солей при лікуванні і/або запобіганні будь-яким станам, захворюванням і розладам, описаним вище. Додаткові варіанти здійснення стосуються застосування описаних тут сполук, їхніх стереоізомерів або фармацевтично прийнятних солей у виробництві лікарського препарату для лікування і/або запобігання зазначеним станам, розладам і захворюванням.

Сполуки даного винаходу мають важливі функціональні фармакологічні активності, які знаходять застосування для різних призначень, включаючи як наукові дослідження, так і лікувальні цілі. Для полегшення викладу і для того, щоб не обмежувати галузь корисних застосувань, для яких ці сполуки можуть бути охарактеризовані, функції сполук даного винаходу можуть бути у цілому описані таким чином:

- A. Інгібування ферментативної активності
- B. Вплив на функцію і/або виживання клітин, що відповідають на трофічний фактор
- C. Інгібування реакцій, пов'язаних із запаленням
- D. Інгібування клітинного росту, пов'язаного з гіперпроліферативними станами
- E. Інгібування еволюційно запрограмованої загибелі мотонейрона

Інгібування ферментативної активності може бути визначено, використовуючи, наприклад, аналізи VEGFR інгібування (наприклад, VEGFR2 інгібування), MLK інгібування (наприклад, MLK1, MLK2 або MLK3 інгібування), інгібування FDGFR кінази, NGF-стимульованого trk фосфорилювання, PKC інгібування або інгібування trk тирозинкінази. Вплив на функцію і/або виживання клітин, що відповідають на трофічний фактор, наприклад, клітин нейронної лінії, може бути встановлений, використовуючи будь-який із таких аналізів: (1) аналіз культивованої спинномозкової холін-ацетилтрансферази ("ChAT"); (2) аналіз видовження а «юна культивованого заднього корінця нервового вузла ("DRG"); (3) аналіз ChAT активності культивованого нейрона базального переднього мозку ("BFN"). Інгібування пов'язаної із запаленням реакції може бути встановлено, використовуючи mRNA аналіз із індоламін-2,3-діоксигеназою ("IDO"). Інгібування клітинного росту, пов'язаного з гіперпроліферативними станами, може бути визначено вимірюванням росту відповідних клітинних ліній, таких як лінії AT2 у випадку раку перед-

міхурової залози. Інгібування еволюційно запрограмованої загибелі мотонейрона може бути оцінено in ovo, використовуючи соматичні мотонейрони ембріона курчати, чії клітини зазнають природно виникаючої загибелі між 5 і 10 днями життя ембріона, та аналізуючи інгібування під дією розкритих тут сполук такої природно протікаючої загибелі клітини.

Інгібування ферментативної активності сполуками даного винаходу може бути визначено, використовуючи, наприклад, такі аналізи:

- Аналіз інгібування VEGFR
- Аналіз інгібування MLK
- Аналіз інгібування активності PKC
- Аналіз інгібування активності trkA тирозинкінази

- Аналіз інгібування Tie-2
- Аналіз інгібування CDK1-6
- Інгібування NGF-стимульованого фосфорилювання trk при підготовці популяції клітин.

Аналіз інгібування рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR).

Описи аналізів, які можуть бути використані у зв'язку з даним винаходом, наводяться нижче. Вони не призначаються, та їх не потрібно тлумачити як обмеження обсягу заявки.

Інгібування активності trkA тирозинкінази

Вибрані сполуки даного винаходу тестували на їх здатність інгібувати активність кінізи бакуловірусо-експресивного людського trkA цитоплазматичного домену, використовуючи аналіз на основі ELISA, як описано раніше [Angeles et al., Anal. Biochem 236: 49-55, 1996]. Коротко, 96-ямковий мікротитраційний планшет покривали розчином субстрату (рекомбінантна людська фосфоліпаза C-γ1/зв'язаний із глутатіон-S-трансферазою білок [Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567, 1992]. Дослідження інгібування проводили в 100мкл аналізованих сумішах, що містять 50mM Hepes, pH 7,4, 40mM ATP, 10mM MnCl₂, 0,1% BSA, 2% ДМСО, і різні концентрації інгібітора. Реакцію ініціювали додаванням trkA кінази та інкубували протягом 15 хвилин при 37°C. Потім додавали антитіла до фосфотирозину (UBI), потім вторинні фермент-кон'юговані антитіла, козячі антимишачі IgG (Bio-Rad), мічені лужною фосфатазою. Активність зв'язаного ферменту вимірювали за допомогою системи детектування з підсилювачем (Gibco-BRL). Дані з інгібування аналізували, використовуючи сигмоїдальне рівняння (змінна крутість) дозореакція у відповідь у програмі GraphPad Prism. Концентрація, яка призводила до 50% інгібування активності кінази, носить назву "IC₅₀".

Інгібування активності рецептора кінази судинного ендотеліального фактора росту

Вибрані сполуки даного винаходу випробовували як інгібітори активності рецептора кінази бакуловірусо-експресивного VEGF (людського flk-1, KDR, VEGFR2) домену кінази, використовуючи методику, описану для аналізу trkA кінази, ELISA, описаної вище. Реакційну суміш кінази, що складається з 50mM Hepes, pH7,4, 40mM ATP, 10mM MnCl₂, 0,1% BSA, 2% ДМСО і різні концентрації інгібітора, переносили на PLC-γ/GST-покриту планшети. Додавали VEGFR кіназу та інкубували протягом 15 хвилин при 37°C. Детектування фос-

форильовшого продукту здійснювали додаванням антифосфотирозинового антитіла (UBI). Вторинні фермент-кон'юговані антитіла вводили для поглинання антитіло-фосфозильованого PLC- γ /GST комплексу. Активність зв'язаного ферменту вимірювали за допомогою системи детектування з підсилювачем (Gibco-BRL). Дані з інгібування аналізували, використовуючи сигмоїдальне рівняння (змінна крутість) доза-реакція у відповідь у програмі GraphPad Prism.

Інгібування активності кінази-1 різних ліній

Активність кінази MLK1 оцінювали, використовуючи Millipore Multiscreen TCA у "in-plate" форматі, описаний для протеїнкінази C [Pitt & Lee, J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996]. Коротко, кожна 50-мкл суміш для аналізу містила 20мМ HEPES, pH 7,0, 1мМ EGTA, 10мМ MgCl₂, 1мМ DTT, 25мМ β -гліцерофосфату, 60мкМ ATP, 0,25мкCi [γ -³²P]ATP, 0,1% BSA, 500мкг/мл мієлін основного білка (UBI#13-104), 2% ДМСО, 1мкМ сполуки, що тестується, і 1мкг/мл бакуловірусний GST-MLK1KD. Зразки інкубували протягом 15 хвилин при 37°C. Реакцію зупиняли додаванням льодяною 50% TCA і білки осаджувалися протягом 30 хвилин при 4°C. Планшети потім промивали льодяною 25% TCA. Додавали сцинтиляційний коктейль Supremix, залишали на 1-2 години для встановлення рівноваги перед проведенням підрахунку з використанням сцинтиляційного лічильника Wallace MicroBeta 1450 PLUS.

Аналіз подвійної лецинової застіжки-блискавки, несучої кіназу

Сполуки тестували на їх здатність інгібувати активність кінази рекомбінантного бакуловірусного людського DLK, що містить домен кінази і лецинову застіжку-блискавку. Активність вимірювали на 384-ямкових планшетах FluoroNunc (Cat#460372), використовуючи флуоресцентний індикатор із тимчасовим розділенням (PerkinElmer Application Note 1234-968). Планшети покривали 30мкл білкового субстрату MKK7 [Merritt et al. 1999] при концентрації 20мкг/мл у Tris забуференому фізіологічному розчині (TBS). Кожні аналізовані 30мкл містили 20мМ MOPS (pH 7,2), 15мМ MgCl₂, 0,1мМ Na₃VO₄, 1мМ DTT, 5мМ EGTA, 25мМ β -гліцерофосфату, 0,1% BSA, 100мкМ ATP і 2,5% ДМСО. Реакції ініціювали додаванням 10нг/мл GST-hDLK_{KD/LZ}. Для визначення IC₅₀, для кожної сполуки одержували криву реакції у відповідь із 10 точок. Планшети інкубували при 37°C протягом 30 хвилин, і реакції зупиняли додаванням 100мМ EDTA. Продукт детектували, використовуючи мічений європієм антифосфотреонін (Wallac#AD0093; розведений 1:10000 у 3%BSA/TBS). Після фіксації протягом ночі при 4°C, додавали 50мкл розчину для активації (Wallac #1244-105) і планшети обережно збовтували протягом 5 хвилин. Потім вимірювали флуоресценцію одержаного розчину, використовуючи режим флуоресценції з тимчасовим розділенням (TRF) у Multilabel Reader (Victor2 Model # 1420-018 або Envision Model #2100). Дані з інгібування аналізували, використовуючи програму GraphPad PRISM. [Див. також Merritt, S.E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C, Hu, X., and Holzman, L.B. (1999) The Mixed Lineage

Kinase DLK utilizes MKK7 and not MKK4 as Substrate. J. Biol. Chem. 274,10195-10202].

Аналіз Tie-2 тирозинкінази

Сполуки тестували на їх здатність інгібувати активність кінази рекомбінантного бакуловірусного людського His6-Tie2 цитоплазматичного домену, використовуючи модифікацію аналізу ELISA, описаного для trkA [Angeles et al., 1996]. А 384-ямковий планшет використали для однокоткового скринінгу, у той час як IC₅₀ одержували на 96-ямкових планшетах. Для однокоткового скринінгу кожний зі штриховим кодом 384-ямковий Costar High Binding планшет (Cat # 3703) покривали 50мкл/ямку 10мкг/мл розчином субстрату (рекомбінантний людський GST- PLC- γ ; Rotin et al., 1992] у Tris-забуференому фізіологічному розчині (TBS). Tie2 активність вимірювали в аналізованих 50-мкл сумішах, що містять 50мМ HEPES (pH 7,2), 40мкМ ATP, 10мМ MnCl₂, 2,5% ДМСО, 0,05% BSA і 200нг/мл His₆-Tie2_{CD}. Для визначень IC₅₀ аналізи проводили, як описано вище, але в 96-ямкових планшетах Costar High Binding (Cat # 3703) і з подвоєними об'ємами. Для кожної сполуки одержували криву реакції у відповідь із 10 точок. Реакцію кінази проводили при 37°C протягом 20 хвилин. Антитіло, що детектує, N1-Eu антифосфотирозин (PT66) антитіло (Wallac #AD0041), додавали при 1:2000 розбавленні в блокуючий буфер [3% BSA у TBS із 0,05% Tween-20 (TBST)]. Після інкубації протягом однієї години при 37°C додавали 50мкл підсилюючого розчину (Wallac #1244-105) і планшет обережно збовтували. Потім вимірювали флуоресценцію одержаного розчину, використовуючи режим флуоресценції з тимчасовим розділенням (TRF) у Multilabel Reader (Victor2 Model # 1420-018 or Envision Model #2100). Дані з інгібування аналізували, використовуючи програму ActivityBase та IC₅₀ криві одержували, використовуючи програму XLFit. Цитуються такі публікації:

1. Angeles, T.S., Steffler, C, Bartlett, B.A., Hudkins, R.L., Stephens, R.M., Kaplan, D.R., and Dionne, C A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. Anal. Biochem. 236,49-55.

2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fischer, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C- γ . EMBO J. 11,559-567.

Доза і приготування лікарського засобу

Для терапевтичних цілей сполуки даного винаходу можуть бути введені будь-яким способом, який призводить до контакту активної речовини з місцем впливу речовини в тілі об'єкта. Сполуки можуть бути введені будь-якими традиційними способами, доступними для застосування в поєднанні з фармацевтичними препаратами, або як індивідуальні терапевтичні засоби або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, такими як, наприклад, безпечні ліки. Сполуки даного винаходу переважно вводять в терапевтично ефективних кількостях для лікування описаних тут хвороб і розладів у суб'єкта, який у цьому має потребу.

Терапевтично ефективна кількість може бути легко визначена лікуючим лікарем, фахівцем у цій галузі, шляхом використання традиційних методик. Ефективна доза буде змінюватися в залежності від ряду факторів, включаючи вид і ступінь розвитку захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносну біологічну ефективність вибраної сполуки, лікарську форму діючої речовини з відповідними наповнювачами, і спосіб введення. Звичайно сполуки вводять при більш низьких рівнях дози з поступовим підвищенням, поки не досягається бажаний ефект.

Звичайний діапазон зміни величини дози складає від 0,01мг/кг до 100мг/кг маси тіла на день, із переважною дозою від 0,01мг/кг до 10мг/кг маси тіла на день. Переважна денна доза для дорослих людей складає близько 25, 50, 100 і 200мг, для дитини у відповідному еквіваленті. Сполуки можуть бути введені у вигляді однієї або більше разових доз. Разова доза може змінюватися в інтервалі від 1 до 500мг і вводиться від одного до чотирьох разів на день, переважно від 10мг до 300мг два рази на день. В іншому способі опису ефективної дози, пероральна разова доза є дозою, яка необхідна для досягнення рівня від 0,05 до 20мкг/мл у сироватці крові суб'єкта, і переважно від 1 до 20мкг/мл.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися у фармацевтичні композиції шляхом змішування з одним або декількома фармацевтично прийнятими наповнювачами. Наповнювачі вибирають на основі вибраного способу введення і стандартних фармацевтичних підходів, описаних, наприклад, у [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A.R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000]. Композиції можуть готувати для регульованого і/або уповільненого вивільнення активної речовини (речовин), у вигляді лікарських форм - швидко розчинних, модифікованого вивільнення або уповільненого вивільнення. У таких композиціях із регульованим вивільненням або тривалим вивільненням можуть використовуватися, наприклад, біологічно сумісні, біорозкладні лактидні полімери, лактид/гліколід співполімери, поліоксіетилен-поліоксипропілен співполімери або інші тверді або напівтверді полімерні матриці, відомі в техніці.

Композиції можуть бути одержані для введення пероральним способом; парентеральним способом, включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий і підшкірний; локально або трансдермальним способом; трансмукозним способом, включаючи ректальний, вагінальний, сублінгвальний і букальний; офтальмічним способом або інгаляційним способом. Переважно, щоб композиції готували для перорального введення, особливо у вигляді таблеток, капсул або сиропів; для парентерального введення, особливо у вигляді рідких розчинів, суспензій або емульсій; для інтраназального введення, особливо у вигляді порошків, крапель для носа, або аерозолів; або для місцевого введення, такі як креми, мазі, розчини, суспензії, аерозолі, порошки і подібні.

Для перорального введення таблетки, пілюлі, порошки, капсули, пастилки і т. ін. можуть містити один або декілька з таких компонентів: розріджу-

вачі або наповнювачі, такі як крохмаль або целюлоза; зв'язуючі, такі як мікрокристалічна целюлоза, желатин або полівінілпіролідони; речовини, що викликають дезінтеграцію, такі як крохмаль або похідні целюлози; речовини, що збільшують ковзання, такі як тальк або стеарат магнію; гліданти, такі як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувальні речовини, такі як сахароза або сахарин; або ароматизатори, такі як із запахом м'яти або вишні. Капсули можуть містити будь-який із вище перерахованих наповнювачів і можуть додатково містити напівтвердий або рідкий носій, такий як поліетиле-нгліколь. Тверді пероральні лікарські форми можуть мати покриття з цукру, шелаку або кишково-розчинне покриття. Рідкі форми можуть бути у вигляді водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів, еліксирів і т. д. або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим приданим носієм перед застосуванням. Такі рідкі форми можуть містити традиційні добавки, такі як поверхнево-активні речовини, суспендувальні агенти, емульгатори, розріджувачі, підсолоджувальні речовини та ароматизатори, барвники і консерванти.

Композиції можуть також бути введені парентерально. Фармацевтичні препарати, прийняті для застосування у вигляді ін'єкцій, включають, наприклад, стерильні водні розчини або суспензії. Водні носії включають суміші спиртів і води, буферні середовища і т. ін. Неводні розчинники включають спирти і гліколи, такі як етанол і поліетиленгліколь; олії, такі як рослинні олії; жирні кислоти і складний ефір жирних кислот і т. ін. Інші компоненти можуть бути додані, включаючи поверхнево-активні речовини, такі як гідроксипропілцелюлоза; ізотонічні речовини, такі як хлорид натрію; добавки, що заповнюють втрати рідини і поживних речовин; добавки, що заповнюють втрати електроліту; речовини, які регулюють вивільнення активних сполук, такі як моностеарат алюмінію і різні співполімери; антибактеріальні засоби, такі як хлорбутанол або фенол; буфери і т. ін. Парентеральні препарати можуть бути вміщені в ампули, одноразові шприци або флакони для декількох доз. Інші потенційно придатні парентеральні системи доставки для активних сполук включають частки етилен-вінілацетат співполімеру, осмотичні насоси, інфузійні системи, що імплантуються, і ліпосоми.

Інші можливі способи введення включають склади для інгаляції, які включають такі засоби як сухі порошки, аерозолі або краплі. Вони можуть бути водними розчинами, що містять, наприклад, поліоксіетилен-9 лауриловий ефір, глікохолат, дезоксихолат, або масляні розчини для введення у формі крапель у ніс або у вигляді гелю, що застосовується інтраназально. Склади для місцевого застосування можуть бути у формі мазі, крему або гелю. Звичайно ці форми включають носій, такий як вазелін, ланолін, стеариловий спирт, поліетиленгліколь або їх комбінації, і або емульгатор, такий як натрійлаурилсульфат, або гелеутворююча речовина, така як трагакант. Склади, зручні для трансдермального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих пластирів, у резервуарі або мікрорезервуарній системі, у вигляді адгезій-

ної системи з регульованою дифузією або матричної системи дисперсійного типу. Склади для букального введення включають, наприклад, пастилки або коржики і можуть також включати ароматизуючу основу, таку як сахарозу або камедь, та інші наповнювачі, такі як глікохолат. Склади, зручні для ректального введення, переважно представлені як супозиторії з одноразовою дозою, із носієм на основі твердої речовини, такої як олія какао, і можуть включати саліцилат.

Для фахівців у цій галузі очевидно, що можливі численні модифікації і варіанти даного винаходу в світлі вищевикладених ідей. І внаслідок цього потрібно розуміти, що в обсязі прикладеної формули винаходу, винахід може бути застосований іншим способом, чим тут конкретно описано, і передбачається, що всі ці варіанти підпадають під обсяг винаходу.