



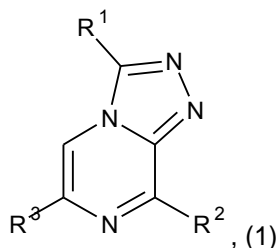
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114739** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07D 519/00****A61K 31/4985** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)**A61K 31/501** (2006.01)**A61P 35/00**МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2015 05745</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Енгельхардт Харальд (DE),</b> <b>Сметерст Крістіан (DE),</b> <b>Джанні Давіде (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>15.11.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ</b> <b>ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ,</b> Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.07.2017</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр.</b> <b>№139</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12192987.1</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1 050 535 A1, 08.11.2000 WO 2011/089400 A1, 28.07.2011 WO 2012/151512 A2, 08.11.2012
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>16.11.2012</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.08.2015, Бюл.№ 15</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2017, Бюл.№ 14</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2013/073946,</b> <b>15.11.2013</b>	

**(54) ТРИАЗОЛОПІРАЗИНИ****(57)** Реферат:

Даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I)

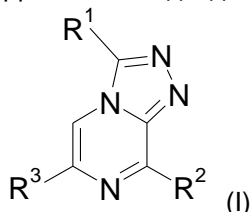


де групи  $R^1$ - $R^3$  мають значення, приведені у формулі винаходу і в описі. Сполуки згідно з винаходом придатні для лікування захворювань, які характеризуються надмірною або

UA 114739 C2

аномальною клітинною проліферацією, фармацевтичних препаратів, що містять такі сполуки, і їх застосування як лікарського засобу.

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)



де групи  $R^1$  -  $R^3$  мають значення, приведені у формулі винаходу і в описі. Сполуки згідно з винаходом придатні для лікування захворювань, які характеризуються надмірною або аномальною клітинною проліферацією, фармацевтичних препаратів, що містять такі сполуки, і їх застосування як лікарського засобу. Сполуки згідно з винаходом є інгібіторами BRD4.

Рівень техніки

Ацетилювання гістонів у більшості випадків пов'язане з активацією транскрипції генів, оскільки модифікація послаблює взаємодію ДНК і гістонового октамеру шляхом зміни електростатики. Додатково до цієї фізичної зміни, специфічні білки зв'язуються з ацетилюваними залишками лізину в межах гістонів для зчитування епігенетичного коду. Бромодомени є маленькими (близько 110 амінокислот) дискретними доменами в білках, які зв'язуються з ацетилюваними залишками лізину в більшості випадків, але не виключно, в рамках гістонів. Існує родина, що складається з близько 50 білків, які, як відомо, містять бромодомени, і вони виконують ряд функцій у клітині.

BET-родина бромодомен-вмісних білків містить 4 білки (BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-T), які містять тандемні бромодомени, здатні зв'язуватися з двома ацетилюваними залишками лізину, що знаходяться в безпосередній близькості, підвищуючи специфічність взаємодії. У недавніх дослідженнях було встановлено очевидне обґрунтування для націлювання BRD4 при раку. BRD4 залишається зв'язаним з сайтами ініціації транскрипції генів, що експресуються при входженні в G1 фазу клітинного циклу і функціонує для рекрутування комплексу позитивного фактора елонгації транскрипції (P-TEFb), що приводить до підвищеної експресії генів, які сприяють росту (Yang and Zhou, Mol. Cell. Biol. 28, 967, 2008). Важливо, що BRD4 був ідентифікований як компонент рецидивуючої хромосомної транслокації t(15;19) при агресивній формі плоскоклітинної карциноми у людей (French et al., Cancer Res. 63, 304, 2003). Такі транслокації експресують тандемні N-кінцеві бромодомени BRD4 у вигляді химери з білком NUT (ядерний білок в яєчках) всередині рамки зчитування, генетично визначаючи так звану NUT серединну карциному (NMC). Функціональні дослідження на клітинних лініях, одержаних від пацієнтів з NMC, підтвердили суттєву роль BRD4-NUT онкобілка для підтримки проліферації і блокування диференціації цих злоякісних клітин. Додатково, BRD4 був ідентифікований в якості критичної детермінанти чутливості в мишачій моделі генетично визначеного ГМЛ (Zuber et al., Nature 2011 478(7370):524-8). Супресія BRD4 приводить до значних анти-лейкемічних ефектів in vitro та in vivo, що супроводжується термінальною мієлоїдною диференціацією. Цікаво, що інгібування BRD4 ініціює негативну регуляцію MYC у багатьох досліджуваних клітинних лініях лейкозу мишей і людини, вказуючи на те, що низькомолекулярні інгібітори BRD4 можуть забезпечувати засоби для пригнічення шляху MYC у ряді підтипів ГМЛ.

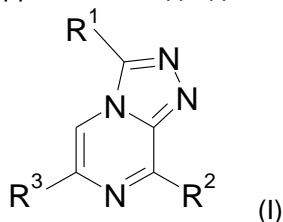
На завершення, також було описано, що інші представники родини BET мають певну дію, що полягає в контролі або проходженні стадій клітинного циклу, і було показано, що вони залишаються в комплексі з хромосомами в процесі ділення клітини - що свідчить про роль у підтриманні епігенетичної пам'яті (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60).

Прикладами інгібіторів бромодомена є похідні бензодіазепіну, описані в WO2011/054553, і похідні імідазо [4,5] хіноліну, описані в WO2011/05484. 6

Таким чином, існує потреба в забезпеченні інгібіторів BRD4, придатних для запобігання і/або лікування захворювань, які характеризуються надмірною або аномальною клітинною проліферацією, таких як рак.

Детальний опис суті винаходу

Даний винахід відноситься до сполук формули (I)



де

$R^1$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкіл або  $-C_{1-3}$ галогеналкіл;

$R^2$  вибраний з  $-NHR^4$ ,  $-C_{1-5}$ алкілу,  $-C_{1-5}$ галогеналкілу, галогену і  $-S-C_{1-3}$ алкілу;

$R^3$  являє собою 5-12-членний гетероарил, група якого заміщена  $-X-R^{10}$ , і необов'язково додатково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^9$ ;

$R^4$  вибраний з  $-C_{1-5}$ алкілу і 5-12-членного гетероциклоалкілу, де гетероциклоалкіл необов'язково може бути заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^5$ ;

$R^5$  вибраний з  $-C_{1-5}$ алкілу,  $-C_{1-5}$ галогеналкілу і  $-C_{1-3}$ алкілен- $O-C_{1-3}$ алкілу;

$R^9$  вибраний з  $-C_{1-5}$ алкілу,  $-O-C_{1-5}$ алкілу,  $-N(C_{1-5}алкілу)_2$ , галогену,  $-C_{1-3}$ алкілен- $O-C_{1-3}$ алкілу,  $-C_{1-5}$ алкілен- $N(C_{1-5}алкіл, -C_{1-5}алкілу)$ , 5-12-членного гетероциклоалкілу, де гетероциклоалкільна група необов'язково може бути заміщена однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $=O$ ,  $-C_{1-3}$ алкілу, або

$R^9$  вибраний з  $-C_{6-10}$ арилу і 5-12-членного гетероарилу, де арильна і гетероарильна групи необов'язково і незалежно можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену,  $-C_{1-3}$ алкілу,  $-O-C_{1-3}$ алкілу,  $-C_{1-3}$ галогеналкілу,  $-O-C_{1-3}$ галогеналкілу,  $-N(C_{1-5}алкіл, C_{1-5}алкілу)$  і  $-NH-C_{1-5}алкілу$ ;

$X$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкілен- або  $-O-$ ;

$R^{10}$  являє собою  $-C_{6-10}$ арил або 5-12-членний гетероарил, причому кожна з цих груп необов'язково може бути заміщена однією або декількома групами, вибраними з галогену,  $-C_{1-3}$ алкілу,  $-O-C_{1-3}$ алкілу,  $-C_{1-3}$ галогеналкілу,  $-O-C_{1-3}$ галогеналкілу;

де сполуки формули (I) необов'язково можуть бути представлені у формі солей.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою  $-CH_3$ .

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою 5-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений, як визначено в описі даного документа і у формулі винаходу.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою тетрагідрофуран або піперидин, де піперидин заміщений однією групою, вибраною з  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  і  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ .

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкіл.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою  $-CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^2$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкіл.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^3$  являє собою 5-9 членний гетероарил, який заміщений  $-X-R^{10}$  і необов'язково додатково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^9$ , де  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $X$  мають значення, як визначено в описі даного документа і у формулі винаходу.

Переважно,  $R^3$  необов'язково додатково заміщений одним або двома  $R^9$ .

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $-X-R^{10}$  вибраний з  $-CH_2$ -фенілу,  $-CH(CH_3)$ -фенілу,  $-CH_2$ -піридилу,  $-CH(CH_3)$ -піридилу,  $-O$ -фенілу, де кожна фенільна або піридильна група необов'язково заміщена  $-F$  або  $-CH_3$ .

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $-X-R^{10}$  вибраний з  $-CH_2$ -фенілу,  $-CH_2$ -піридилу,  $-CH(CH_3)$ -фенілу,  $-CH(CH_3)$ -піридилу, де кожна піридильна або фенільна група необов'язково заміщена  $-F$  або  $-CH_3$ .

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^3$  вибраний з піразолілу, імідазолу, бензімідазолілу, імідазопіридину і імідазопіримідину і  $R^3$  заміщений  $-X-R^{10}$  і  $R^3$  необов'язково додатково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^9$ , де  $R^9$ ,  $R^{10}$  і  $X$  мають значення, як визначено в описі даного документа і у формулі винаходу.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^9$  незалежно вибраний з  $-C_{1-3}$ алкілу,  $-O-C_{1-3}$ алкілу,  $-N(C_{1-3}алкіл)_2$ , фенілу і 6-членного гетероциклоалкілу, де гетероциклоалкіл необов'язково може бути заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $=O$  і  $-C_{1-3}$ алкілу.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^3$  являє собою імідазопіридин або бензімідазол, який заміщений  $-CH_2$ -фенілом або  $-CH_2$ -піридилом,  $-CH(CH_3)$ -піридилом і необов'язково додатково заміщений  $-C_{1-3}$ алкілом або 5-12-членним гетероциклоалкілом, де гетероциклоалкільна група необов'язково може бути заміщена однією

або декількома групами, незалежно вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>3</sup> являє собою імідазопіридин або бензімідазол, який заміщений -CH<sub>2</sub>-фенілом, -CH(CH<sub>3</sub>)-піридилом або -CH<sub>2</sub>-піридилом і заміщений -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або морфолінілом або піперазинілом, де морфолінільна або піперазинільна групи необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де 5-9-членний гетероарил у положенні R<sup>3</sup> приєднаний до ядра структури через атома вуглецю.

У переважному варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I), де піридинільний фрагмент у положенні R<sup>10</sup> зв'язаний з -X- в 2-му положенні.

У додатковому варіанті реалізації винахід відноситься до сполук формули (I) для застосування в лікуванні раку.

У додатковому варіанті реалізації винахід відноситься до сполуки загальної формули (I) згідно з будь-яким з варіантів реалізації винаходу, представлених в описі даного документа і у формулі винаходу, - або її фармацевтично прийнятних солей - для застосування в лікуванні і/або запобіганні раку.

У додатковому варіанті реалізації винахід відноситься до фармацевтичного препарату, що містить як активну речовину, одну або декілька сполук загальної формули (I) згідно з будь-яким з варіантів реалізації винаходу, представлених в описі даного документа і у формулі винаходу необов'язково в комбінації із загальноприйнятими наповнювачами і/або носіями.

У додатковому варіанті реалізації винахід відноситься до фармацевтичного препарату, що містить сполуку загальної формули (I) згідно з будь-яким з варіантів реалізації винаходу, представлених в описі даного документа і у формулі винаходу, - або одну з її фармацевтично прийнятних солей - і щонайменше одну іншу цитостатичну або цитотоксичну активну речовину, що відрізняються від формули (I).

Даний винахід додатково відноситься до гідратів, сольватів, поліморфів, метаболітів, похідних і проліків сполук загальної формули (I).

Даний винахід додатково відноситься до фармацевтично прийнятної солі сполуки загальної формули (I) з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - як лікарських засобів.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в способі лікування людини або тварини.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в лікуванні і/або запобіганні раку, інфекціям, запаленням і аутоімунним захворюванням.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в способі лікування і/або запобігання раку, інфекціям, запаленням і аутоімунним захворюванням у людини і тварини.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в лікуванні і/або запобіганні раку.

У іншому аспекті винахід відноситься до застосування сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для лікування і/або запобігання раку.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в способі лікування і/або запобігання раку у людини або тварини.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в лікуванні і/або запобіганні злоякісним захворюванням кровотворної системи, переважно ГМЛ, ММ.

У іншому аспекті винахід відноситься до сполук загальної формули (I) - або їхніх фармацевтично прийнятних солей - для застосування в лікуванні і/або запобіганні солідним пухлинам, переважно раку легенів, печінки, ободової кишки, головного мозку, щитовидної залози, підшлункової залози, молочної залози, яєчників і передміхурової залози.

У іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування і/або запобігання раку, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) - або однієї з її фармацевтично прийнятних солей - людині.

У іншому аспекті винахід відноситься до фармацевтичного препарату, що містить як активну речовину одну або декілька сполук загальної формули (I) - або її фармацевтично прийнятних солей - необов'язково в комбінації із загальноприйнятими наповнювачами і/або носіями.

У іншому аспекті винахід відноситься до фармацевтичного препарату, що містить сполуку

загальної формули (I) - або одну з її фармацевтично прийнятних солей - і щонайменше одну іншу цитостатичну або цитотоксичну активну речовину, що відрізняються від формули (I).

#### Визначення

Терміни, які конкретно в даному документі не визначені, мають значення, які очевидні для фахівця в даній області техніки з урахуванням загального розкриття і контексту в цілому.

Як використовується в даному документі, застосовуються наступні визначення, якщо не вказане інше.

У групах, радикалах або компонентах, визначених нижче, кількість атомів вуглецю часто вказана перед групою, наприклад, -C<sub>1-5</sub>алкіл означає алкільну групу або радикал, що має від 1 до 5 атомів вуглецю. В цілому, для груп, що містять дві або більше підгруп, перша названа підгрупа є точкою приєднання радикала, наприклад, замісник -C<sub>1-5</sub>алкіл-C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, означає C<sub>3-10</sub>циклоалкільну групу, яка зв'язана з C<sub>1-5</sub>алкілом, останній з них зв'язаний з ядром структури або з групою, до якої приєднаний замісник.

Вказівка числа членів у групах, які містять один або більше гетероатомів) (гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл) відноситься до загального атомного числа всіх кільцевих членів або членів ланцюга або сумарного значення всіх кільцевих членів і членів ланцюга.

Фахівець у даній області техніки візьме до уваги, що заміщаючі групи, що містять атом азоту, також можуть бути позначені як амін або аміно. Так само групи, що містять атом кисню, також можуть бути позначені з -окси, такі як, наприклад, алкокси. Групи, що містять -C(O)-, також можуть бути позначені як карбокси; групи, що містять -NC(O)-, також можуть бути позначені як амід; групи, що містять -NC(O)N-, також можуть бути позначені як сечовина; групи, що містять -NS(O)<sub>2</sub>-, також можуть бути позначені як сульфонамід.

Алкіл означає моновалентні, насичені вуглеводневі ланцюги, які можуть бути представлені як у лінійній, так і в розгалуженій формі. Якщо алкіл заміщений, то заміщення може здійснюватися незалежно одне від одного, шляхом моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю, що несуть водні.

Термін "C<sub>1-5</sub>-алкіл" включає, наприклад, метил (Me; -CH<sub>3</sub>), етил (Et; -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропіл (н-пропіл; n-Pr; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропіл (і-Pr; ізопропіл; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (н-бутил; n-Bu; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропіл (ізобутил; i-Bu; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (втор-бутил; sec-Bu; -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропіл (трет-бутил; t-Bu; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (н-пентил; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (ізопентил; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,2-диметил-1-пропіл (неопентил; -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Під термінами пропіл, бутил, пентил та ін. без якого-небудь додаткового визначення розуміють насичені вуглеводневі групи з відповідною кількістю атомів вуглецю, де включені всі ізомерні форми.

Наведене вище визначення для алкілу також застосовується, якщо алкілом є частина іншої групи, така як, наприклад, C<sub>x-y</sub>-алкіламіно або C<sub>x-y</sub>-алкілокси або C<sub>x-y</sub>-алкокси, де C<sub>x-y</sub>-алкілокси і C<sub>x-y</sub>-алкокси означають таку ж групу.

Термін алкілен також може бути похідним від алкілу. Алкілен є двовалентним, на відміну від алкілу, і для нього необхідні два партнери для зв'язування. Формально, друга валентність утворюється шляхом видалення атома водню в алкілі. Відповідними групами є, наприклад, -CH<sub>3</sub> і -CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> і -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> або >CHCH<sub>3</sub> та ін.

Термін "C<sub>1-4</sub>-алкілен" включає, наприклад, -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) - і -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

Іншими прикладами алкілену є метилен, етилен, пропілен, 1-метилетилен, бутилен, 1-метилпропілен, 1,1-диметилетилен, 1,2-диметилетилен, пентилен, 1,1-диметилпропілен, 2,2-диметилпропілен, 1,2-диметилпропілен, 1,3-диметилпропілен та ін.

Під узагальненими термінами пропілен, бутилен, пентилен, гексилен та ін. без якого-небудь додаткового визначення розуміють всі можливі ізомерні форми з відповідною кількістю атомів вуглецю, тобто, пропілен включає 1-метилетилен і бутилен включає 1-метилпропілен, 2-метилпропілен, 1,1-диметилетилен і 1,2-диметилетилен.

Наведене вище визначення алкілену також застосовується, якщо алкіленом є частина іншої групи, такої як, наприклад, у HO-C<sub>x-y</sub>-алкіленаміно або H<sub>2</sub>N-C<sub>x-y</sub>-алкіленокси.

На відміну від алкілу, алкеніл складається щонайменше з двох атомів вуглецю, де

щонайменше два суміжні атоми вуглецю зв'язано разом за допомогою С-С подвійного зв'язку. Якщо в алкілі, як визначено в даному документі вище, що має щонайменше два атоми вуглецю, два атоми водню на суміжних атомах вуглецю формально видалено і вільні валентності насичуються з утворенням другого зв'язку, то утворюється відповідний алкеніл.

5 Прикладами алкенілу є вініл (етеніл), проп-1-еніл, аліл (проп-2-еніл), ізопропеніл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, 2-метил-проп-2-еніл, 2-метил-проп-1-еніл, 1-метил-проп-2-еніл, 1-метил-проп-1-еніл, 1-метиліденпропіл, пент-1-еніл, пент-2-еніл, пент-3-еніл, пент-4-еніл, 3-метил-бут-3-еніл, 3-метил-бут-2-еніл, 3-метил-бут-1-еніл, гекс-1-еніл, гекс-2-еніл, гекс-3-еніл, гекс-4-еніл, гекс-5-еніл, 2,3-диметил-бут-3-еніл, 2,3-диметил-бут-2-еніл, 2-метиліден-3-метилбутил, 2,3-  
10 диметил-бут-1-еніл, гекса-1,3-дієніл, гекса-1,4-дієніл, пента-1,4-дієніл, пента-1,3-дієніл, бута-1,3-дієніл, 2,3-диметилбута-1,3-дієн та ін.

Під узагальненими термінами пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл, гептадієніл, октадієніл, нонадієніл, декадієніл та ін. без якого-небудь додаткового визначення розуміють всі можливі ізомерні форми з відповідною кількістю атомів вуглецю, тобто  
15 пропеніл включає проп-1-еніл і проп-2-еніл, бутеніл включає бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, 1-метил-проп-1-еніл, 1-метил-проп-2-еніл та ін.

Алкеніл необов'язково може бути в цис або транс або Е або Z орієнтації по відношенню до подвійного(их) зв'язку(ів).

Наведене вище визначення для алкенілу також використовується, коли алкеніл є частиною  
20 іншої групи, такої як, наприклад, у  $C_{x-y}$ -алкеніламіно або  $C_{x-y}$ -алкенілокси.

На відміну від алкілену, алкенілен складається щонайменше з двох атомів вуглецю, де щонайменше два суміжні атоми вуглецю зв'язано разом за допомогою С-С подвійного зв'язку. Якщо в алкілені, як визначено в даному документі вище, що має щонайменше два атоми вуглецю, два атоми водню на суміжних атомах вуглецю формально видалено і вільні  
25 валентності насичені з утворенням другого зв'язку, то утворюється відповідний алкенілен.

Прикладами алкенілену є етенілен, пропенілен, 1-метилетенілен, бутенілен, 1-метилпропенілен, 1,1-диметилетенілен, 1,2-диметилетенілен, пентенілен, 1,1-диметилпропенілен, 2,2-диметилпропенілен, 1,2-диметилпропенілен, 1,3-диметилпропенілен, гексенілен та ін.

Під узагальненими термінами пропенілен, бутенілен, пентенілен, гексенілен та ін. без якого-небудь додаткового визначення розуміють всі можливі ізомерні форми з відповідною кількістю атомів вуглецю, тобто пропенілен включає 1-метилетенілен і бутенілен включає 1-метилпропенілен, 2-метилпропенілен, 1,1-диметилетенілен і 1,2-диметилетенілен.

Алкенілен необов'язково може бути в цис або транс або Е або Z орієнтації по відношенню  
35 до подвійного(их) зв'язку(ів).

Наведене вище визначення для алкенілену також використовується, коли алкенілен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у  $HO-C_{x-y}$ -алкеніленаміно або  $H_2N-C_{x-y}$ -алкеніленокси.

На відміну від алкілу, алкініл складається щонайменше з двох атомів вуглецю, де щонайменше два суміжні атоми вуглецю зв'язано разом за допомогою С-С потрійного зв'язку. Якщо в алкілі, як визначено в даному документі вище, що має щонайменше два атоми вуглецю, два атоми водню в кожному випадку на суміжних атомах вуглецю формально видалені і вільні  
40 валентності насичені з утворенням двох додаткових зв'язків, то утворюється відповідний алкініл.

Прикладами алкінілу є етиніл, проп-1-ініл, проп-2-ініл, бут-1-ініл, бут-2-ініл, бут-3-ініл, 1-метил-проп-2-ініл, пент-1-ініл, пент-2-ініл, пент-3-ініл, пент-4-ініл, 3-метил-бут-1-ініл.

Під узагальненими термінами пропініл, бутиніл, пентиніл та ін. без якого-небудь додаткового визначення розуміють всі можливі ізомерні форми з відповідною кількістю атомів вуглецю, тобто пропініл включає проп-1-ініл і проп-2-ініл, бутиніл включає бут-1-ініл, бут-2-ініл, бут-3-ініл, 1-метил-проп-1-ініл, 1-метил-проп-2-ініл.

Якщо вуглеводневий ланцюг несе і щонайменше один подвійний зв'язок, і також  
50 щонайменше один потрійний зв'язок, то за визначенням вона відноситься до підгрупи алкінілу.

Наведене вище визначення для алкінілу також застосовується, якщо алкініл є частиною іншої групи, такої як, наприклад, в  $C_{x-y}$ -алкініламіно або  $C_{x-y}$ -алкінілокси.

На відміну від алкілену, алкінілен складається щонайменше з двох атомів вуглецю, де щонайменше два суміжні атоми вуглецю зв'язано разом за допомогою С-С потрійного зв'язку. Якщо в алкілені, як визначено в даному документі вище, що має щонайменше два атоми вуглецю, два атоми водню в кожному випадку на суміжних атомах вуглецю формально видалені і вільні валентності насичені з утворенням двох додаткових зв'язків, то утворюється відповідний алкінілен.

Прикладами алкінілену є етинілен, пропінілен, 1-метилетинілен, бутинілен, 1-метилпропінілен, 1,1-диметилетинілен, 1,2-диметилетинілен, пентинілен,  
60

1,1-диметилпропінілен, 2,2-диметилпропінілен, 1,2-диметилпропінілен, 1,3-диметилпропінілен, гексинілен та ін.

Під узагальненими термінами пропінілен, бутинілен, пентинілен та ін. без якого-небудь додаткового визначення розуміють всі можливі ізомерні форми з відповідною кількістю атомів вуглецю, тобто пропінілен включає 1-метилетинілен і бутинілен включає 1-метилпропінілен, 2-метилпропінілен, 1,1-диметилетинілен і 1,2-диметилетинілен.

Наведене вище визначення для алкінілену також застосовується, якщо алкінілен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, в  $\text{HO-C}_{x-y}$ -алкініленаміно або  $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -алкініленокси.

Під гетероатомами розуміють атоми кисню, азоту і сірки.

Галогеналкіл (галогеналкеніл, галогеналкініл) є похідним визначеного вище алкілу (алкенілу, алкінілу) шляхом заміни одного або декількох атомів водню вуглеводневого ланцюга незалежно один від одного атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. Якщо галогеналкіл (галогеналкеніл, галогеналкініл) додатково заміщений, то заміщення можуть здійснюватися незалежно одне від одного, у формі моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю, що несуть водні.

Прикладами галогеналкілу (галогеналкенілу, галогеналкінілу) є  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}=\text{CF}_2$ ,  $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{Cl}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$  та ін.

З раніше визначених галогеналкілу (галогеналкенілу, галогеналкінілу) також є похідними терміни галогеналкілен (галогеналкенілен, галогеналкінілен). Галогеналкілен (галогеналкеніл, галогеналкініл), на відміну від галогеналкілу, є двовалентним і для нього необхідні два партнери для зв'язування. Формально, друга валентність утворюється шляхом видалення атома водню з галогеналкілу.

Відповідними групами є, наприклад  $-\text{CH}_2\text{F}$  і  $-\text{CHF}-$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{F}$  і  $-\text{CHFCHF}-$  або  $>\text{CFCH}_2\text{F}$  та ін.

Наведені вище визначення також застосовуються, якщо відповідні галогенові групи є частинами іншої групи.

Галоген відноситься до атомів флуору, хлору, бромі і/або йоду.

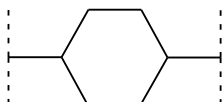
Циклоалкіл складається з підгруп моноциклічних вуглеводневих кілець, біциклічних вуглеводневих кілець і спіро-вуглеводневих кілець. Системи є насиченими. У біциклічних вуглеводневих кільцях два кільця сполучено разом таким чином, що вони мають спільні щонайменше два атоми вуглецю. У спіро-вуглеводневих кільцях атом вуглецю (спіроатом) відноситься до двох кілець разом. Якщо циклоалкіл підлягає заміщенню, то такі заміщення можуть здійснюватися незалежно одне від одного, у формі моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю, що несуть водні. Циклоалкіл сам може бути зв'язаний як замісник з молекулою за допомогою кожного придатного положення кільцевої системи.

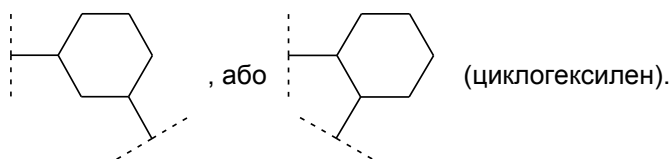
Прикладами циклоалкілу є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, біцикло[2,2,0]гексил, біцикло[3,2,0]гептил, біцикло[3,2,1]октил, біцикло[2,2,2]октил, біцикло[4,3,0]ноніл (октагідроінденіл), біцикло[4,4,0]децил (декагідронафтален), біцикло[2,2,1]гептил (норборніл), біцикло[4,1,0]гептил (норкараніл), біцикло[3,1,1]гептил (пінаніл), спіро[2,5]октил, спіро[3,3]гептил та ін.

Наведене вище визначення для циклоалкілу також застосовується, якщо циклоалкіл є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у  $\text{C}_{x-y}$ -циклоалкіламіно або  $\text{C}_{x-y}$ -циклоалкілокси.

Якщо вільна валентність циклоалкілу насичена, то отримують аліциклічну групу.

Отже, термін циклоалкілен може бути похідним визначеного вище циклоалкілу. Циклоалкілен, на відміну від циклоалкілу, є двовалентним і для нього необхідні два партнери для зв'язування. Формально, другу валентність отримують шляхом видалення атома водню з

циклоалкілу. Відповідними групами є, наприклад, циклогексил і , або



Наведене вище визначення для циклоалкілену також застосовується, якщо циклоалкілен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у  $\text{HO-C}_{x-y}$ -циклоалкіленаміно або  $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -циклоалкіленокси.

Циклоалкеніл також складається з підгруп моноциклічних вуглеводневих кілець, біциклічних



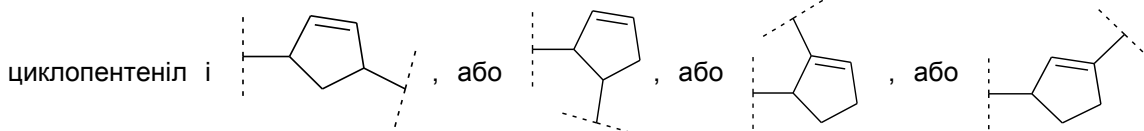
вуглеводневих кілець і спіро-вуглеводневих кілець. Проте системи є ненасиченими, тобто присутній щонайменше один С-С подвійний зв'язок, але немає ароматичної системи. Якщо в циклоалкілі, як визначено в даному документі вище, два атоми водню на суміжних циклічних атомах вуглецю формально видалено і вільні валентності насичені з утворенням другого зв'язку, то отримують відповідний циклоалкеніл. Якщо циклоалкеніл підлягає заміщенню, то такі заміщення можуть здійснюватися незалежно одне від одного, у формі моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю, що несуть водні. Циклоалкеніл сам може бути зв'язаний як замісник з молекулою за допомогою кожного придатного положення кільцевої системи.

Прикладами циклоалкенілу є циклопроп-1-еніл, циклопроп-2-еніл, циклобут-1-еніл, циклобут-2-еніл, циклопент-1-еніл, циклопент-2-еніл, циклопент-3-еніл, циклогекс-1-еніл, циклогекс-2-еніл, циклогекс-3-еніл, циклогепт-1-еніл, циклогепт-2-еніл, циклогепт-3-еніл, циклогепт-4-еніл, циклобута-1,3-дієніл, циклопента-1,4-дієніл, циклопента-1,3-дієніл, циклопента-2,4-дієніл, циклогекса-1,3-дієніл, циклогекса-1,5-дієніл, циклогекса-2,4-дієніл, циклогекса-1,4-дієніл, циклогекса-2,5-дієніл, біцикло[2,2,1]гепта-2,5-дієніл (норборна-2,5-дієніл), біцикло[2,2,1]гепт-2-еніл (норборненіл), спіро[4,5]дец-2-ен та ін.

Наведене вище визначення для циклоалкенілу також використовується, коли циклоалкеніл є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у  $C_{x-y}$ -циклоалкеніламіно або  $C_{x-y}$ -циклоалкенілокси.

Якщо вільна валентність циклоалкенілу є насиченою, то отримують ненасичену аліциклічну групу.

Термін циклоалкенілен відповідно може бути похідним з раніше визначеного циклоалкенілу. Циклоалкенілен, на відміну від циклоалкенілу, є двовалентним і для нього необхідно двох партнерів для зв'язування. Формально другу валентність отримують шляхом видалення атома водню з циклоалкенілу. Відповідними групами є, наприклад,



(циклопентенілен) та ін.

Наведене вище визначення для циклоалкенілену також використовується, коли циклоалкенілен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у  $HO-C_{x-y}$ -циклоалкеніленаміно або  $H_2N-C_{x-y}$ -циклоалкеніленокси.

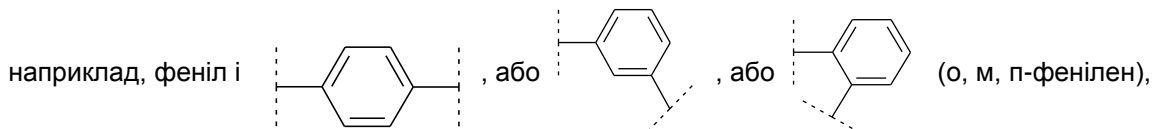
Арил означає моно-, бі- або трициклічну групу щонайменше з одним ароматичним карбоциклом. Переважно він означає моноциклічну групу з шістьма атомами вуглецю (феніл) або біциклічну групу з дев'ятьма або десятьма атомами вуглецю (два шестичленні кільця або одне шестичленне кільце з п'ятичленним кільцем), де друге кільце також може бути ароматичним або, в той же час, також може бути насиченим або частково насиченим. Якщо арил підлягає заміщенню, то такі заміщення можуть здійснюватися незалежно один від одного, у формі моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю, що несуть водні. Арил сам може бути зв'язаний як замісник з молекулою за допомогою кожного придатного положення кільцевої системи.

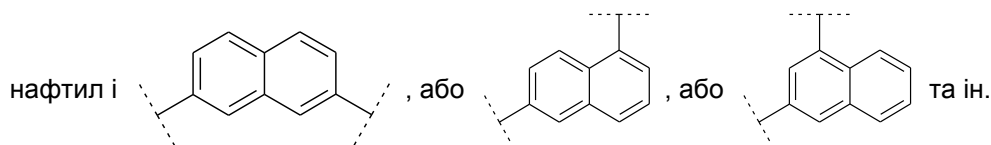
Прикладами арилу є феніл, нафтил, інданіл (2,3-дигідроінденіл), інденіл, антраценіл, фенантренил, тетрагідронафтил (1,2,3,4-тетрагідронафтил, тетралініл), дигідронафтил (1,2-дигідронафтил), флуоренил та ін.

Наведене вище визначення арилу також використовується, коли арилом є частина іншої групи, такої як, наприклад, в ариламіно або арилокси.

Якщо вільна валентність арилу є насиченою, то згодом отримують ароматичну групу.

Термін арилен також може бути похідним раніше визначеного арилу. Арилен, на відміну від арилу, є двовалентним і для нього необхідно два партнери для зв'язування. Формально, друга валентність утворюється шляхом видалення атома водню з арилу. Відповідними групами є,





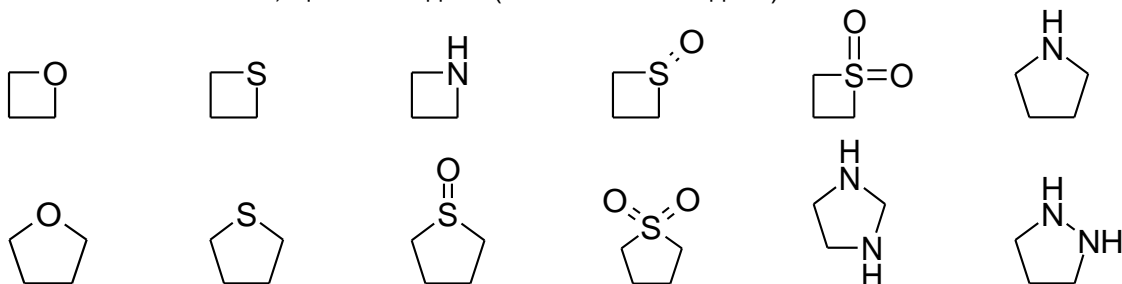
Наведене вище визначення для арилену також використовується, коли арилен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у HO-ариленаміно або H<sub>2</sub>N-аріленокси.

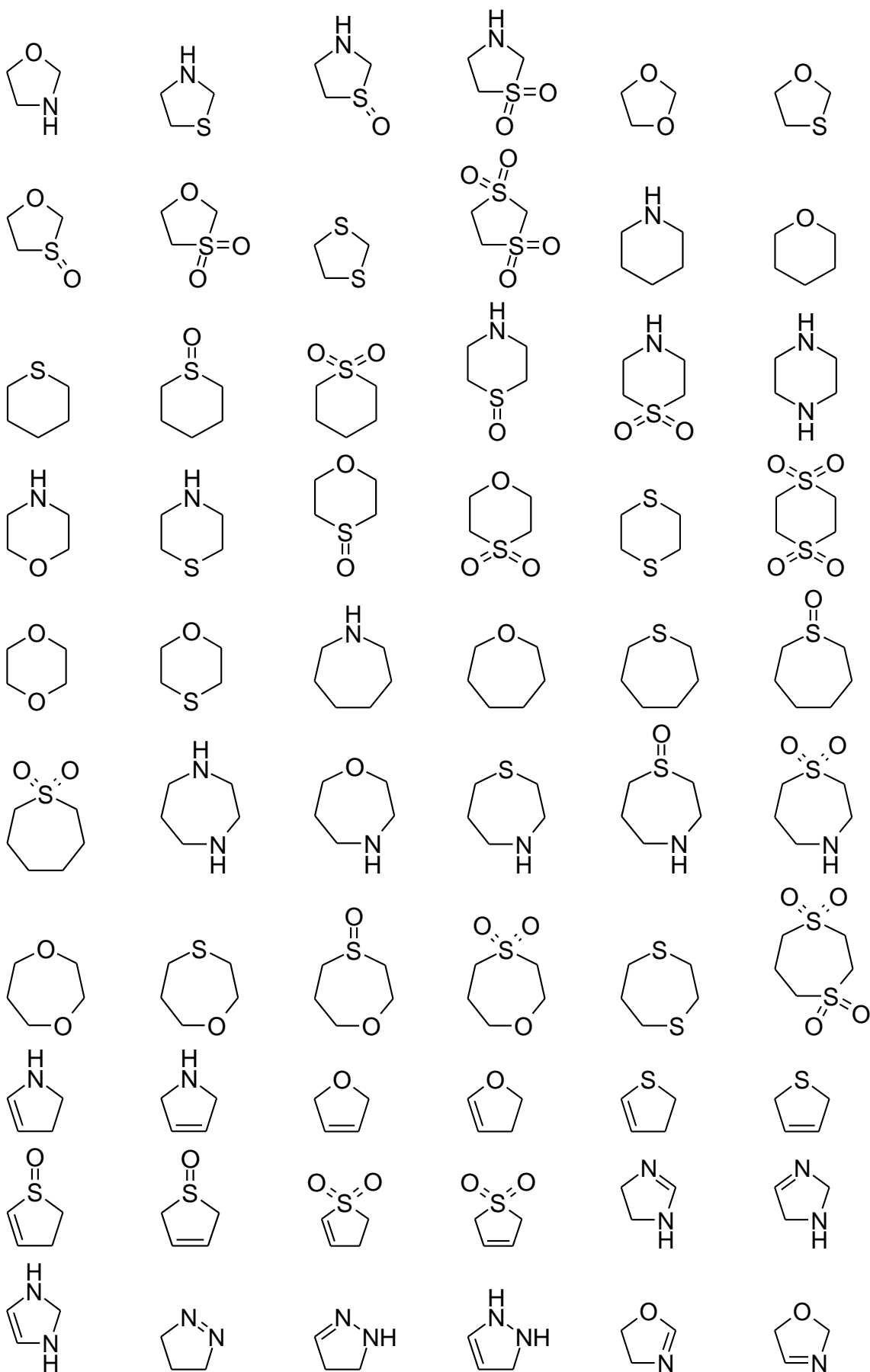
Гетероциклілі означає кільцеві системи, які є похідні раніше визначених циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу шляхом заміни однієї або декількох груп -CH<sub>2</sub>- незалежно одна від одної у вуглеводневих кільцях на групи -O-, -S- або -NH- або шляхом заміни однієї або декількох груп =CH- на групу =N-, де в цілому може бути присутніми не більше п'яти гетероатомів, щонайменше один атом вуглецю може знаходитися між двома атомами кисню і між двома атомами сірки або між одним киснем і одним атомом сірки і кільце як єдине ціле повинне мати хімічну стабільність. Гетероатоми необов'язково можуть знаходитися у всіх можливих станах окислення (сірка → сульфоксид -SO, сульфон -SO<sub>2</sub>; азот → N-оксид).

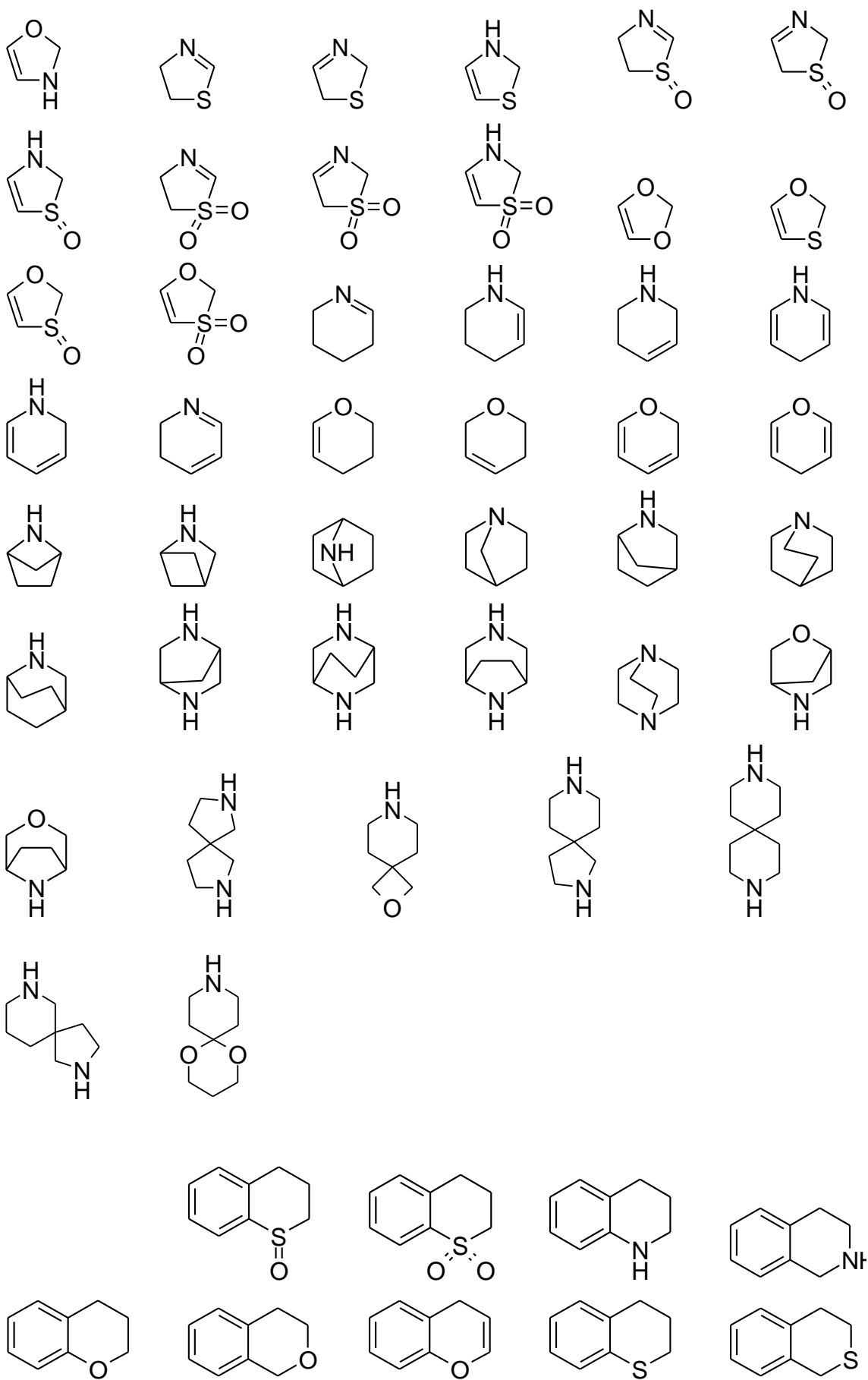
Безпосередній результат дериватизації з циклоалкілу, циклоалкенілу і арилу полягає в тому, що гетероциклілі складається з підгруп моноциклічних гетерокілець, біциклічних гетерокілець, трициклічних гетерокілець і спіро-гетерокілець, які можуть бути представлені в насиченій або ненасиченій формі. Насичений і ненасичений, неароматичний, гетероциклілі також визначається як гетероциклоалкіл. Під ненасиченим мають на увазі, що існує щонайменше один подвійний зв'язок у даному кільці, але не утворюється гетероароматична системи. У біциклічних гетерокілець два кільця зв'язано разом таким чином, що вони мають щонайменше два спільні (гетеро)атоми. У спіро-гетероциклах атом вуглецю (спіроатом) належить двом кільцям одночасно. Якщо гетероциклілі заміщений, то такі заміщення можуть здійснюватися незалежно один від одного, у формі моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю і/або азоту, що несуть водень. Гетероциклілі сам може бути зв'язаний як замісник з молекулою за допомогою кожного придатного положення кільцевої системи. Якщо гетероциклілі має атом азоту, то переважним положенням для зв'язування гетероциклільного замісника з молекулою є атом азоту.

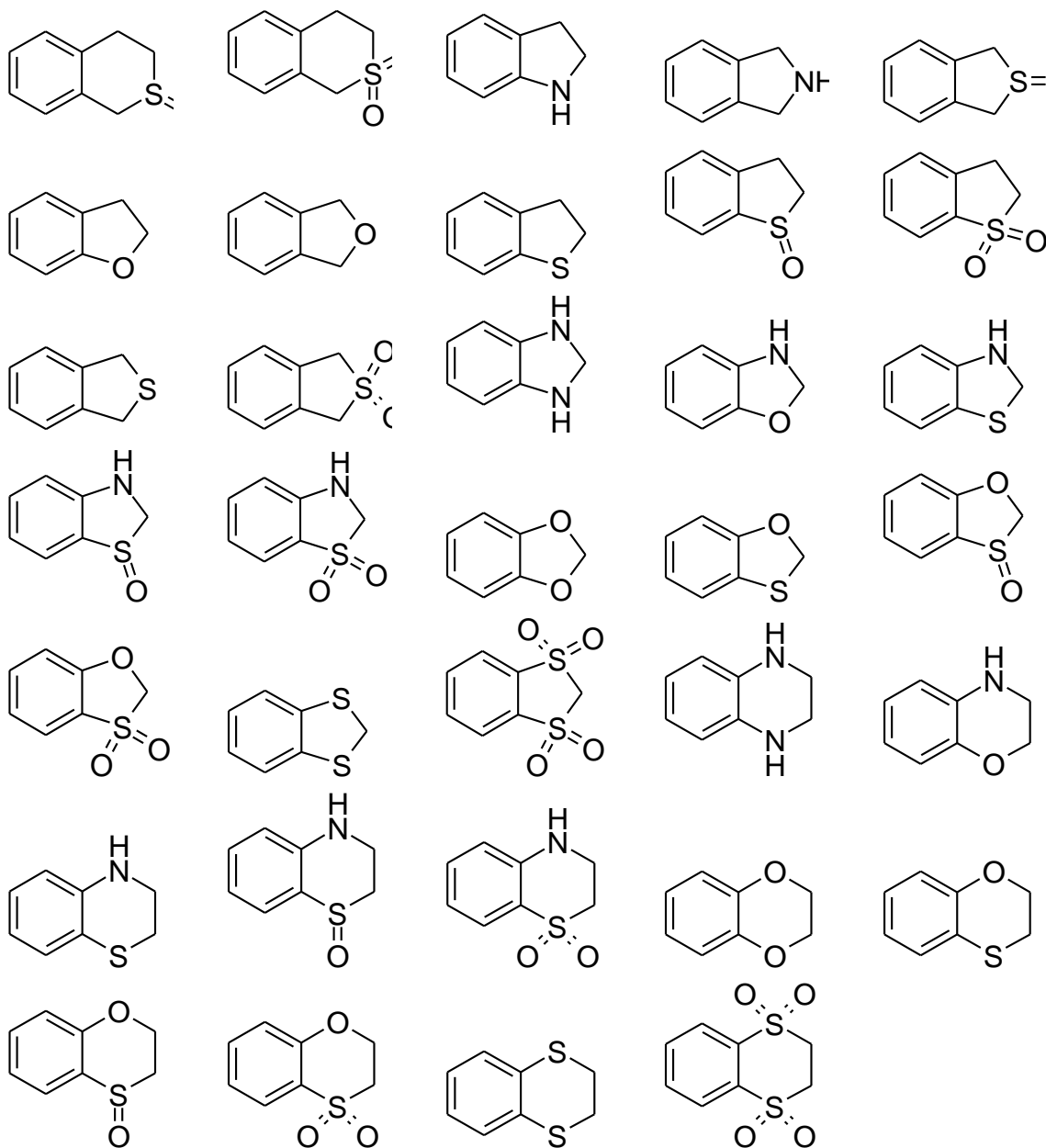
Прикладами гетероциклілу є тетрагідрофурил, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидиніл, піперазиніл, оксираніл, азиридиніл, азетидиніл, 1,4-діоксаніл, азебаніл, діазебаніл, морфолініл, тіоморфолініл, гомоморфолініл, гомопіперидиніл, гомопіперазиніл, гомотіоморфолініл, тіоморфолініл-S-оксид, тіоморфолініл-S,S-діоксид, 1,3-діоксоланіл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, [1,4]-оксазебаніл, тетрагідротієніл, гомотіоморфолініл-S,S-діоксид, оксазолідиноніл, дигідропіразоліл, дигідропіролін, дигідропіразиніл, дигідропіридиніл, дигідро-піримідиніл, дигідрофурил, дигідропіраніл, тетрагідротієніл-S-оксид, тетрагідротієніл-S,S-діоксид, гомотіоморфолініл-S-оксид, 2,3-дигідрозет, 2H-піролін, 4H-піраніл, 1,4-дигідропіридиніл, 8-азабіцикло[3,2,1]октил, 8-азабіцикло[5,1,0]октил, 2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гептил, 8-окса-3-азабіцикло[3,2,1]октил, 3,8-діаза-біцикло[3,2,1]октил, 2,5-діаза-біцикло-[2,2,1]гептил, 1-аза-біцикло[2,2,2]октил, 3,8-діаза-біцикло[3,2,1]октил, 3,9-діаза-біцикло[4,2,1]ноніл, 2,6-діаза-біцикло[3,2,2]ноніл, 1,4-діокса-спіро[4,5]децил, 1-окса-3,8-діаза-спіро[4,5]децил, 2,6-діаза-спіро[3,3]гептил, 2,7-діаза-спіро[4,4]ноніл, 2,6-діаза-спіро[3,4]октил, 3,9-діаза-спіро[5,5]ундецил, 2,8-діаза-спіро[4,5]децил та ін.

Додатковими прикладами є структури, проілюстровані нижче, які можуть бути приєднані за допомогою кожного атома, що несе водень (замінюючи на водень):





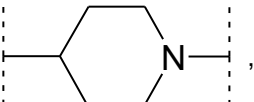


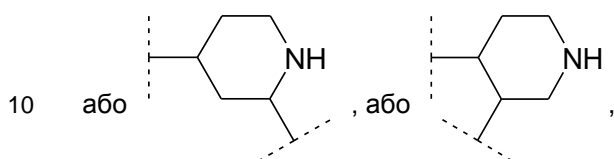


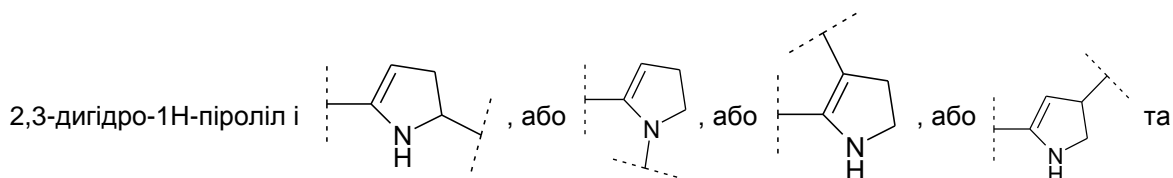
Наведене вище визначення гетероциклілу також застосовується, якщо гетероцикліл є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у гетероцикліламіно або гетероциклілокси.

5 Якщо вільна валентність гетероциклілу є насиченою, то згодом отримують гетероциклічну групу.

Термін гетероциклілен також є похідним з раніше визначеного гетероциклілу. Гетероциклілен, на відміну від гетероциклілу, є двовалентним і для нього необхідно два партнери для зв'язування. Формально, другу валентність отримують шляхом видалення атома

водню з гетероциклілу. Відповідними групами є, наприклад, піперидиніл і ,





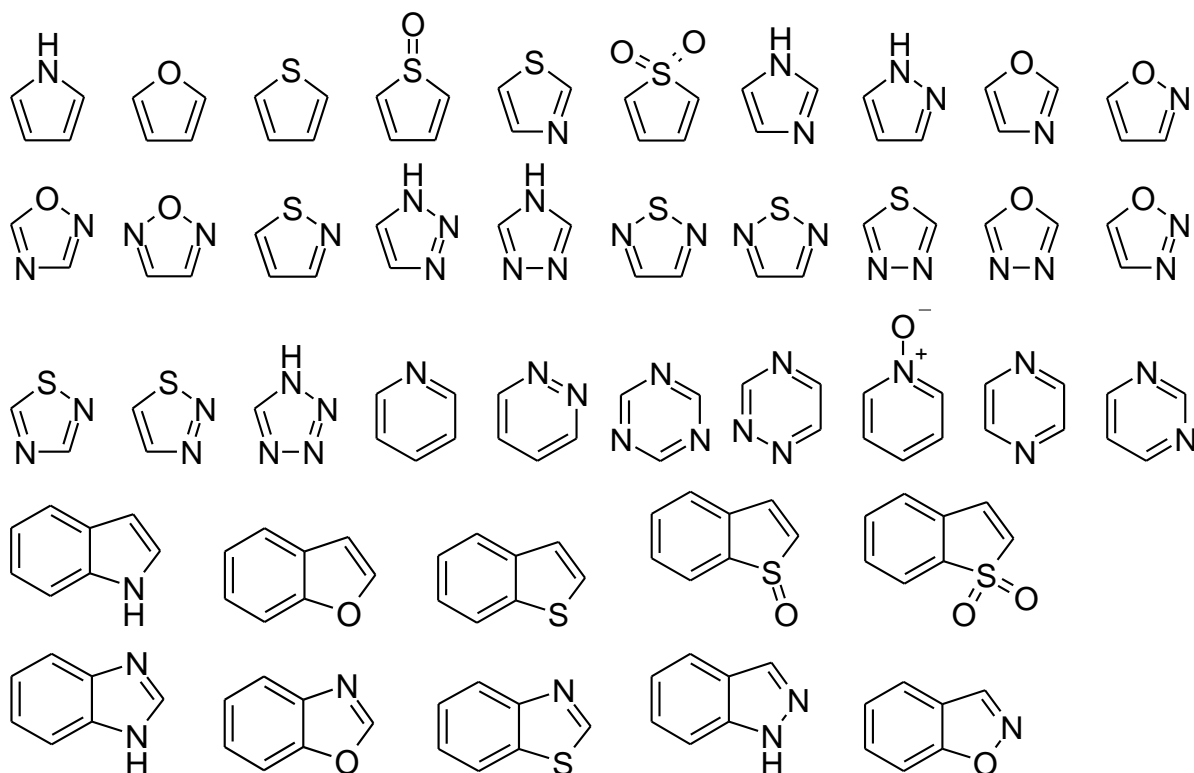
ін.

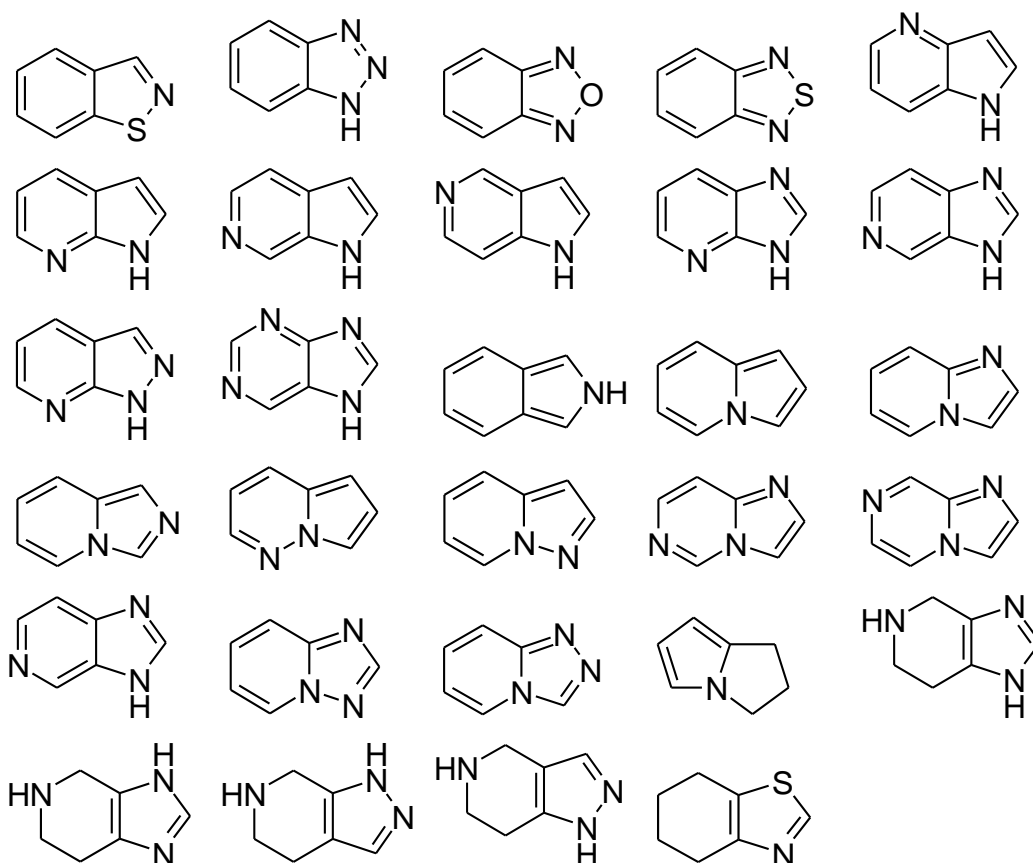
Наведене вище визначення гетероциклілену також застосовується, якщо гетероциклілен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у HO-гетероцикліленаміно або H<sub>2</sub>N-гетероцикліленокси.

Гетероарил означає моноциклічні гетероароматичні кільця або поліциклічні кільця з щонайменше одним гетероароматичним кільцем, яке, у порівнянні з відповідним арилом або циклоалкілом (циклоалкенілом), містить, замість одного або декількох атомів вуглецю, один або декілька ідентичних або різних гетероатомів, вибраних незалежно один від одного з азоту, сірки і кисню, де отримана група має бути хімічно стабільною. Попередньою умовою для присутності гетероарилу є гетероатом і гетероароматична система. Якщо гетероарил підлягає заміщенню, то такі заміщення можуть здійснюватися незалежно один від одного, у формі моно- або полізаміщення в кожному випадку, на всіх атомах вуглецю і/або азоту, що несуть водень. Гетероарил сам може бути зв'язаний як замісник з молекулою за допомогою кожного придатного положення кільцевої системи, як вуглецю, так і азоту.

Прикладами гетероарилу є фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піримідил, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, піридил-N-оксид, піроліл-N-оксид, піримідиніл-N-оксид, пиридазиніл-N-оксид, піразиніл-N-оксид, імідазоліл-N-оксид, ізоксазоліл-N-оксид, оксазоліл-N-оксид, тіазоліл-N-оксид, оксадіазоліл-N-оксид, тіадіазоліл-N-оксид, триазоліл-N-оксид, тетразоліл-N-оксид, індоліл, ізоіндоліл, бензофурил, бензотієніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, ізохінолініл, хінолініл, хіноксалініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, бензотриазиніл, індолизиніл, оксазолопіридил, імідазопіридил, нафтиридиніл, бензоксазоліл, піридопіридил, пуриніл, птеридиніл, бензотіазоліл, імідазопіридил, імідазотіазоліл, хінолініл-N-оксид, індоліл-N-оксид, ізохіноліл-N-оксид, хіназолініл-N-оксид, хіноксалініл-N-оксид, фталазиніл-N-оксид, індолизиніл-N-оксид, індазоліл-N-оксид, бензотіазоліл-N-оксид, бензімідазоліл-N-оксид та ін.

Додатковими прикладами є структури, проілюстровані нижче, які можуть бути приєднані за допомогою кожного атома, що несе водень (обмінюючи на водень):

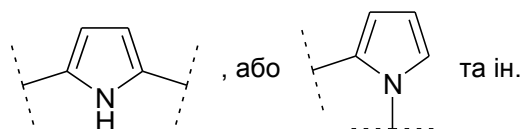
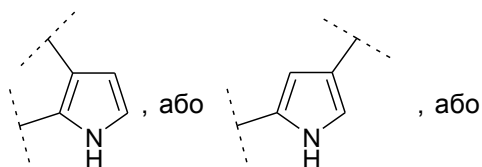




Наведене вище визначення гетероарилу також використовується, коли гетероарил є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у гетероариламіно або гетероарилокси.

- Якщо вільна валентність гетероарилу є насиченою, то отримують гетероароматичну групу.
- 5 Отже, термін гетероарилен може бути похідним від раніше визначеного гетероарилу. Гетероарилен, на відміну від гетероарилу, є двовалентним і для нього необхідно двох партнерів для зв'язування. Формально, другу валентність отримують шляхом видалення атома водню з

гетероарилу. Відповідними групи є, наприклад, піроліл і



- 10 Наведене вище визначення гетероарилену також використовується, коли гетероарилен є частиною іншої групи, такої як, наприклад, у HO-гетероариленаміно або H<sub>2</sub>N-гетероариленокси.

Двовалентні групи, вказані вище (алкілен, алкенілен, алкінілен та ін.), також можуть бути частиною складних груп (наприклад, H<sub>2</sub>N-C<sub>1-4</sub>алкілен- або HO-C<sub>1-4</sub>алкілен-). У цьому випадку одна з валентностей є насиченою за допомогою приєднаної групи (в даному випадку: -NH<sub>2</sub>, -OH)

15 таким чином, що складною групою цього типу, описаною таким чином, є тільки моновалентний замісник повністю.

Під заміщеним мають на увазі, що атом водню, який зв'язаний безпосередньо з даним атомом, замінений іншим атомом або іншою групою атомів (замісником). Залежно від початкових умов (кількість атомів водню) на одному атомі може мати місце моно- або

20 полізаміщення. Заміщення конкретним замісником можливо тільки в тому випадку, якщо допустимі валентності замісника і атома, який підлягає заміщенню, відповідають один одному і заміщення приводить до стабільної сполуки (тобто до сполуки, яка самовільно не перетворюється, наприклад, шляхом перегрупування, циклізації або елімінації).

Двовалентні замісники, такі як  $=S$ ,  $=NR$ ,  $=NOR$ ,  $=NNRR$ ,  $=NN(R)C(O)NRR=N_2$  або інші, можуть бути замісниками тільки на атомах вуглецю, де двовалентний замісник  $=O$  також може бути замісником на сірці. В цілому, заміщення може здійснюватися за допомогою двовалентного замісника тільки на кільцевих системах і для цього потрібне витіснення двох гемінальних атомів водню, тобто атомів водню, які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, який насичений перед заміщенням. Отже, заміщення за допомогою двовалентного замісника можливо тільки на групі  $-CH_2-$  або атомах сірки кільцевої системи.

Сtereохімія/сольвати/гідрати. Якщо не вказано інше, структурна формула, представлена в описі або у формулі винаходу або хімічна назва відноситься до відповідної хімічної сполуки як такої, але також охоплює таутомери, стереоізомери, оптичні і геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, E/Z ізомери та ін.), рацемати, суміші окремих енантіомерів у будь-якій бажаній комбінації, суміші діастереомерів, суміші форм, вказаних у даному документі нижче (якщо такі форми існують), а також солям, особливо їхнім фармацевтично прийнятним солям. Сполуки і солі згідно з винаходом можуть бути присутніми в сольватованій формі (наприклад, з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як, наприклад, вода, етанол та ін.) або в несольватованій формі. В цілому, для цілей даної заявки сольватовані форми, наприклад, гідрати, розглядаються нарівні з несольватованими формами.

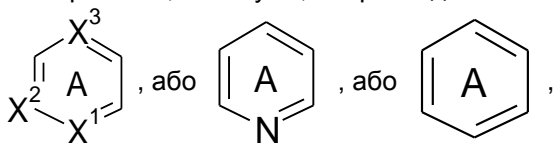
Солі. Термін "фармацевтично прийнятний" використовується в даному документі для позначення сполук, матеріалів, композицій і/або препаратів, які придатні, згідно з загальноприйнятою встановленою медичною думкою, для застосування відносно тканини людини і/або тварини і не мають або не викликають якої-небудь надмірної токсичності, роздратування або імунної відповіді або приводять до інших проблем або ускладнень, тобто відповідають, у цілому, прийнятному співвідношенню користь/ризик.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих хімічних сполук, в яких початкова сполука модифікована шляхом додавання кислоти або основи. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають (але не обмежуючись тільки ними) солі мінеральних або органічних кислот по відношенню до основних функціональних груп, таких як, наприклад, аміни, солі лужних металів або органічні солі кислотних функціональних груп, таких як, наприклад, карбонові кислоти та ін. Ці солі включають, зокрема, етаннат, аскорбат, бензенсульфонат, бензоат, безилат, бікарбонат, бітартрат, бромід/гідробромід, Са-едетат/едетат, камсилат, карбонат, хлорид/гідрохлорид, цитрат, едисульфат, естандисульфат, естолат, есилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколят, гліколіларсінат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідроксималеат, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобінат, малат, малеат, манделат, метансульфонат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, оксалат, памоат, пантотенат, фенілетаноат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, пропаноат, саліцилат, стеарат, субетаноат, сукцинат, сульфамід, сульфат, танат, тартрат, теоклат, толуенсульфонат, триетіодид, амоній, бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін і прокаїн. Інші фармацевтично прийнятні солі можуть утворюватися з катіонами металів, такими як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк та ін. (див. також Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можуть бути отримані, починаючи з вихідної сполуки, яка несе основну або кислотну функціональну групу, за допомогою загальноприйнятих хімічних методів. У цілому, ці солі можуть бути синтезовані шляхом приведення в контакт форми вільної кислоти або основи цих сполук з достатньою кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, такому як, наприклад, ефір, етилетаноат, етанол, ізопропанол, ацетонітрил (або їхні суміші).

Солі кислот, що відрізняються від вказаних вище, які є придатними, наприклад, для очищення або виділення сполук з реакційної суміші (наприклад, трифлуорацетати), також складають частину винаходу.

У зображенні, такому як, наприклад

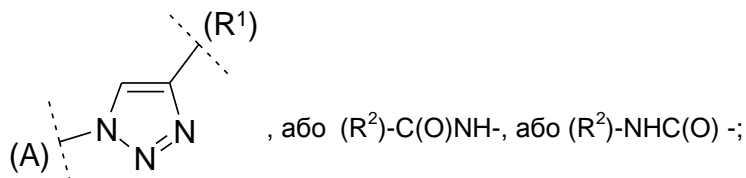


літера A має функцію позначення кільця для полегшення, наприклад, вказівки приєднання даного кільця до інших кілець.

Для двовалентних груп, в яких надзвичайно важливо визначити, які суміжні групи вони зв'язують і з якою валентністю, відповідні зв'язуючі партнери вказані в дужках, при необхідності



для пояснення, як у подальших зображеннях:



Групи або замісники часто вибирають з числа альтернативних груп /замісників з відповідним позначенням групи (наприклад,  $R^a$ ,  $R^b$  і ін). Якщо така група використовується неодноразово для визначення сполуки згідно з винаходом у різних частинах молекул, то завжди необхідно пам'ятати, що різні використання розглядаються як повністю незалежні одне від одного.

Під терапевтично ефективною кількістю для цілей даного винаходу розуміють кількість речовини, яка здатна усувати симптоми захворювання або запобігати або полегшувати ці симптоми, або що продовжує виживання пацієнта, що лікується.

Перелік скорочень

ACN, CH <sub>3</sub> CN	ацетонітрил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
DXM	дихлорметан
DIPEA	діізопропілетиламін
DMAP	диметил-піридин-4-іл-амін
ДМФА	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EDTA	етилендіамінтетраоцтова кислота
EtOAc або EA	етилетаноат
FCS	фетальна теляча сироватка
г	година(и)
HATU	N-[(диметиламіно)-(1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-іл)-метиле́н]-N-метилметан-аміний гексафлуорфосфат N-оксид
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
KOAc	етаноат калію
LiHMDS	гексаметилдисилазид літію
М	молярний
хв.	хвилина(и)
мл	мілілітр
МС	мас-спектрометрія
н	нормальний
ЯМР	Спектроскопія ядерного магнітного резонансу
PE	петролейний ефір
PPh <sub>3</sub>	трифенілфосфін
DIBAL	діізобутилалюміній гідрид
Оф	обернена фаза
об/хв.	обертів на хвилину
КТ або кт	кімнатна температура
STAB	триацетоксиборгідрид натрію
TBME	трет-бутилметиловий етер
TEA	триетиламін
трет	третинний
ТФО	трифлуороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
tu	час утримування [хв.]
TRIS	трис(гідроксиметил)амінометан
мас. %	масовий відсоток
нас.	насичений
Ar	ароматичний

Інші характерні особливості і переваги даного винаходу будуть зрозумілими з подальших

докладніших Прикладів, в яких для прикладу ілюструються принципи винаходу без обмеження його об'єму.

#### Загальне

5 Якщо не вказано інше, то всі реакції здійснюють у комерційно доступному приладі, використовуючи методи, які зазвичай використовуються в хімічних лабораторіях. Вихідні матеріали, які чутливі до повітря і/або вологи, зберігають під захисним газом і відповідні реакції і маніпуляції з ними здійснюють під захисним газом (азотом або аргонном).

10 Сполуки називають згідно з правилами Бельштейна, використовуючи програмне забезпечення Autonom (Beilstein). Якщо сполука представлена за допомогою структурної формули, так і її номенклатури, то у разі конфлікту вирішальною є структурна формула.

#### Хроматографія

Тонкошарову хроматографію здійснювали на готових ТСХ-пластинах силікагелю 60 на склі (з індикатором флуоресценції F-254), отриманих від Merck.

15 Препаративну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) сполук прикладів згідно з винаходом здійснювали на колонках, виготовлених Waters (назви: Sunfire C18 OBD, 10 мкм, 30 x 100 мм № за каталогом 186003971; X-Bridge C18 OBD, 10 мкм, 30 x 100 мм № за каталогом 186003930). Сполуки елюювали, використовуючи різні градієнти H<sub>2</sub>O/ACN, де 0,2 % HCOOH додавали до води (кислотні умови). Для хроматографії в лужних умовах, воду підлговували згідно з такою рецептурою: 5 мл розчину гідрокарбонату амонію (158 грам до 1 л H<sub>2</sub>O) і 2 мл 32  
20 % аміаку (водн) доводили до 1 л за допомогою H<sub>2</sub>O.

Аналітичні ВЕРХ (моніторинг за протіканням реакції) проміжних сполук здійснювали на колонках, виготовлених Waters і Phenomenex. Аналітична апаратура в кожному випадку також була забезпечена мас-детектором.

#### ВЕРХ мас-спектроскопія /УФ спектроскопія

25 Час утримування /МС-ESI<sup>+</sup> для характеристики сполук з прикладів згідно з винаходом отримували, використовуючи прилад ВЕРХ-МС (високоефективна рідинна хроматографія з мас-детектором), виготовлений Agilent. Сполуки, які елюювалися на ін'єкційному піку, давали час утримування t<sub>ут.</sub> = 0.

#### Методи препаративної ВЕРХ преп. ВЕРХ1

ВЕРХ: 333 і 334 Pumps  
Колонка: Waters X-Bridge C18 OBD, 10 мкм, 30 x 100 мм № за каталогом 186003930  
Розчинник: А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
Виявлення: УФ/від-155  
Потік: 50 мл/хв  
Градiєнт: 0,00 - 1,50 хв.: 1,5 % В  
1,50 - 7,50 хв.: змінний  
7,50 - 9,00 хв.: 100 % В

#### преп. ВЕРХ2

ВЕРХ: 333 і 334 Pumps  
Колонка: Waters Sunfire C18 OBD, 10 мкм, 30 x 100 мм № за каталогом 186003971  
Розчинник: А: H<sub>2</sub>O + 0,2 % HCOOH; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ) + 0,2 % HCOOH  
Виявлення: УФ/від-155  
Потік: 50 мл/хв  
Градiєнт: 0,00 - 1,50 хв.: 1,5 % В  
1,50 - 7,50 хв.: змінний  
7,50 - 9,00 хв.: 100 % В

30

Методи аналітичної ВЕРХ  
LCMSBAS1

ВЕРХ: Agilent 1100 Series  
 МС: Agilent LC/MSD SL  
 Колонка: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 мкм, 2 x 20 мм  
 № за каталогом 00M-4439-B0-CE  
 Розчинник: А: 5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/20 мМ NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
 Виявлення: МС: Позитивний і негативний режим  
 Діапазон масових чисел: 120 - 900 m/z  
 Потік: 1,00 мл/хв  
 Температура колонки: 40 °C  
 Градієнт: 0,00 - 2,50 хв.: 5 % → 95 % В  
 2,50 - 2,80 хв.: 95 % В  
 2,81 - 3,10 хв.: 95 % → 5 % В

FECB5  
 ВЕРХ: Agilent 1100/1200 Series  
 МС: Agilent LC/MSD SL  
 Колонка: Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 2,1 x 50 мм  
 Розчинник: А: 5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/19 мМ NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
 Виявлення: МС: Позитивний і негативний режим  
 Діапазон масових чисел: 105 - 1200 m/z  
 Потік: 1,20 мл/хв  
 Температура колонки: 35 °C  
 Градієнт: 0,00 - 1,25 хв.: 5 % → 95 % В  
 1,25 - 2,00 хв.: 95 % В  
 2,00 - 2,01 хв.: 95 % → 5 % В

FECBM3ESI  
 ВЕРХ: Agilent 1100/1200 Series  
 МС: Agilent LC/MSD SL  
 Колонка: Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 2,1 x 50 мм  
 Розчинник: А: 5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/19 мМ NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
 Виявлення: МС: Багаторежимна ESI Позитивний і негативний режим  
 Діапазон масових чисел: 105 - 1200 m/z  
 Потік: 1,20 мл/хв  
 Температура колонки: 35 °C  
 Градієнт: 0,00 - 1,25 хв.: 5 % → 100 % В  
 1,25 - 2,00 хв.: 100 % В  
 2,00 - 2,01 хв.: 100 % → 5 % В

VAB  
 ВЕРХ: Agilent 1100/1200 Series  
 МС: Agilent LC/MSD SL  
 Колонка: Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 мкм, 2,1 x 30 мм ХР  
 Розчинник: А: 5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/19 мМ NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
 Виявлення: МС: Позитивний і негативний режим  
 Діапазон масових чисел: 100 - 1200 m/z  
 Потік: 1,40 мл/хв  
 Температура колонки: 45 °C  
 Градієнт: 0,00 - 1,00 хв.: 5 % → 100 % В  
 1,00 - 1,37 хв.: 100 % В  
 1,37 - 1,40 хв.: 100 % → 5 % В

FA-8  
 ВЕРХ-МС: Waters - Alliance 2996  
 Колонка: Symmetryshield C18, 5 мкм, 4,6 x 250 мм  
 Розчинник: А: H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФО;  
 В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
 Виявлення: МС: Позитивний і негативний режим  
 Діапазон масових чисел: 100 - 1200 m/z

Потік: 1,00 мл/хв  
 Температура колонки: 25 °C  
 Градієнт: 2,00 - 8,00 хв.: 20 % → 80 % B  
 8,00 - 19,00 хв.: 80 % B  
 19,00 - 20,00 хв.: 80% → 20 % B

FSUN2  
 ВЕРХ: Agilent 1100/1200 Series  
 МС: Agilent LC/MSD SL  
 Колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм, 2,1 x 50 мм  
 Розчинник: А: H<sub>2</sub>O + 0,2% мурашина кислота; В: Ацетонітрил (якість ВЕРХ)  
 Виявлення: МС: Позитивний і негативний режим  
 Діапазон масових чисел: 105 - 1200 m/z  
 Потік: 1,20 мл/хв  
 Температура колонки: 35 °C  
 Градієнт: 0,0 хв.: 5 % B  
 0,0 - 1,50 хв.: 5 % → 95 % B  
 1,50 - 2,00 хв.: 95 % B  
 2,00 - 2,01 хв.: 95 % → 5 % B

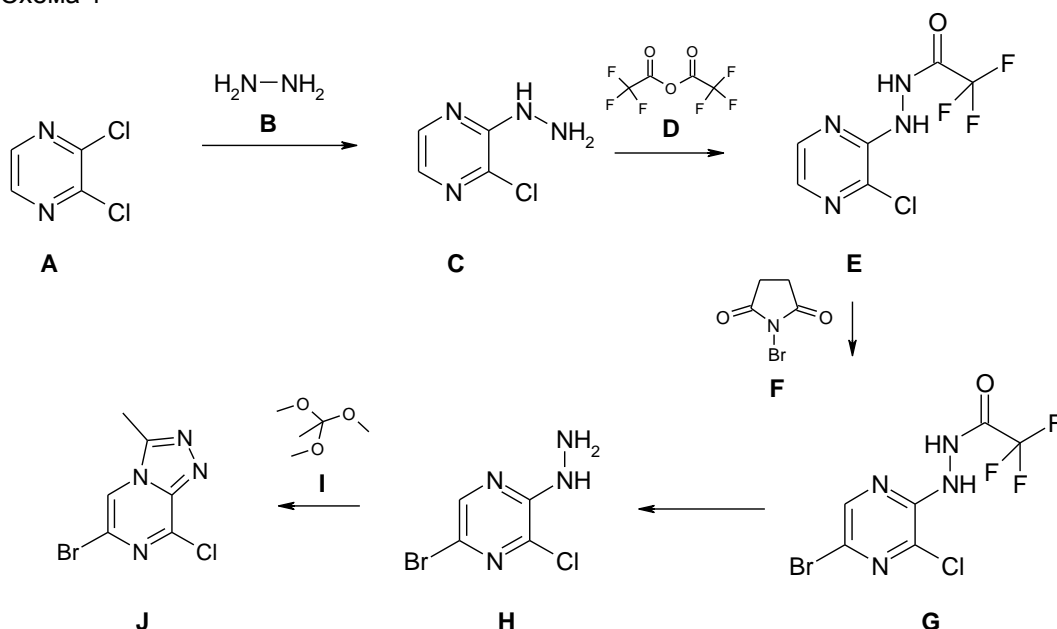
Одержання сполук згідно з винаходом

Сполуки згідно з винаходом отримують за допомогою методів синтезу, описаних у даному документі нижче, в яких замісники загальної формули мають значення, вказані в даному документі вище. Ці методи представлені як ілюстрація винаходу, без обмеження його об'єктів і об'єму заявлених сполук цими прикладами. Якщо одержання вихідних сполук не описане, то вони є комерційно доступними або можуть бути отримані аналогічно відомим сполукам або методами описаними в даному документі. Речовини, описані в літературі, одержують згідно з опублікованими методами синтезу.

Якщо не вказано інше, замісники R1-R3 подальших схем реакцій мають значення, вказані в описі і в формулі винаходу.

Синтез ключового проміжного сполуки J з вихідної сполуки А проілюстрований на схемі 1.

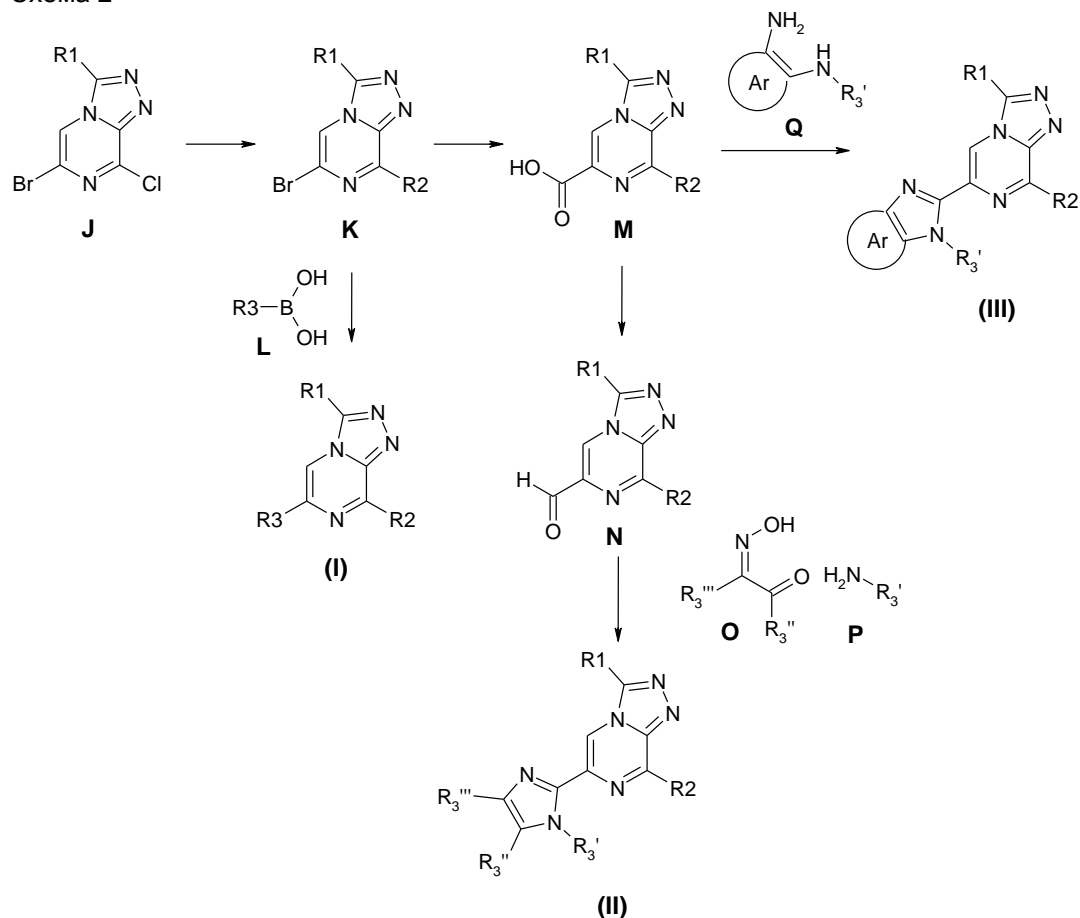
Схема 1



Використовуючи як вихідний матеріал А, реакцію нуклеофільного ароматичного заміщення можна використовувати для введення гідазину В, що приводить до С. Сполуку G можна синтезувати, використовуючи реакцію амідування з D з подальшим бромуванням F. Після відщеплення аміду і замикання кільця за допомогою похідного ортоестеру I може бути отримана ключова проміжна сполука J.

Синтез сполук формули I - III з ключової проміжної сполуки J проілюстрований на схемі 2.

Схема 2



Залишок R<sub>2</sub> може бути введений за допомогою реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, використовуючи відповідний амін, спирт, тіол або вуглецевмісний нуклеофіл (наприклад, діетилмалонат), з одержанням проміжної сполуки K.

Кінцеві сполуки I синтезували, використовуючи як вихідну проміжну сполуку K і застосовуючи реакцію Сузукі з боровими кислотами L.

Проміжну сполуку M, яку синтезували з K, використовуючи реакцію карбонілювання, що каталізується паладієм, є ключовою проміжною сполукою для кінцевих сполук II і III.

Проміжну сполуку M конденсували з ароматичними/гетероароматичними діамінами Q, отримуючи кінцеві сполуки III.

Відновлення кислоти M і повторне окислення відповідного спирту приводить до проміжної сполуки N, яку конденсували з оксимом O і аміном P, отримуючи кінцеві сполуки II.

Одержання проміжної сполуки J-1

6-Бром-8-хлор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піразин J-1

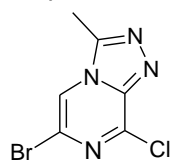
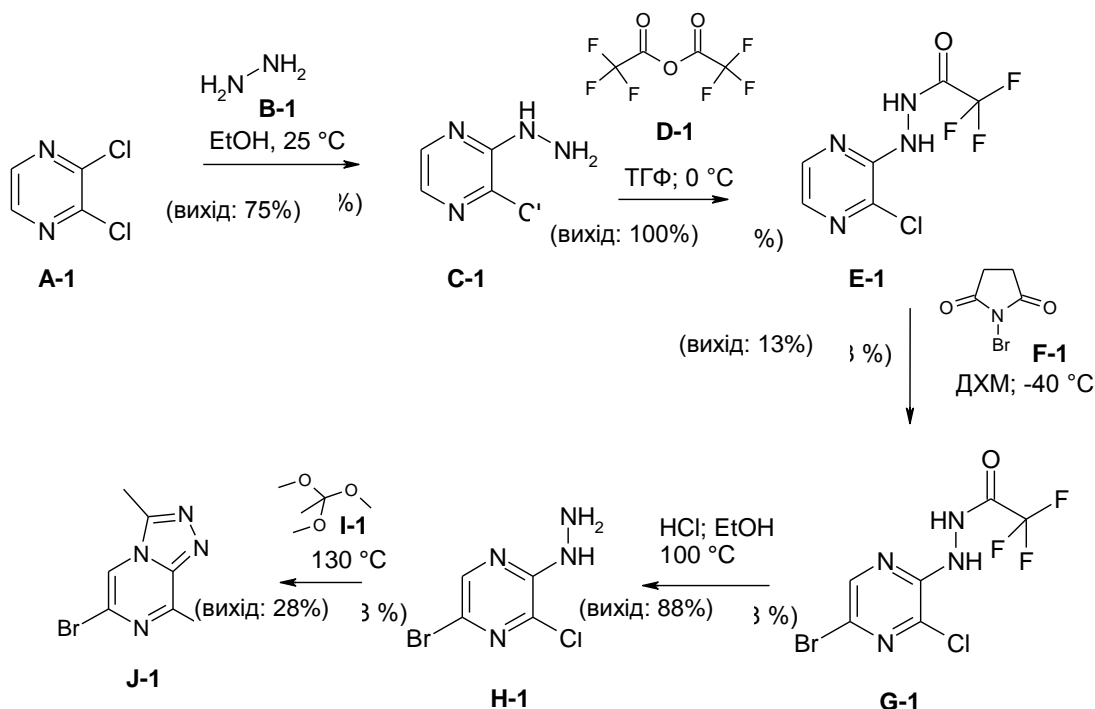
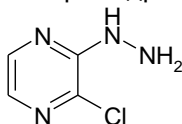


Схема реакції:



2-хлор-3-гідразинілпіразин C-1



5

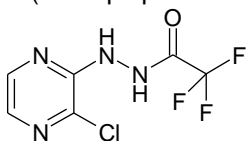
2,3-Дихлорпіразин A-1 (15 г; 100,68 ммоль) і гідрат гідрозину 65 % (15,509 мл; 201,37 ммоль) розчиняли в 45 мл етанолу і перемішували протягом 1 години при 80 °С. При охолодженні утворювався осад. Його суспендували з невеликою кількістю води і фільтрували. Промивали водою і після цього висушували, отримуючи продукт.

10

Вихід: 93% (13,6 г; 94,07 ммоль)

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 145/147$ ;  $t_{\text{yT}} = 0,34$  хв.; метод FCB5

N'-(3-хлорпіразин-2-іл)-2,2,2-трифлуорацетогідрозид E-1



15

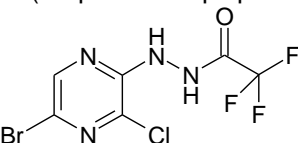
2-Хлор-3-гідразинілпіразин C-1 (15,6 г; 108 ммоль) суспендували в (300 мл) ТГФ і охолоджували на бані з льодом до -5 °С. Трифлуороцетовий ангідрид (17 мл; 118 ммоль) також розчиняли в 300 мл ТГФ і додавали краплями до першого розчину. Через 1 годину більшу частину ТГФ упарювали, після цього додавали невелику кількість води і суміш екстрагували ДХМ. Органічну фазу висушували над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали досуха.

20

Вихід: 100 %

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 241/243$ ;  $t_{\text{yT}} = 1,31$  хв.; метод FSUN2

N'-(5-бром-3-хлорпіразин-2-іл)-2,2,2-трифлуорацетогідрозид G-1



25

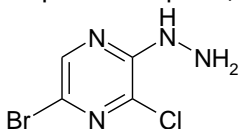
N'-(3-хлорпіразин-2-іл)-2,2,2-трифлуорацетогідрозид E-1 (19,5 г; 81,1 ммоль) розчиняли в 300 мл безводного ДХМ і охолоджували до -40 °С. Після цього додавали NBS (18,8 г; 105

ммоль) і перемішували протягом 1 години. Розчин розводили водою і екстрагували ДХМ. Потім органічну фазу очищали за допомогою флеш-хроматографії: cHex/(EtOAc/CH<sub>3</sub>COOH= 9/1)= 80% / 20% до 70% / 30% з 10 об'ємами колонки.

Вихід: 11% (2,83 г; 8,859 ммоль)

5 ВЕРХ-МС: (M-H)<sup>-</sup> = 317/319/321; t<sub>yT</sub> = 1,79 хв.; спосіб FSUN2

5-бром-3-хлор-2-гідразинілпіразин Н-1

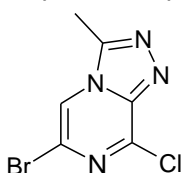


10 N'-(5-бром-3-хлорпіразин-2-іл)-2,2,2-трифлуорацетогідрозид G-1 (1,59 г; 4,97 ммоль) розчиняли в 30 мл EtOH і обробляли 3 мл конц. HCl. Суміш перемішували протягом 2 годин при 100 °С. Реакційну суміш охолоджували, розводили водою і потім рН доводили до 8 за допомогою насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагували EtOAc, органічний шар висушували над MgSO<sub>4</sub> і упарювали досуха.

Вихід: 71 % (945 мг; 3,51 ммоль)

15 ВЕРХ-МС: (M-H)<sup>-</sup> = 221/223/225; t<sub>yT</sub> = 1,32 хв.; спосіб FECB5

6-бром-8-хлор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин J-1



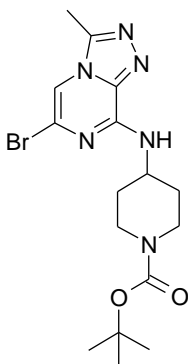
20 5-бром-3-хлор-2-гідразинілпіразин Н-1 (945 мг; 3,51 ммоль) розчиняли в 12 мл триметилортоетаноату і нагрівали до 130 °С протягом 1 години. Розчин розводили водою і екстрагували EtOAc. Потім органічну фазу очищали за допомогою флеш-хроматографії: cHex/EtOAc = 70% / 30% до 55% / 45% з 10 об'ємами колонки.

Вихід: 71% (824 мг; 3,33 ммоль)

25 ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 247/249/251; t<sub>yT</sub> = 1,23 хв.; спосіб FECB5

Одержання проміжної сполуки К-1

трет-бутил 4-((6-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат



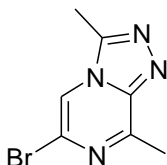
30 6-бром-8-хлор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин J-1 (3,24 г; 13,1 ммоль), 4-аміно-1-вос-піперидин (5,24 г; 26,2 ммоль) і основу Хюніга (2,44 мл; 14,4 ммоль) розчиняли в 30 мл ТГФ і перемішували протягом 16 годин при 25 °С. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO<sub>4</sub> і упарювали досуха.

35 Вихід: 98 % (6,60 г; 12,8 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 411/413; t<sub>yT</sub> = 0,88 хв.; спосіб VAB

Одержання проміжної сполуки К-3

6-бром-3,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин К-3



Карбонат цезію (7,25 г; 22,3 ммоль) суспендували в 5 мл NMP. До цієї суспензії додавали ди-трет-бутилмалонат (4,80 г; 22,3 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при 25 °С. На завершення додавали 6-бром-8-хлор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин J-1 (1,00 г; 4,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при 25 °С. Реакційну суміш обробляли за допомогою водної 1 н HCl, до тих пір, доки значення рН було нижче 5, і після цього екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO<sub>4</sub> і упарювали досуха. Неочищену проміжну сполуку очищали, використовуючи хроматографію з оберненою фазою (метод преп. ВЕРХ2). Проміжну сполуку розчиняли в 5 мл ДХМ і 5 мл ТФО і перемішували протягом 16 години при 40 °С. Реакційну суміш упарювали і неочищений продукт очищали, використовуючи хроматографію з оберненою фазою (метод преп. ВЕРХ2).

Вихід: 15 % (138 мг; 0,61 ммоль)

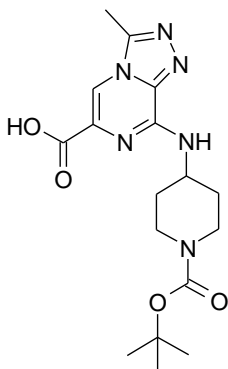
ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 227/229; t<sub>yr.</sub> = 0,47 хв.; спосіб VAB

Згідно з процедурами К-1 і К-3 синтезували проміжні сполуки К-2.

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yr.</sub> ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
К-2		M+H=242/244; t <sub>yr.</sub> = 0,59	VAB
К-3		M+H=227/229; t <sub>yr.</sub> = 0,47	VAB
К-4		M+H=256/258; t <sub>yr.</sub> = 0,64	VAB
К-5		M+H=270/272; t <sub>yr.</sub> = 0,69	VAB
К-6		M+H=298/300;	VAB



Одержання проміжної сполуки М-1  
8-({1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-6-карбонова кислота М-1



5

трет-бутил 4-((6-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат К-1 (1,85 г; 3,59 ммоль), адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) і дихлорметану (310 мг, 0,38 ммоль) і триетиламін (910 мг; 8,99 ммоль) розчиняли в 10 мл метанолу і 10 мл NMP. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 70°C і тиску СО бар. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO<sub>4</sub> і упарювали досуха. Неочищений продукт очищали, використовуючи спосіб преп. ВЕРХ1. Цю проміжну сполуку розчиняли в 20 мл ТГФ і обробляли 10 мл 1 н водного розчину LiOH. Через 1 г. реакційну суміш розводили водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO<sub>4</sub> і упарювали досуха.

10

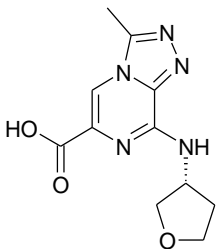
15

Вихід: 72 % (976 мг; 2,59 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M-H)<sup>-</sup> = 375; t<sub>уТ</sub> = 0,88 хв.; спосіб FCB5

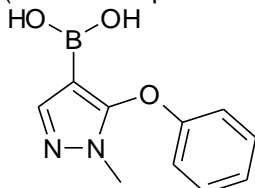
Згідно з процедурами М-1 синтезували проміжні сполуки М-2 і М-3.

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>уТ</sub> , ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
M-2		M+H=208; t <sub>уТ</sub> = 0,0	VAB
M-3		M+H=193; t <sub>уТ</sub> = 0,0	VAB
M-4		M+H=222; t <sub>уТ</sub> = 0,0	VAB
M-5		M+H=236; t <sub>уТ</sub> = 0,0	VAB

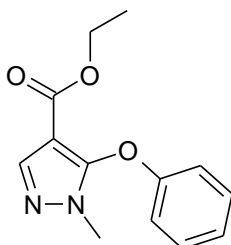
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
M-6		M+H=264; t <sub>yT</sub> = 0,0	VAB

Одержання проміжної сполуки L-1

(1-метил-5-фенокси-1H-піразол-4-іл)боронова кислота



5 Етиловий естер 1-метил-5-фенокси-1H-піразол-4-карбонової кислоти

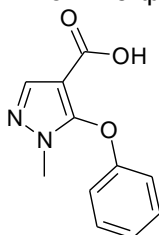


Фенол (30,3 г; 322 ммоль) розчиняли в DMA і додавали порціями K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88,9 г; 643 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім по краплях до реакційної суміші додавали етиловий естер 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (50,0 г; 215 ммоль) і нагрівали до 140 °C протягом 16 годин. Додавали 10 % розчин лимонної кислоти і екстрагували ДХМ. Органічний шар промивали за допомогою бікарбонату натрію і сольового розчину, після цього висушували і очищали колонковою хроматографією.

Вихід: 43 % (22,5 г; 91,37 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 247; t<sub>yT</sub> = 3,50 хв.; спосіб LCMS FA-8

15 1-Метил-5-фенокси-1H-піразол-4-карбонова кислота

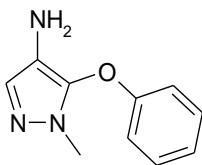


Етиловий естер 1-метил-5-фенокси-1H-піразол-4-карбонової кислоти (22,6 г; 91,4 ммоль) розчиняли в ТГФ/MeOH (1/1) і додавали LiOH у воді (7,67 г; 183 ммоль). Через 16 годин за температури навколишнього середовища реакційну суміш промивали EtOAc. Водний шар підкисляли за допомогою 1 N HCl і екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували і упарювали.

Вихід: 80 % (16,0 г; 73,3 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 219; t<sub>yT</sub> = 2,88 хв.; спосіб LCMS FA-8

1-Метил-5-фенокси-1H-піразол-4-іламін

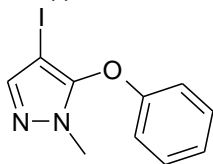


До перемішуваної суміші 1-метил-5-фенокси-1H-піразол-4-карбонової кислоти (16,0 г; 73,3 ммоль), t-BuOH (51,2 г; 691 ммоль) в 1,4-діоксані в атмосфері аргону додавали DIPEA (37,4 г; 290 ммоль) і дифенілфосфорилазид (41,6 г; 151 ммоль). Через 10 хвилин за температури навколишнього середовища її нагрівали до 110 °С і перемішували протягом 3 годин. Розчинник упарювали і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією. Цю сполуку розчиняли в ДХМ і обробляли 4 М HCl в 1,4-діоксані. Суміш перемішували протягом 2 днів за температури навколишнього середовища. Розчинник упарювали і залишок розчиняли у воді і промивали EtOAc. Водний шар підлугували водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc. Органічний шар висушували і концентрували досуха.

Вихід: 32 % (16,0 г; 73,3 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 190; t<sub>yT</sub> = 2,32 хв.; спосіб LCMS FA-8

4-Йод-1-метил-5-фенокси-1H-піразол

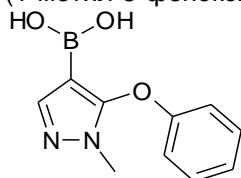


1-Метил-5-фенокси-1H-піразол-4-іламін (4,50 г; 23,8 ммоль) розчиняли в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і охолоджували до 0 °С. NaNO<sub>2</sub> (1,64 г; 23,8 ммоль) розчиняли у воді і додавали до реакційної суміші. Суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С, потім додавали KI (15,8 г; 95,1 ммоль), при цьому інтенсивно перемішували і нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Суміш обробляли водою і нейтралізували за допомогою насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували ДХМ, висушували і очищали колонковою хроматографією.

Вихід: 38 % (2,70 г; 8,99 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 301; t<sub>yT</sub> = 3,74 хв.; спосіб LCMS FA-8

(1-метил-5-фенокси-1H-піразол-4-іл)боронова кислота



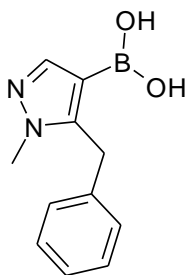
4-Йод-1-метил-5-фенокси-1H-піразол (862 мг; 2,75 ммоль) розчиняли в 15 мл додатково висушеного ТГФ і охолоджували до -78 °С. Після цього додавали n-BuLi (1,80 мл; 2,88 ммоль; 1,6 моль/л у гексані) і триізопропілборат (982,28 мг; 5,22 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою 1 мл води і очищали шляхом хроматографії з оберненою фазою в лужних умовах.

Вихід: 67 % (400 мг; 1,84 ммоль)

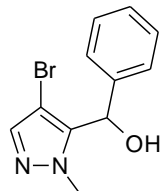
ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 219; t<sub>yT</sub> = 1,34 хв.; спосіб FCB5

Одержання проміжної сполуки L-2

(5-Бензил-1-метил-1H-піразол-4-іл)боронова кислота



(4-Бром-2-метил-2Н-піразол-3-іл)фенілметанол

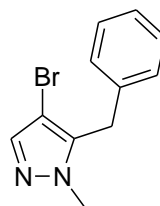


4-Бром-2-метил-2Н-піразол-3-карбальдегід (1,00 г; 5,29 ммоль) розчиняли в 5,0 мл безводного ТГФ і охолоджували до - 78 °С. Додавали хлорид фенілмагнію 2 моль/л (6,61 мл; 13,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Її нагрівали до 0 °С і гасили обережно водою, після цього екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднували, висушували над  $\text{MgSO}_4$  і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою в лужних умовах.

Вихід: 82 % (1,16 г; 4,35 ммоль)

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 267$ ;  $t_{\text{yT}} = 1,59$  хв.; спосіб FECBM3ESI

5-Бензил-4-бром-1-метил-1Н-піразол

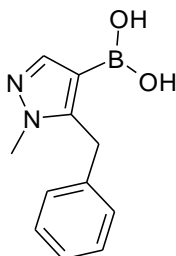


(4-Бром-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-феніл-метанол (0,50 г; 1,87 ммоль) обробляли 3,0 мл ТФО і триетилсиланом (1,49 мл; 9,36 ммоль) і нагрівали до 50 °С протягом 16 годин. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою в кислотних умовах.

Вихід: 56 % (0,26 г; 1,06 ммоль)

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 251/253$ ;  $t_{\text{yT}} = 1,71$  хв.; спосіб FECBM3ESI

(5-Бензил-1-метил-1Н-піразол-4-іл)боронова кислота



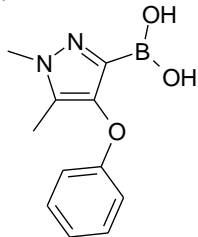
5-Бензил-4-бром-1-метил-1Н-піразол (0,27 г; 1,06 ммоль) розчиняли в 5,0 мл безводного ТГФ і охолоджували до - 78 °С. Після цього додавали триізопропілборат (0,46 мл; 2,01 ммоль) і  $n\text{-BuLi}$ ; 1,6 моль/л у гексані; (0,69 мл; 1,11 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години, при цьому утворювався бажаний продукт. Його нагрівали до 25 °С і гасили водою. Суміш очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою, використовуючи лужні умови.

Вихід: 39 % (0,08 г; 0,41 ммоль)

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 217$ ;  $t_{\text{yT}} = 1,41$  хв.; спосіб FECBM3ESI

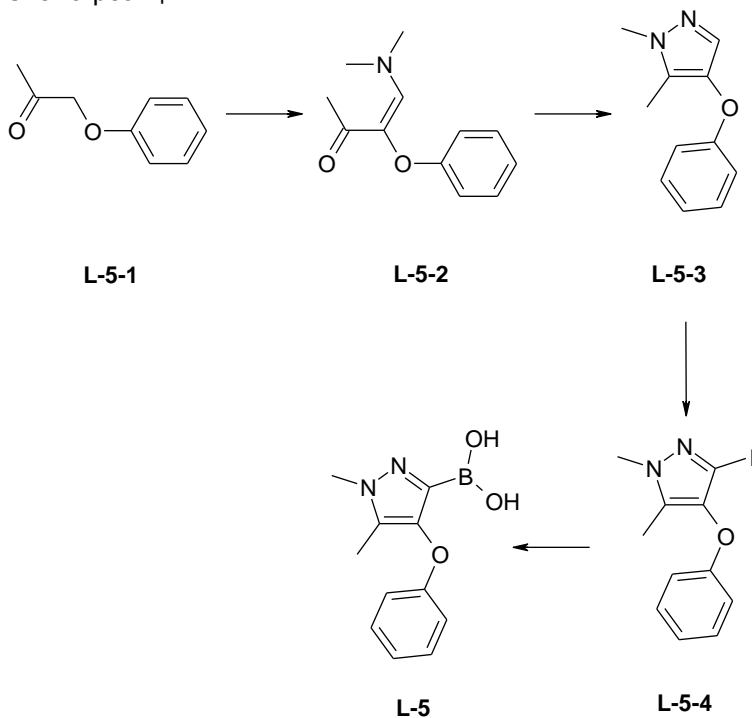
Одержання проміжної сполуки L-5

(5-Бензил-1-метил-1H-піразол-4-іл)боронова кислота - L-5



5

Схема реакції:

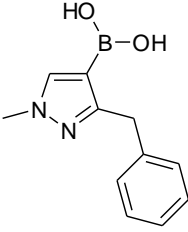
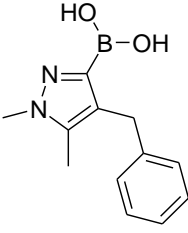


Проміжну сполуку L-5-4 синтезували згідно із способами, описаними в Bioorganic & Med. Chem. Letters 18(2) 509-512 2008. Для синтезу боронової кислоти L-5 використовували способи, описані для L-1 і L-2.

ВЕРХ-МС:  $(M+H)^+ = 233$ ;  $t_{yT} = 0,73$  хв.; спосіб VAB

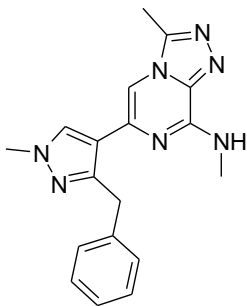
Згідно із способами L-1 і L-2 синтезували проміжні сполуки L-3 і L-4.

15

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
L-3		M+H=217; t <sub>yT</sub> = 0,60	VAB
L-4		M+H=231; t <sub>yT</sub> = 0,76	VAB

Загальний спосіб одержання сполук формули I

6-(3-Бензил-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N,3-диметил-[1,2,4]тріазоло[4,3-a]піразин-8-амін I-1



5

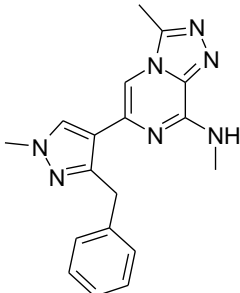
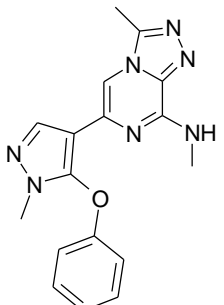
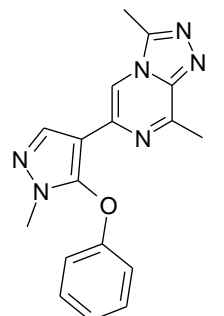
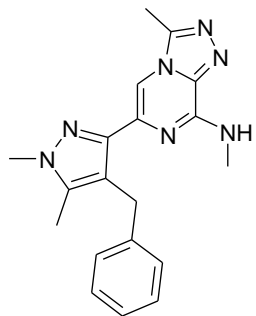
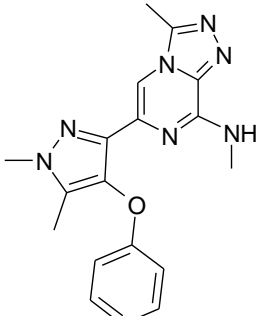
Проміжну сполуку G-2 (32 мг; 0,13 ммоль), боронову кислоту L-3 (30 мг; 0,13 ммоль), 70 % розчин Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у воді (0,05 мл; 0,25 ммоль) і Pd[P(t-Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (5 мг; 0,01 ммоль) суспендували з ТГФ/NMP = 2/1 (0,3 мл) і продували аргоном. Суміш перемішували при 90 °С протягом 1 години. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою в кислотних умовах (Спосіб: преп. ВЕРХ2).

Вихід: 33 % (0,02 г; 0,04 ммоль)

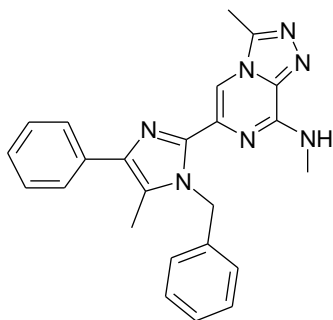
ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 417; t<sub>yT</sub> = 1,05 хв.; спосіб LCMSBAS1

15

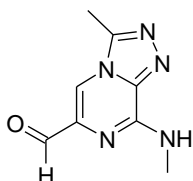
Згідно з I-1 синтезували наступні приклади.

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT.</sub> BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
I-1		M+H= 333; t <sub>yT.</sub> = 1,06	LCMSBAS1
I-2		M+H= 335; t <sub>yT.</sub> = 1,07	LCMSBAS1
I-3		M+H= 321; t <sub>yT.</sub> = 1,09	LCMSBAS1
I-4		M+H= 347; t <sub>yT.</sub> = 1,11	LCMSBAS1
I-5		M+H= 349; t <sub>yT.</sub> = 1,12	LCMSBAS1

Загальний спосіб одержання сполук формули II  
 6-(1-Бензил-5-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-N,3-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-амін II-1



5 3-метил-8-(метиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-6-карбальдегід



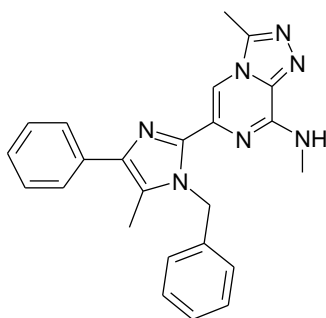
3-метил-8-(метиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-6-карбонову кислоту М-2 (300 мг; 1,45 ммоль) розчиняли в 2 мл ТГФ і обробляли комплексом 1 М боран-ТГФ (4 мл; 4,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 години при 50 °С. Після цього реакційну суміш охолоджували до 0°С і додавали водну 1 н НСІ до тих пір, поки значення рН не ставало менше ніж 7.

Суміш розводили ДХМ, органічні шари відокремлювали і висушували над  $\text{MgSO}_4$ . Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (Спосіб: преп. ВЕРХ1). Цю проміжну сполуку суспендували в 20 мл хлороформу і обробляли за допомогою діоксиду марганцю (350 мг; 4,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 днів при 50 °С. Після цього тверду речовину фільтрували і розчинник упарювали.

Вихід: 16 % (44 мг; 0,23 ммоль)

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 192$ ;  $t_{\text{yT}} = 0,52$  хв.; спосіб FCB5

20 6-(1-Бензил-5-метил-4-феніл-1H-імідазол-2-іл)-N,3-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-амін II-1



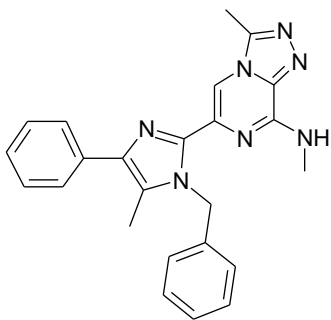
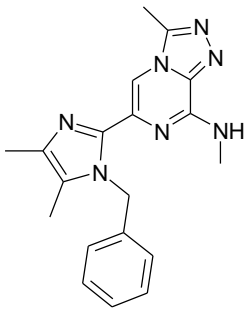
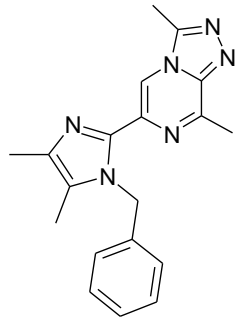
3-Метил-8-метиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-6-карбальдегід (34 мг; 0,18 ммоль), бензиламін (20 мкл; 0,18 ммоль) і 1-гідроксиіміно-1-феніл-пропан-2-он (32 мг; 0,18 ммоль) розчиняли в 0,6 мл оцтової кислоти, перемішували протягом 2 годин при 120°С. Реакційну суміш обробляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушували над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали досуха. Неочищену проміжну сполуку розчиняли в 20 мл ТГФ і обробляли за допомогою Ra-Ni. Реакційну суміш перемішували протягом 2 днів при 25°С і тиску водню 4 бар. Тверді речовини фільтрували і неочищений продукт очищали, використовуючи хроматографію з оберненою фазою (Спосіб: преп. ВЕРХ1).

Вихід: 33 % (25 мг; 0,06 ммоль)

ВЕРХ-МС:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 410$ ;  $t_{\text{yT}} = 1,17$  хв.; спосіб LCMSBAS1

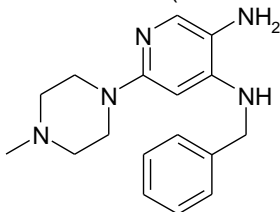
35 Згідно з II-1 синтезували такі приклади.



№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yт.</sub> ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
II-1		M+H= 410; t <sub>yт.</sub> = 1,17	LCMSBAS1
II-2		M+H= 348; t <sub>yт.</sub> = 1,09	LCMSBAS1
II-3		M+H= 333; t <sub>yт.</sub> = 1,11	LCMSBAS1

Одержання проміжної сполуки Q-6

N-4-Бензил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3,4-діамін Q-6



5

2,4-Дихлор-5-нітропіридин (250 мг; 1,29 ммоль), бензиламін (153 мкл; 1,42 ммоль) і DIPEA (314 мкл; 1,94 ммоль) суспендували в 1 мл NMP і перемішували протягом 1 години при 25 °С. До цієї суспензії додавали 1-метилпіперазин (159 мкл; 1,43 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 16 годин при 50 °С. Неочищену проміжну сполуку очищали, використовуючи хроматографію з оберненою фазою (преп. ВЕРХ). Цю проміжну сполуку розчиняли в 30 мл ТГФ і додавали паладій на вугіллі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 25 °С і тиску водню 4 бар. Тверду речовину фільтрували і розчинник упарювали.

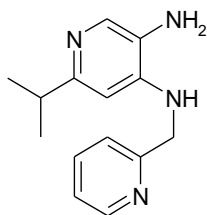
Вихід: 48 % (184 мг; 0,62 ммоль)

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 298; t<sub>yт.</sub> = 0,68 хв.; спосіб VAB

15

Одержання проміжної сполуки Q-29

6-(пропан-2-іл)-4-N-(піридин-2-ілметил)піридин-3,4-діамін



2,4-Дихлор-5-нітропіридин (500 мг; 2,46 ммоль), піридин-2-ілметиламін (260 мкл; 2,49 ммоль) і триетиламін (400 мкл; 2,82 ммоль) суспендували в 1 мл NMP і перемішували протягом 1 години при 25 °С. Реакційну суміш розводили водою і осад фільтрували, промивали водою і метанолом і висушували.

Вихід: 87 % (566 мг; 2,14 ммоль)

Цю проміжну сполуку (125 мг, 0,47 ммоль), 2-ізопропеніл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (200 мкл; 1,06 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 мг; 0,90 ммоль) і Pd DPPF (30 мг; 0,04 ммоль) суспендували в 1,2-диметоксиетан/вода = 3/1 (10 мл) і продували аргонном. Суміш перемішували при 95 °С протягом 1 години. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою в лужних умовах (Спосіб: преп. ВЕРХ1).

Вихід: 43 % (55 мг; 0,20 ммоль)

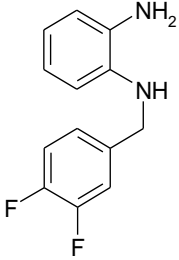
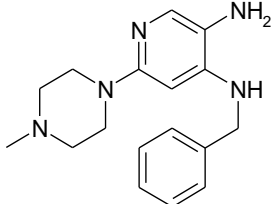
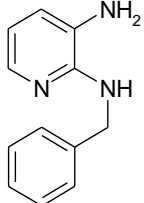
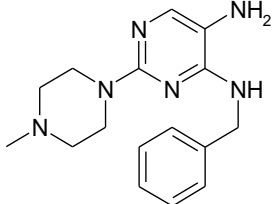
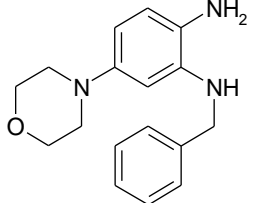
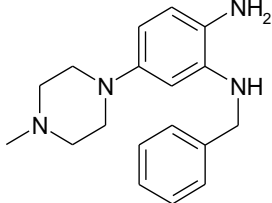
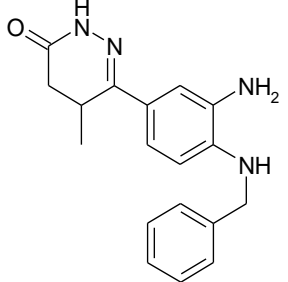
Цю проміжну сполуку (40 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в 10 мл метанолу і додавали паладій на вугіллі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 25 °С і тиску водню 4 бар. Тверду речовину фільтрували і розчинник упарювали.

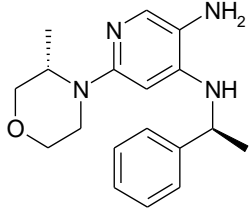
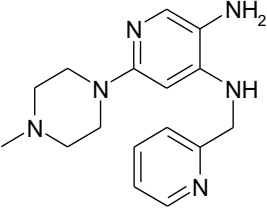
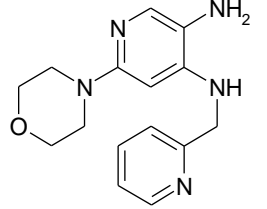
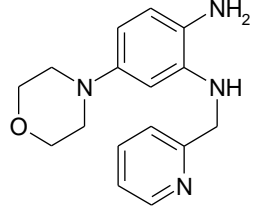
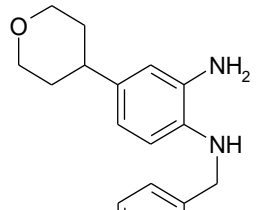
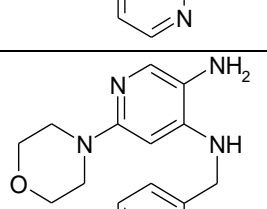
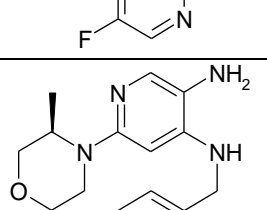
Вихід: 95 % (35 мг; 0,14 ммоль)

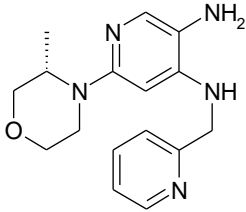
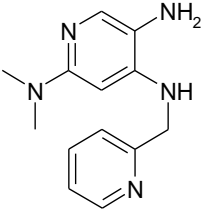
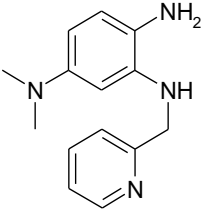
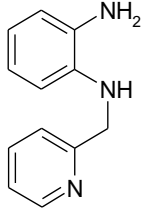
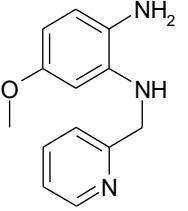
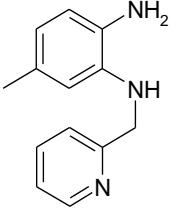
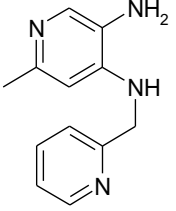
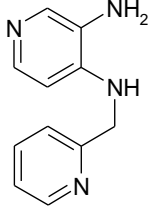
ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 242; t<sub>уТ</sub> = 0,68 хв.; спосіб VAB

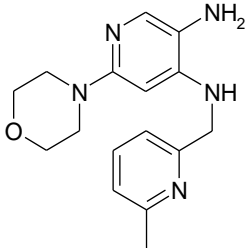
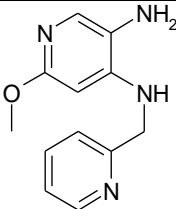
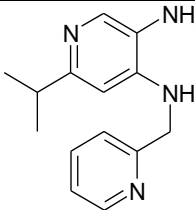
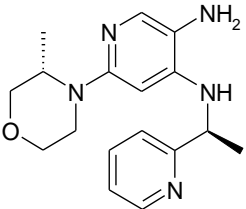
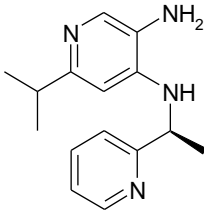
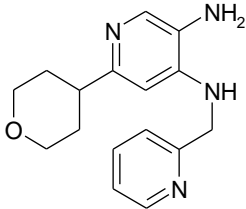
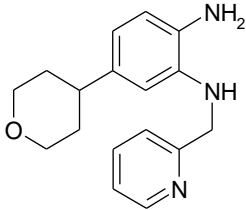
Згідно з процедурами Q-6 і Q-29 синтезували проміжні сполуки Q-1 - Q-39.

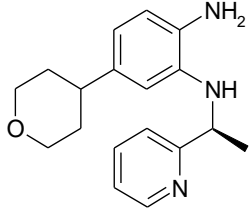
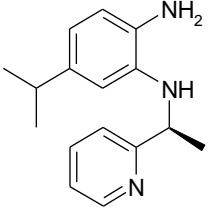
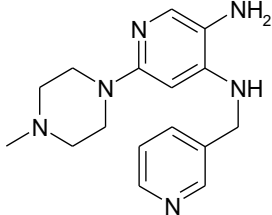
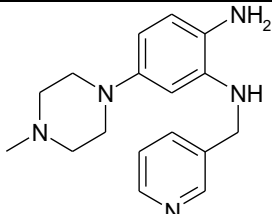
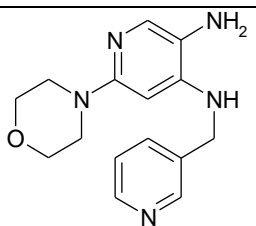
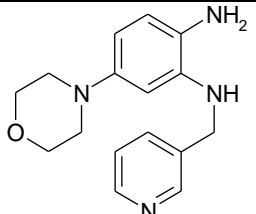
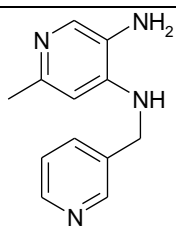
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>уТ</sub> . ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
Q-1		комерційно доступна	
Q-2		M+H=213; t <sub>уТ</sub> . = 1,96	FECB5
Q-3		M+H=213; t <sub>уТ</sub> . = 1,96	FECB5
Q-4		M+H=217; t <sub>уТ</sub> . = 0,87	VAB

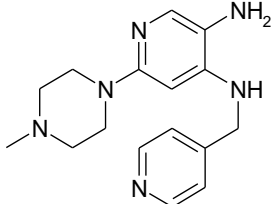
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yr.</sub> ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
Q-5		M+H=235; t <sub>yr.</sub> = 0,89	VAB
Q-6		M+H=298; t <sub>yr.</sub> = 0,68	VAB
Q-7		M+H=200; t <sub>yr.</sub> = 0,69	VAB
Q-8		M+H=299; t <sub>yr.</sub> = 0,71	VAB
Q-9		M+H=284; t <sub>yr.</sub> = 0,76	VAB
Q-10		M+H=297; t <sub>yr.</sub> = 1,54	FECB5
Q-11		M+H=309; t <sub>yr.</sub> = 1,63	FECB5

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yp.</sub> BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
Q-12		M+H=313; t <sub>yp.</sub> = 0,80	VAB
Q-13		M+H=299; t <sub>yp.</sub> = 1,30	FECB5
Q-14		M+H=286; t <sub>yp.</sub> = 0,56	VAB
Q-15		M+H=285; t <sub>yp.</sub> = 0,78	VAB
Q-16		M+H=284; t <sub>yp.</sub> = 0,72	VAB
Q-17		M+H=304; t <sub>yp.</sub> = 0,63	VAB
Q-18		M+H=300; t <sub>yp.</sub> = 0,66	VAB

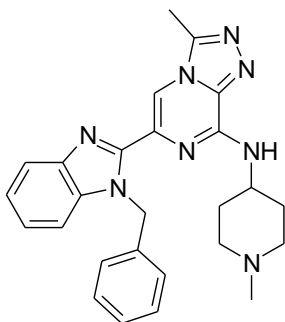
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yp</sub> . ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
Q-19		M+H=300; t <sub>yp</sub> . = 0,66	VAB
Q-20		M+H=244; t <sub>yp</sub> . = 0,59	VAB
Q-21		M+H=243; t <sub>yp</sub> . = 0,77	VAB
Q-22		M+H=200; t <sub>yp</sub> . = 0,70	VAB
Q-23		M+H=230; t <sub>yp</sub> . = 1,44	FECB5
Q-24		M+H=214; t <sub>yp</sub> . = 0,76	VAB
Q-25		M+H=215; t <sub>yp</sub> . = 0,20	VAB
Q-26		M+H=201; t <sub>yp</sub> . = 0,52	VAB

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT.</sub> BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
Q-27		M+H=300; t <sub>yT.</sub> = 0,63	VAB
Q-28		M+H=231; t <sub>yT.</sub> = 0,62	VAB
Q-29		M+H=243; t <sub>yT.</sub> = 0,68	VAB
Q-30		M+H=314; t <sub>yT.</sub> = 1,40	FECB5
Q-31		M+H=257; t <sub>yT.</sub> = 0,72	VAB
Q-32		M+H=285; t <sub>yT.</sub> = 0,54	VAB
Q-33		M+H=284; t <sub>yT.</sub> = 0,73	VAB

№	Структура	MC (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yp.</sub> BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
Q-34		M+H=298; t <sub>yp.</sub> = 0,76	VAB
Q-35		M+H=256; t <sub>yp.</sub> = 0,89	VAB
Q-36		M+H=299; t <sub>yp.</sub> = 1,26	FECB5
Q-37		M+H=298; t <sub>yp.</sub> = 0,57	VAB
Q-36		M+H=286; t <sub>yp.</sub> = 0,54	VAB
Q-37		M+H=285; t <sub>yp.</sub> = 0,59	VAB
Q-38		M+H=215; t <sub>yp.</sub> = 1,24	FECB5

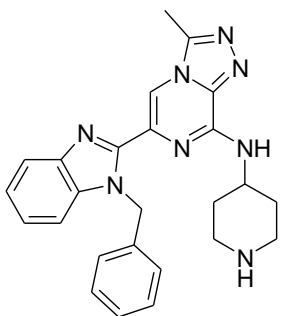
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yr.</sub> ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
Q-39		M+H=299; t <sub>yr.</sub> = 0,55	VAB

Загальний спосіб одержання сполук формули III  
N-[6-(1-бензил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-іл]-1-метилпіперидин-4-амін III-1



5

N-[6-(1-бензил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-іл]піперидин-4-амін



10

8-({1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]аміно}-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-6-карбову кислоту М-1 (238 мг; 0,63 ммоль), основу Хюніга (306 мкл; 1,89 ммоль) і НАТУ (264 мг; 0,69 ммоль) розчиняли в 2 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додавали N-бензил-1,2-діамінобензен Q-1 (138 мг; 0,69 ммоль) і отриману суміш перемішували додатково протягом 1 години при 25 °С. Реакційну суміш розводили водою і ДХМ. Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO<sub>4</sub> і розчинник упарювали. Неочищену проміжну сполуку розчиняли в 4 мл оцтової кислоти і перемішували при 100 °С протягом 3 г. Після цього реакційну суміш нейтралізували за допомогою водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ. Неочищену проміжну сполуку розчиняли в 10 мл ДХМ і 10 мл ТФО і перемішували протягом 1 години при 25 °С. Після цього реакційну суміш нейтралізували за допомогою водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO<sub>4</sub> і розчинник упарювали. Неочищений продукт очищали, використовуючи хроматографію з оберненою фазою (Спосіб: преп. ВЕРХ1).

15

20

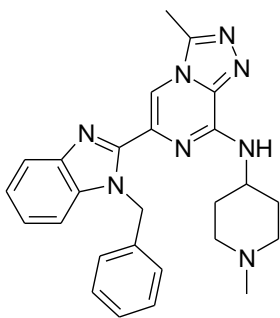
Вихід: 33 % (93 мг; 0,21 ммоль)

25

ВЕРХ-МС: (M+H)<sup>+</sup> = 439; t<sub>yr.</sub> = 0,77 хв.; спосіб VAB

N-[6-(1-бензил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-іл]-1-метилпіперидин-4-амін





5 N-[6-(1-бензил-1H-1,3-бензодіазол-2-іл)-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-іл]піперидин-4-амін (93 мг; 0,21 ммоль) розчиняли в 300 мкл ТГФ, обробляли DIPEA (62 мкл; 0,29 ммоль) і формальдегідом (62 мкл; 0,83 ммоль). До цієї реакційної суміші додавали STAB (62 мг; 0,29 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Неочищену реакційну суміш очищали шляхом хроматографії з оберненою фазою (Спосіб: преп. ВЕРХ1).

Вихід: 60 % (58 мг; 0,13 ммоль)

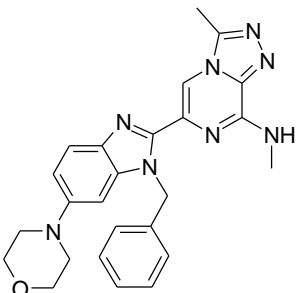
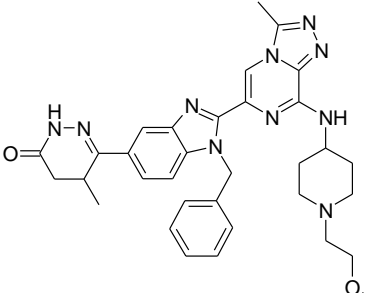
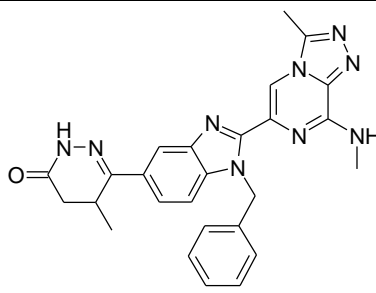
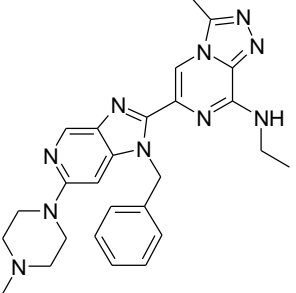
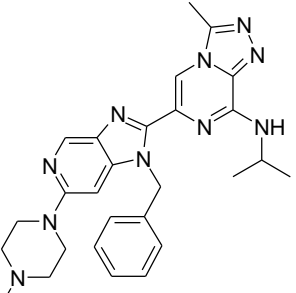
10 ВЕРХ-МС:  $(M+H)^+ = 453$ ;  $t_{yT} = 1,19$  хв.; спосіб LCMSBAS1

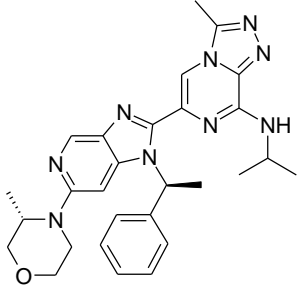
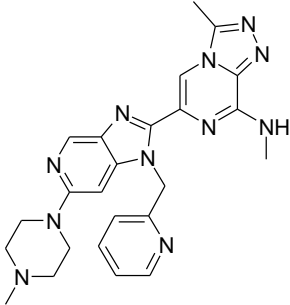
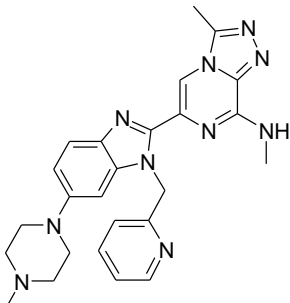
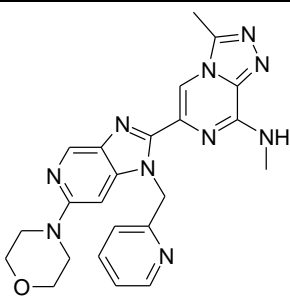
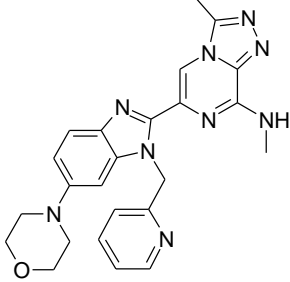
Згідно з III-1 синтезували такі приклади.

№	Структура	МС $(M+H)^+$ ; $t_{yT}$ , ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
III-1		$M+H = 453$ ; $t_{yT} = 1,19$	LCMSBAS1
III-2	Хіральн. 	$M+H = 511$ ; $t_{yT} = 1,23$	LCMSBAS1
III-3	Хіральн. 	$M+H = 511$ ; $t_{yT} = 1,23$	LCMSBAS1

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>уТ.</sub> ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
III-4		M+H= 497; t <sub>уТ.</sub> = 1,19	LCMSBAS1
III-5		M+H= 515; t <sub>уТ.</sub> = 1,2	LCMSBAS1
III-6		M+H= 533; t <sub>уТ.</sub> = 1,22	LCMSBAS1
III-7		M+H= 370; t <sub>уТ.</sub> = 1,14	LCMSBAS1
III-8		M+H= 469; t <sub>уТ.</sub> = 1,01	LCMSBAS1

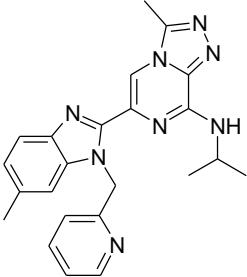
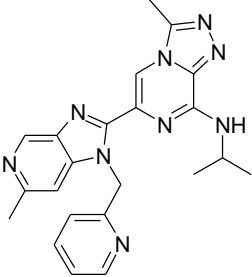
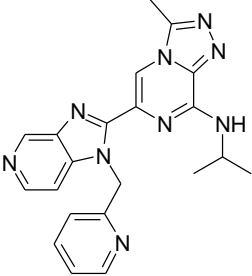
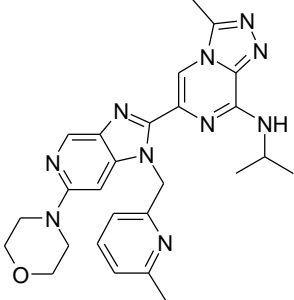
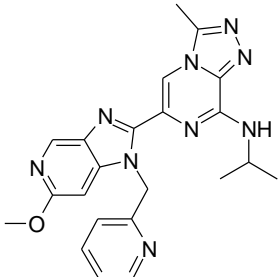
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT.</sub> BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-9		M+H= 454; t <sub>yT.</sub> = 1,03	LCMSBAS1
III-10		M+H= 371; t <sub>yT.</sub> = 1,03	LCMSBAS1
III-11		M+H= 470; t <sub>yT.</sub> = 1,08	LCMSBAS1
III-12		M+H= 582; t <sub>yT.</sub> = 1,1	LCMSBAS1
III-13		M+H= 468; t <sub>yT.</sub> = 1,06	LCMSBAS1

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-14		M+H= 455; t <sub>yT</sub> . = 1,07	LCMSBAS1
III-15		M+H= 607; t <sub>yT</sub> . = 1,04	LCMSBAS1
III-16		M+H= 480; t <sub>yT</sub> . = 1,01	LCMSBAS1
III-17		M+H= 483; t <sub>yT</sub> . = 0,77	VAB
III-18		M+H= 497; t <sub>yT</sub> . = 0,82	VAB

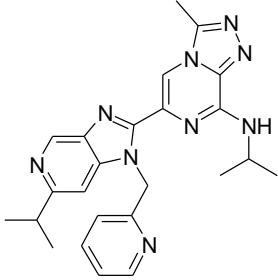
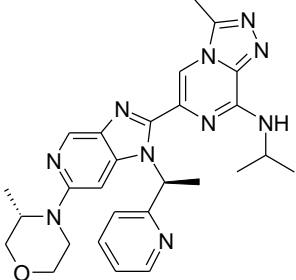
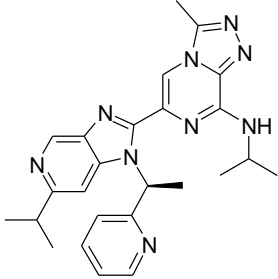
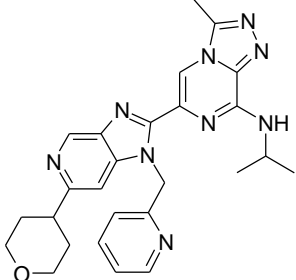
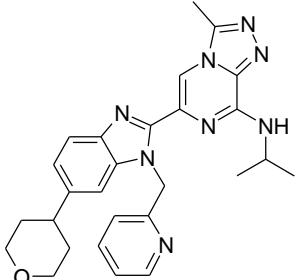
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>уТ.</sub> ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
III-19		M+H= 512; t <sub>уТ.</sub> = 1,23	LCMSBAS1
III-20		M+H= 470; t <sub>уТ.</sub> = 0,84	LCMSBAS1
III-21		M+H= 469; t <sub>уТ.</sub> = 0,88	LCMSBAS1
III-22		M+H= 457; t <sub>уТ.</sub> = 0,84	LCMSBAS1
III-23		M+H= 456; t <sub>уТ.</sub> = 0,88	LCMSBAS1

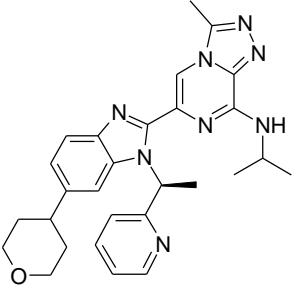
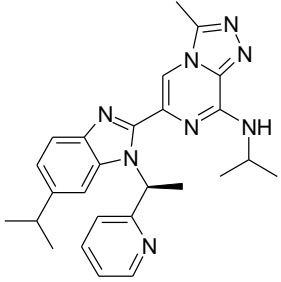
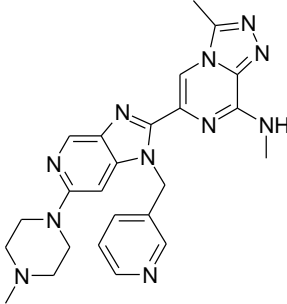
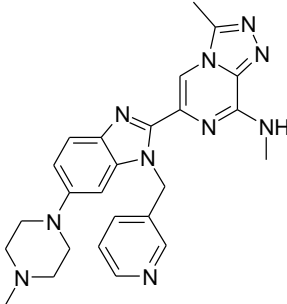
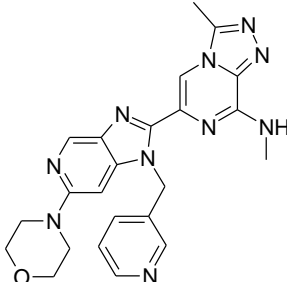
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . ВЕРХ [хв.]	ВЕРХ-спосіб
III-24		M+H= 513; t <sub>yT</sub> = 0,86	LCMSBAS1
III-25		M+H= 455; t <sub>yT</sub> = 0,99	LCMSBAS1
III-26		M+H= 484; t <sub>yT</sub> = 0,99	LCMSBAS1
III-27		M+H= 485; t <sub>yT</sub> = 0,95	LCMSBAS1
III-28		M+H= 503; t <sub>yT</sub> = 1,02	LCMSBAS1

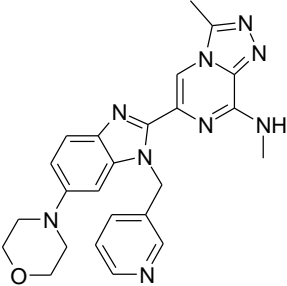
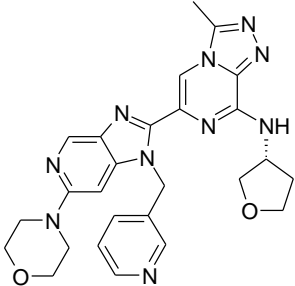
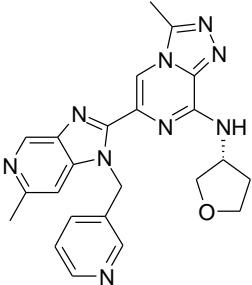
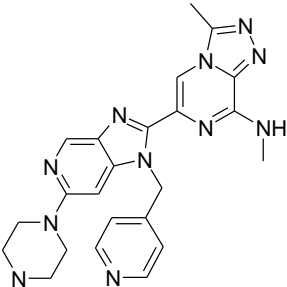
№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-29		M+H= 499; t <sub>yT</sub> .= 1,01	LCMSBAS1
III-30		M+H= 499; t <sub>yT</sub> .= 1,01	LCMSBAS1
III-31		M+H= 443; t <sub>yT</sub> .= 1,02	LCMSBAS1
III-32		M+H= 442; t <sub>yT</sub> .= 1,10	LCMSBAS1
III-33		M+H= 399; t <sub>yT</sub> .= 1,06	LCMSBAS1
III-34		M+H= 429; t <sub>yT</sub> .= 1,06	LCMSBAS1

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-35		M+H= 413; t <sub>yT</sub> . = 1,13	LCMSBAS1
III-36		M+H= 414; t <sub>yT</sub> . = 0,92	LCMSBAS1
III-37		M+H= 400; t <sub>yT</sub> . = 0,87	LCMSBAS1
III-38		M+H= 499; t <sub>yT</sub> . = 1,02	LCMSBAS1
III-39		M+H= 430; t <sub>yT</sub> . = 0,99	LCMSBAS1



№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-40		M+H= 442; t <sub>yT</sub> . = 1,08	LCMSBAS1
III-41		M+H= 513; t <sub>yT</sub> . = 1,09	LCMSBAS1
III-42		M+H= 456; t <sub>yT</sub> . = 1,17	LCMSBAS1
III-43		M+H= 484; t <sub>yT</sub> . = 0,97	LCMSBAS1
III-44		M+H= 483; t <sub>yT</sub> . = 1,10	LCMSBAS1

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-45		M+H= 497; t <sub>yT</sub> . = 1,16	LCMSBAS1
III-46		M+H= 455; t <sub>yT</sub> . = 1,35	LCMSBAS1
III-47		M+H= 470; t <sub>yT</sub> . = 0,81	LCMSBAS1
III-48		M+H= 469; t <sub>yT</sub> . = 0,85	LCMSBAS1
III-49		M+H= 457; t <sub>yT</sub> . = 0,81	LCMSBAS1

№	Структура	МС (M+H) <sup>+</sup> ; t <sub>yT</sub> . BEPX [хв.]	БЕРХ-спосіб
III-50		M+H= 456; t <sub>yT</sub> . = 0,86	LCMSBAS1
III-51		M+H= 513; t <sub>yT</sub> . = 0,82	LCMSBAS1
III-52		M+H= 442; t <sub>yT</sub> . = 0,77	LCMSBAS1
III-53		M+H= 470; t <sub>yT</sub> . = 0,81	LCMSBAS1

#### Біологічні способи

#### Інгібування BRD4-H4 тетраацетильованого пептиду AlphaScreen

5 Це дослідження використовували для визначення того, чи інгібують сполуки взаємодія між першим (BRD4-BD1) або другим (BRD4-BD2) бромодоменом BRD4 і тетраацетильованим H4-пептидом гістону.

10 Сполуки розводили шляхом серійних розведень 1:5 в буфері для аналізу з 10 мМ маткового розчину в ДМСО (початкова концентрація 100 мкМ) у білих OptiPlate-384 (PerkinElmer). Готували суміш, що складається з 15 нМ білка GST-BRD4-BD1 (а/к 44-168) або 150 нМ GST-BRD4-BD2 (а/к 333-460) і 15 нМ біотинільованого Ацетил-Гістон H4 (Lys5, 8, 12, 16) пептиду в буфері для аналізу (50 мМ HEPES pH=7,4; 25 мМ NaCl; 0,05% Tween 20; 0,1% бичачий сироватковий альбумін (BSA); 10 мМ дитіотреїт (DTT)). 6 мкл суміші додавали до розведень сполук. Після цього, додавали 6 мкл заздалегідь одержаних глутатіон акцепторних кульок AlphaLISA і стрептавідинових донорних кульок AlphaScreen від PerkinElmer (у буфері для аналізу при 15 концентрації 10 мкг/мл кожен) і проби інкубували протягом 30 хв. при КТ у темноті (струшування 300 об./хв.). Потім вимірювали сигнал на аналізаторі PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader, використовуючи протокол AlphaScreen від PerkinElmer.

Кожен планшет містив негативні контролю, де біотинільований Ацетил-Гістон H4-пептид і

- GST-BRD4-BD1 або GST-BRD4-BD2 був виключений і замінений на буфер для аналізу. Значення негативних контролів вводили у вигляді нижнього базисного значення при використанні програмного забезпечення GraphPad Prism для розрахунків. Крім того, пікетували позитивний контроль (зондова молекула JQ1+ з сумішшю білок/пептид). Визначення значень  $IC_{50}$  здійснювали з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.03 (або його оновлень).

У Таблиці узагальнені  $IC_{50}$  сполук згідно з винаходом, проілюстрованим вище

Таблиця

№ пр.	BRD4-BD1 $IC_{50}$ [нМ]	№ пр.	BRD4-BD1 $IC_{50}$ [нМ]	№ пр.	BRD4-BD1 $IC_{50}$ [нМ]
I-1	61	III-1	7	III-28	1
I-2	41	III-2	41	III-29	9
I-3	41	III-3	49	III-30	9
I-4	18	III-4	8	III-31	13
I-5	8	III-5	9	III-32	7
II-1	4	III-6	9	III-33	20
II-2	15	III-7	22	III-34	45
II-3	31	III-8	9	III-35	15
		III-9	14	III-36	28
		III-10	18	III-37	14
		III-11	9	III-38	17
		III-12	7	III-39	126
		III-13	9	III-40	18
		III-14	10	III-41	74
		III-15	3	III-42	66
		III-16	5	III-43	34
		III-17	17	III-44	32
		III-18	26	III-45	69
		III-19	38	III-46	243
		III-20	13	III-47	12
		III-21	8	III-48	8
		III-22	3	III-49	4
		III-23	3	III-50	5
		III-24	20	III-51	13
		III-25	11	III-52	31
		III-26	5	III-53	12
		III-27	10		

10

На основі їхніх біологічних властивостей сполуки загальної формули (1) згідно з винаходом, її таутомери, рацемати, енантіомери, діастереомери, їхні суміші і солі всіх вищезгаданих форм, придатні для лікування захворювань, що характеризуються вірусною інфекцією, запальними захворюваннями і атиповою клітинною проліферацією, такою як рак.

15

Наприклад, сполуками згідно з винаходом можна лікувати наступні види раку, не обмежуючись тільки ними: пухлини головного мозку, такі як, наприклад, невринома слухового нерва, астроцитомы, такі як пілоцитарні астроцитомы, фібрилярна астроцитома, протоплазматична астроцитома, геміоцитарна астроцитома, анапластична астроцитома і гліобластома, лімфоми головного мозку, метастазування в головний мозок, пухлина гіпофіза, така як пролактинома, пухлина, продукує ГРЛ (гормон росту людини) і пухлина, продукує АКТГ (адренкортикотропний гормон), краніофарингіоми, медулобластоми, менінгіоми і олігодендрогліоми; пухлини нервів (новоутворення), такі як, наприклад, пухлини вегетативної нервової системи, такі як нейробластома симпатичної нервової системи, гангліоневрома, парагангліома (феохромцитомы, хромафиноцитомы) і пухлина каротидного синуса, пухлини в периферичній нервовій системі, такі як ампутаційна неврома, нейрофіброма, невринома (невриллома, шваннома) і злоякісна шваннома, а також пухлини центральної нервової системи, такі як пухлини головного мозку і кісткового мозку; пухлини шлунково-кишкового тракту, такі як, наприклад, рак прямої кишки, рак ободової кишки, рак товстої і прямої кишки, рак

20

25

заднього проходу, рак товстої кишки, пухлини тонкої кишки і дванадцятипалої кишки; пухлини віка, такі як базаліома або базально-клітинна карцинома; рак підшлункової залози або карцинома підшлункової залози; рак сечового міхура або карцинома сечового міхура; рак легенів (bronхіальна карцинома), такий як, наприклад, дрібноклітинні бронхіальні карциноми (дрібноклітинний рак) і недрібноклітинні бронхіальні карциноми (НДКБК), такі як карциноми плоского епітелію, аденокарциноми і великоклітинні бронхіальні карциноми; рак молочної залози, такий як, наприклад, карцинома молочної залози, така як інфільтративно-протокова карцинома, персневидно-клітинний рак, інвазивний часточковий рак, тубулярний рак, аденокістозна карцинома і папілярна карцинома; неходжкінські лімфоми (НХЛ), такі як, наприклад, лімфома Беркітта, низько-злоякісні неходжкінські лімфоми (НХЛ) і грибоподібні мікози; рак матки або карцинома ендометрію або рак тіла матки; синдром CUP (рак з невідомою первинною локалізацією); рак яєчників або карцинома яєчників, такий як слизотвірний, ендометріальний або серозний рак; рак жовчного міхура; рак жовчних проток, такий як, наприклад, пухлина Клацкіна; рак яєчок, такий як, наприклад, семіноми і несеміноми; лімфома (лімфоміосаркома), така як, наприклад, злоякісна лімфома, хвороба Ходжкіна, неходжкінські лімфоми (НХЛ), такі як хронічний лімфолейкоз, лейкомічний ретикулоендотеліоз, імуноцитома, плазмоцитома (множинна мієлома (ММ)), імунобластома, лімфома Беркітта, грибоподібний мікоз Т-зони, великоклітинна анапластична лімфобластома і лімфобластома; рак гортані, такий як, наприклад, пухлини голосових зв'язок, супраглотальні, глотальні і субглотальні пухлини гортані; рак кісток, такий як, наприклад, остеохондрома, хондрома, хондробластома, хондроміксодна фіброма, остеома, остеїд-остеома, остеобластома, еозинофільна гранульома, гігантоклітинна пухлина, хондросаркома, остеосаркома, саркома Юїнга, ретикулосаркома, плазмоцитома, фіброзна дисплазія, підліткові кісткові кісти і аневризматичні кісткові кісти; пухлини голови і шиї, такі як, наприклад, пухлини губ, язика, дна ротової порожнини, ротової порожнини, ясен, неба, слинних залоз, горла, порожнини носа, навколоносових пазух, гортані і середнього вуха; рак печінки, такий як, наприклад, гепатоцелюлярний рак або злоякісна гепатома (ГЦР); лейкози, такі як, наприклад, гострий лейкоз, такий як гострий лімфатичний/лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ); хронічні лейкози, такі як хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлобластний лейкоз (ХМЛ); рак шлунку або карцинома шлунку, така як, наприклад, папілярна, тубулярна і слизотвірна аденокарцинома, перстневидно-клітинний рак, залозисто-плоскоклітинний рак, дрібноклітинний рак і недиференційована карцинома; меланоми, такі як, наприклад, вузлувата, обмежена передракова і акральна лентигінозна меланома, що розповсюджується поверхнею; рак нирки, такий як, наприклад, нирковоклітинний рак або гіпернефрома або пухлина Гравітта; рак стравоходу або карцинома стравоходу; рак статевого члена; рак передміхурової залози; рак горла або карциноми глотки, такі як, наприклад, носоглоткові карциноми, ротоглоткові карциноми і підглоткові карциноми; ретинобластома, така як, наприклад, вагінальний рак або вагінальна карцинома; карциноми плоского епітелію, аденокарциноми, карциноми *in situ*, злоякісні меланоми і саркоми; рак щитовидної залози, такий як, наприклад, папілярний, фолікулярний і медулярний рак щитовидної залози, а також анапластичні карциноми; спиналіома, епідермоїдний рак і карцинома плоского епітелію шкіри; тимоми, рак уретри і рак вульви.

Переважають види раку, які можна лікувати сполуками згідно винаходу, являють собою злоякісні захворювання кровотворної системи (включаючи, але не обмежуючись тільки ними, ГМЛ, ММ), а також солідні пухлини, включаючи, але не обмежуючись, раком легенів, печінки, ободової кишки, головного мозку, щитовидної залози, підшлункової залози, молочної залози, яєчників і передміхурової залози.

Нові сполуки можуть використовуватися для запобігання, короткострокового або тривалого лікування вищезгаданих захворювань, необов'язково також в комбінації з променевою терапією або іншими "найсучаснішими" сполуками, такими як, наприклад, цитостатичні або цитотоксичні речовини, інгібітори клітинної проліферації, анти-ангіогенні речовини, стероїди або антитіла.

Сполуки загальної формули (I) можна використовувати самостійно або в комбінації з іншими активними речовинами згідно з винаходом, необов'язково також у комбінації з іншими фармакологічно активними речовинами.

Засоби хіміотерапії, які можна вводити в комбінації із сполуками згідно з винаходом, включають, не обмежуючись ними, гормони, аналоги гормонів і антигормони (наприклад, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрол етаноат, флутамід, нилутамід, бикалутамід, аміноглютетимід, ципротерон етаноат, фінастерид, бусерелін етаноат, флудрокортисон, флуоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, ларозол, ворозол, ексеместан, атаместан), агоністи і

антагоністи LHRH (наприклад, гозерелин етаноат, лупролід), інгібітори факторів росту (таких факторів росту, як, наприклад "фактор росту тромбоцитів" і "фактор росту гепатоцитів", інгібітори являють собою, наприклад, антитіла до "факторів росту", антитіла до "рецептора фактора росту" і інгібітори тирозинкінази, такі як, наприклад, цетуксимаб, гефитиніб, іматиніб, лапатиніб і трастузумаб); антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як метотрексат, ралтитрексед, аналоги піримідину, такі як 5-флуорурацил, капецитабін і гемцитабін, аналоги пурину і аденозину, такі як меркаптопурин, тіогуанін, кладрибін і пентостатин, цитарабін, флударабін); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин і ідарубіцин, митоміцин-С, блеоміцин, дактиноміцин, пликаміцин, стрептозоцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкілувальні агенти (наприклад, естрамустин, меклоретамін, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамід, іфосфамід, темозоломід, нітрозосечовини, такі як, наприклад, кармустин і ломустин, тіотепа); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як, наприклад, вінбластин, віндезин, вінорелбін і вінкрестин; і таксани, такі як паклітаксель, доцетаксель); інгібітори топоізомерази (наприклад, епідофілотоксини, такі як, наприклад, етопозид і етопозифос, теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан, мітоксантрон) і різні засоби хіміотерапій, такі як аміфостин, анагрелід, клодронат, філграстин, інтерферон альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, мітотан, памідронат і порфімер.

Іншими можливими партнерами для комбінування є 2-хлордезоксиаденозин 2-флуордезоксидитидин, 2-метоксистероїд, 2C4, 3-алетин, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-етил-10-гідроксикамптотетин, 16-аза-епотилон В, А 105972, А 204197, альдеслейкін, алітретіноїн, альтретамін, алфодидиб, амонафід, антрапіразол, AG-2037, AP-5280, апазиквон, апомін, аранозу, арглабін, арзоксифен, атаместан, атрасентан, ауристатин PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, азацитидин, азаепотилон В, азонфід, BAY-43-9006, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаб, бірикодар дицитрат, BCX-1777, блеоцин, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиніб), BIBF 1120 (Vargatef<sup>TM</sup>), блеоміцинову кислоту, блеоміцин А, блеоміцин В, бриостатин-1, бортезоміб, бросталіцин, бусульфан, про лікарську форму СА-4, СА-4, CapCell, кальцитріол, канертиніб, канфосфамід, капецитабін, карбоксифталатоплатин, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксим, цефлатонін, цефтриаксон, целекоксиб, целмолейкін, цематодин, CH4987655/RO-4987655, хлортрианізен, циленгітід, циклоспорин, CDA-II, CDC-394, CKD-602, клофарабін, колхіцин, комбретастатин А4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3, криптофіцин 52, CTP-37, CP-461, CV-247, ціаноморфолінодоксорубіцин, цитарабін, D 24851, децитабін, дезоксорубіцин, дезоксирубіцин, дезоксисоформіцин, депсипептид, дезоксиепотилон В, дексаметазон, дексразоксанет, діетилстилбестрол, дифломотекан, дидокс, DMDC, доластатин 10, доранідазол, E7010, E-6201, едатрекат, едотреотид, ефапроксирал, ефлорнітин, ЕКВ-509, елсамітруцин, епотилон В, епратузумаб, ER-86526, ерлотиніб, ET-18-ОСН3, етинілцитидин, етинілоестрадіол, ексатекан, ексатекан мезилат, ексеместан, ексизулінд, фентретинід, флоксуридин, фолієву кислоту, FOLFOX, FOLFIRI, форместан, галарубіцин, мальтолат галію, гефінитіб, гемтузумаб, гіматекан, глуфосфамід, GCS-100, G17DT імуноген, GSK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, гранісетрон, гексаметилмеламін, гістамін, гомогаррингтонін, гіалуринову кислоту, гідроксисечовину, гідроксипрогестерон капроат, ібандронат, ібритумомаб, ідатрексад, іденестрол, IDN-5109, IMC-1C11, імунол, індизулам, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерлейкін-2, іонафарніб, іпроплатин, ірофульвен, ізогомогаліхондрин-В, ізофлавіон, ізотретіноїн, іксабенілон, JRX-2, JSF-154, J-107088, кон'юговані естрогени, кахалід F, кетокконазол, KW-2170, лобоплатин, лефлуномід, леногратим, лейпролід, лейпролорелін, лексидроном, LGD-1550, лінезолід, лютецій тексафірин, лометрексол, лозоксантрон, LU 223651, луртотекан, мафосфамід, маримастат, мехлоретамін, метилтестостерон, метилпреднізолон, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGV, мідостаурин, минодронову кислоту, мітоміцин, мівобулін, МК-2206, MLN518, мотексафін гадолінію, MS-209, MS-275, MX6, неридронат, неовастат, німесулід, нітрогліцерин, нолатрексед, норелін, N-ацетилцистеїн, Об-бензулгуансн, омепразол, онкофаг, орміплатин, ортатаксель, оксантазол, естроген, патупілон, пегфілграстим, PCK-3145, пегфілграстим, PBI-1402, PEG- паклітаксель, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелітиніб, пеметрексед, пентрикс, перифосин, періліловий спирт, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, пікоплатин, півалоїлоксиметилбутират, піксантрон, феноксодіол О, PK1166, плевитрексед, плікаміцин, поліпронову кислоту, порфіроміцин, преднізон, преднізолон, квінамед, квінупристин, RAF-265, рамосетрон, ранпірназу, RDEA-119/BAY 869766, аналоги ребекаміцину, ревімід, RG-7167, ризоксин, rhu-MAb, ризедронат, ритуксимаб, рофекоксиб, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, рубидазон, рубитекан, R-флурбіпрофен, S-9788,

сабарубіцин, SAHA, сарграмостим, сатраплатин, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, семустин, сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, сорафеніб, спіроплатин, скваламін, суберанілогідроксамову кислоту, сутент, T 900607, T 138067, TAS-103, тацединалін, талапорфін, тариквітар, таксотер, таксопрексин, тазаротен, тегафур, темозоломід, тезміліфен, тестостерон, тестостерон пропаноат, тезміліфен, тетраплатин, тетродотоксин, тезацитабін, талідомід, тералюкс, терарубіцин, тимектацин, тіазофурин, тіпіфарніб, тирапазамін, токсладезин, томудекс, торемофін, трабектедин, TransMID-107, трансретинову кислоту, трасзутумаб, третиноїн, триацетилурідин, триапін, триметрексат, TLK-286TXD 258, уроцидин, валрубіцин, ваталаніб, вінкристин, вінфлюнин, вірулізин, WX-UK1, вектибикс, Воласертіб (або інші інгібітори Polo-подібних кіназ), кселода, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, золедронат і зосуквідар.

Відповідні препарати включають, наприклад, пігулки, капсули, супозиторії, розчини - особливо розчини для ін'єкцій (п/к, в/в, в/м) і інфузії - еліксири, емульсії або порошки, що диспергуються. Вміст фармацевтично активної(их) сполук(и) повинен знаходитися в діапазоні від 0,1 до 90 мас.%, переважно від 0,5 до 50 мас.% композиції в цілому, тобто в кількостях, що достатні для досягнення інтервалу дозування, вказаного нижче. Вказані дози, при необхідності, можуть вводитися кілька разів на добу.

Придатні пігулки можуть бути отримані, наприклад, шляхом змішування активної(их) речовини(речовин) з відомими наповнювачами, наприклад, інертними розчинниками, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, дезінтегруючими агентами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язувальними речовинами, такими як крохмаль або желатин, змащувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або агентами для уповільнення вивільнення, такими як карбоксиметилцелюлоза, етаноат фталат целюлози або полівінілетаноат. Пігулки також можуть містити декілька шарів.

Пігулки, покриті оболонкою, можуть бути одержані, відповідно, шляхом покриття оболонками ядер, одержаних аналогічно пігулкам, за допомогою речовин, які зазвичай використовуються для оболонок пігулок, наприклад, колідон або шелак, гуміарабік, тальк, діоксид титану або цукор. Для досягнення уповільненого вивільнення або запобігання несумісності, ядро також може складатися з декількох шарів. Так само оболонка пігулки може складатися з декількох шарів для досягнення уповільненого вивільнення, можливо, використовуючи наповнювачі, вказані вище для пігулок.

Сиропа або еліксири, що містять активні речовини або їхні комбінації згідно з винаходом, додатково можуть містити підсолоджувач, такий як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор і підсилювач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Вони також можуть містити суспензію адювантів або загусників, таких як натрій карбоксиметилцелюлоза, змочувальний агент, таких як, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або консервантів, таких як п-гідроксibenзоати.

Розчини для ін'єкції та інфузії одержують звичайним способом, наприклад, шляхом додавання ізотонічних агентів, консервантів, таких як п-гідроксibenзоати, або стабілізаторів, таких як солі лужних металів етилендіамінтетраоцтової кислоти, необов'язково використовуючи емульсифікатори і/або диспергуючі агенти, тоді як, якщо як розчинник використовується вода, наприклад, то органічні розчинники необов'язково можна використовувати як сольватуючі агенти або розчинювальні засоби, і переносити у флакони для ін'єкцій або ампули або інфузійні флакони.

Капсули, що містять одну або декілька активних речовин або комбінації активних речовин, можуть бути одержані, наприклад, шляхом змішування активних речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і упакування їх у желатинові капсули.

Придатні супозиторії можуть бути одержані, наприклад, шляхом змішування носіїв, передбачених для цього, таких як нейтральні жири або поліетиленгліколь або їхні похідні.

Наповнювачі, які можна використовувати, включають, наприклад, воду, фармацевтично прийнятні органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, нафтові фракції), рослинні олії (наприклад, земляного горіха або кунжутна олія), моно- або поліфункціональні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як, наприклад, натуральні мінеральні порошки (наприклад, каоліни, глини, тальк, крейда), синтетичні мінеральні порошки (наприклад, високодиспергована кремнієва кислота і силікати), цукри (наприклад, цукор з тростини, лактоза і глюкоза), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьовані сульфідні луги, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота і лаурилсульфат натрію).

Препарати вводять за допомогою звичайних способів, переважно, пероральним або

трансдермальним шляхом, найбільш переважно пероральним шляхом. Для перорального введення, пігулки можуть містити, поза сумнівом, окрім вищезгаданих носіїв, допоміжні речовини, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і дифосфат кальцію, спільно з різними допоміжними речовинами, такими як крохмаль, переважно картопляний крохмаль, желатин та інші. Крім того, змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк, можна використовувати в той же час для процесу таблетування. У разі водних суспензій, активні речовини можна комбінувати з різними підсилювачами смаку або фарбниками, додатково до наповнювачів, вказаних вище.

Для парентерального застосування можна використовувати розчини активних речовин з відповідними рідкими носіями.

Проте іноді може бути необхідним відхилятися від вказаних кількостей, залежно від ваги тіла, шляху введення, індивідуальної відповіді на лікарський засіб, природи його препарату і часу або інтервалу, протягом якого вводять лікарський засіб. Таким чином, у деяких випадках може бути достатнім використовувати менше мінімальної дози, вказаної вище, тоді як в інших випадках може бути перевищена верхня межа. Якщо вводять великі кількості, то може бути бажаним розділити їх на декілька менших доз, які вводять з інтервалом протягом доби.

Приклади препаратів, які представлені нижче, ілюструють даний винахід без обмеження його об'єму:

Приклади фармацевтичних препаратів

А) Пігулки	на пігулку
активна речовина згідно з формулою (I)	100 мг
лактоза	140 мг
кукурудзяний крохмаль	240 мг
полівінілпіролідон	15 мг
стеарат магнію	5 мг
	500 мг

Тонкоподрібнену активну речовину, лактозу і деяку кількість кукурудзяного крохмалю змішують разом. Суміш просівають, після цього зволожують розчином полівінілпіролідону у воді, пластифікують, піддають вологому гранулюванню і висушують. Гранули, кукурудзяний крохмаль, що залишився, і стеарат магнію просівають і змішують разом. Суміш спресовують, отримуючи пігулки бажаної форми і розміру.

В) Пігулки	на пігулку
активна речовина згідно з формулою (I)	80 мг
лактоза	55 мг
кукурудзяний крохмаль	190 мг
мікрористалічна целюлоза	35 мг
полівінілпіролідон	15 мг
натрій карбоксиметилкрохмаль	23 мг
стеарат магнію	2 мг
	400 мг

Тонкоподрібнену активну речовину, деяку кількість кукурудзяного крохмалю, лактозу, мікрористалічну целюлозу і полівінілпіролідон змішують разом, суміш просівають і обробляють кукурудзяним крохмалем, що залишився, і водою для утворення грануляту, який висушують і просівають. Додають і перемішують карбоксиметилкрохмаль натрію і стеарат магнію і суміш спресовують з утворенням пігулок відповідного розміру.

С) Ампульний розчин

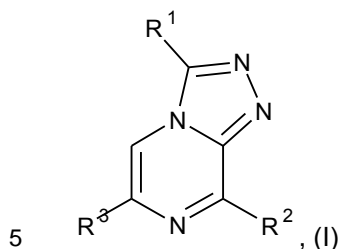
активна речовина згідно з формулою (I)	50 мг
хлорид натрію	50 мг
вода для ін.	5 мл

Активну речовину розчиняють у воді при її власному рН або необов'язково при рН від 5,5 до 6,5 і додають хлорид натрію для надання ізотонічності. Отриманий розчин фільтрують для позбавлення від пірогенів і фільтрат переносять в асептичних умовах в ампули, які після цього стерилізують і запечатують шляхом розплавлення. Ампули містять 5 мг, 25 мг і 50 мг активної речовини.



## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука формули (I)



де

 $R^1$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкіл або  $-C_{1-3}$ галогеналкіл; $R^2$  вибраний з  $-NHR^4$ ,  $-C_{1-5}$ алкілу,  $-C_{1-5}$ галогеналкілу, галогену і  $-S-C_{1-3}$ алкілу;

10  $R^3$  являє собою 5-12-членний гетероарил, група якого заміщена  $-X-R^{10}$  і необов'язково додатково заміщена однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^9$ ;

 $R^4$  вибраний з  $-C_{1-5}$ алкілу і 5-12-членного гетероциклоалкілу, де гетероциклоалкіл необов'язково може бути заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^5$ ; $R^5$  вибраний з  $-C_{1-5}$ алкілу,  $-C_{1-5}$ галогеналкілу і  $-C_{1-3}$ алкілен- $O-C_{1-3}$ алкілу;

15  $R^9$  вибраний з  $-C_{1-5}$ алкілу,  $-O-C_{1-5}$ алкілу,  $-N(C_{1-5}алкілу)_2$ , галогену,  $-C_{1-3}$ алкілен- $O-C_{1-3}$ алкілу,  $-C_{1-5}$ алкілен- $N(C_{1-5}алкіл, -C_{1-5}алкілу)$ , 5-12-членного гетероциклоалкілу, де гетероциклоалкільна група необов'язково може бути заміщена однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $=O$ ,  $-C_{1-3}$ алкілу, або

20  $R^9$  вибраний з  $-C_{6-10}$ арилу і 5-12-членного гетероарилу, де арильна і гетероарильна групи необов'язково і незалежно можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену,  $-C_{1-3}$ алкілу,  $-O-C_{1-3}$ алкілу,  $-C_{1-3}$ галогеналкілу,  $-O-C_{1-3}$ галогеналкілу,  $-N(C_{1-5}алкіл, C_{1-5}алкілу)$  і  $-NH-C_{1-5}алкілу$ ;

 $X$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкілен- або  $-O-$ ;

25  $R^{10}$  являє собою  $-C_{6-10}$ арил або 5-12-членний гетероарил, кожна з цих груп необов'язково може бути заміщена однією або декількома групами, вибраними з галогену,  $-C_{1-3}$ алкілу,  $-O-C_{1-3}$ алкілу,  $-C_{1-3}$ галогеналкілу,  $-O-C_{1-3}$ галогеналкілу;

де сполуки формули (I) необов'язково можуть бути представлені у формі солей.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  являє собою  $-CH_3$ .

30 3. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою 5-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений, як визначено в п. 1.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що  $R^4$  є тетрагідрофураном або піперидином, де піперидин заміщений однією групою, вибраною з  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  і  $-(CH_2)_2-O-CH_3$ .5. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкіл.

35 6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою  $-NHR^4$  і  $R^4$  являє собою  $-CH_3$  або  $-CH(CH_3)_2$ .

7. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою  $-C_{1-3}$ алкіл.

40 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що  $R^3$  являє собою 5-9-членний гетероарил, який заміщений  $-X-R^{10}$  і необов'язково додатково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^9$ , де  $R^9$ ,  $X$  і  $R^{10}$  є такими, як визначено в п. 1.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що  $-X-R^{10}$  вибраний з  $-CH_2$ -фенілу,  $-CH(CH_3)$ -фенілу,  $-CH_2$ -піридилу,  $-CH(CH_3)$ -піридилу,  $-O$ -фенілу, де кожна фенільна або піридилна група необов'язково заміщена  $-F$  або  $-CH_3$ .

45 10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $-X-R^{10}$  вибраний з  $-CH_2$ -фенілу,  $-CH_2$ -піридилу,  $-CH(CH_3)$ -фенілу,  $-CH(CH_3)$ -піридилу, де кожна піридилна або фенільна група необов'язково заміщена  $-F$  або  $-CH_3$ .

50 11. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що  $R^3$  вибраний з піразолілу, імідазолу, бензімідазолілу, імідазопіридину і імідазопіримідину і  $R^3$  заміщений  $-X-R^{10}$  і  $R^3$  необов'язково додатково заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з  $R^9$ , де  $R^9$ ,  $X$  і  $R^{10}$  є такими, як визначено в п. 1.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що  $R^9$  незалежно вибраний з  $-C_{1-3}$ алкілу,  $-O-C_{1-3}$ алкілу,  $-N(C_{1-3}алкілу)_2$ , фенілу і 6-членного гетероциклоалкілу, де

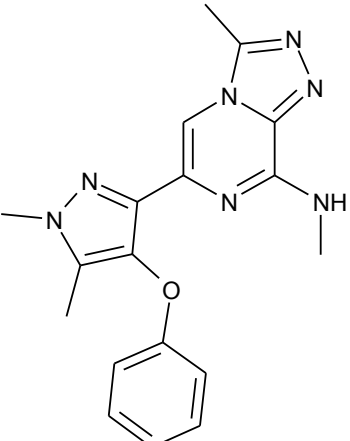
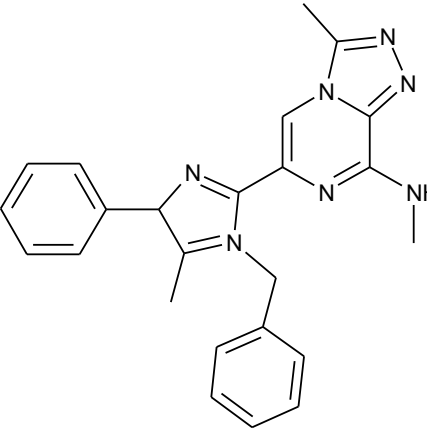
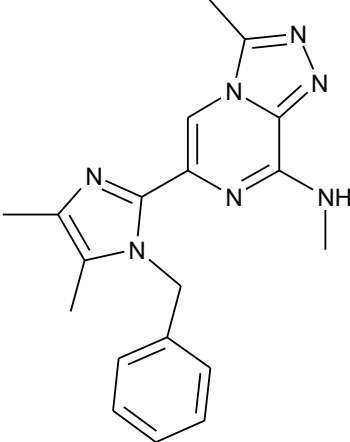
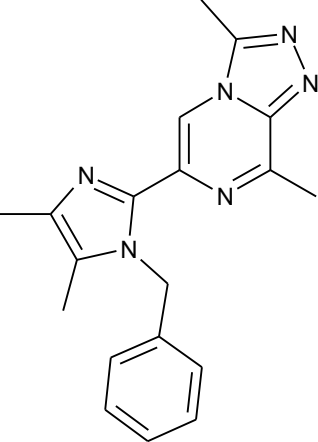
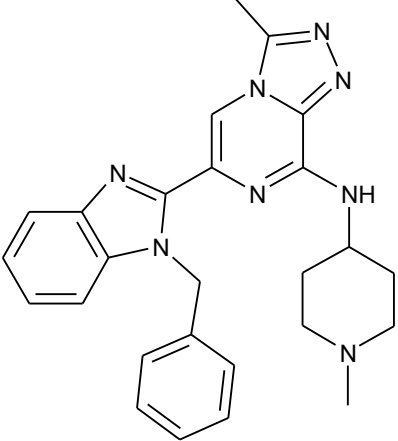
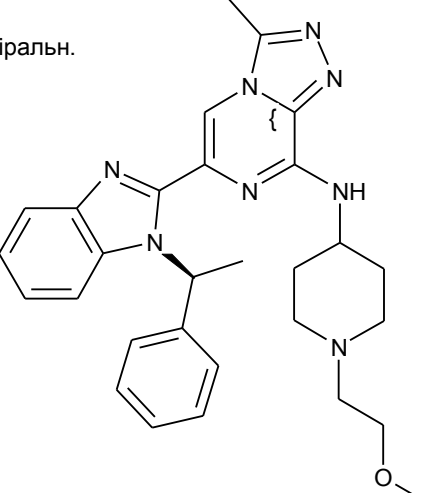
гетероциклоалкіл необов'язково може бути заміщений однією або декількома групами, незалежно вибраними з =O і -C<sub>1-3</sub>алкілу.

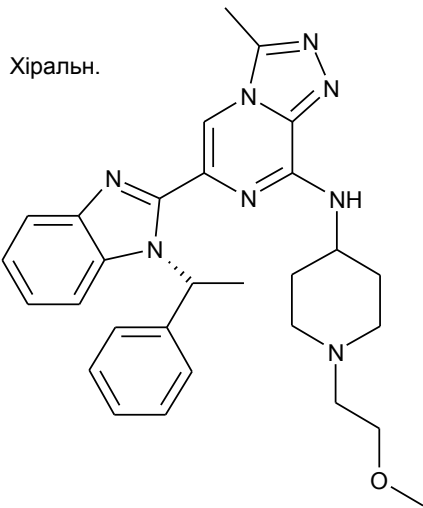
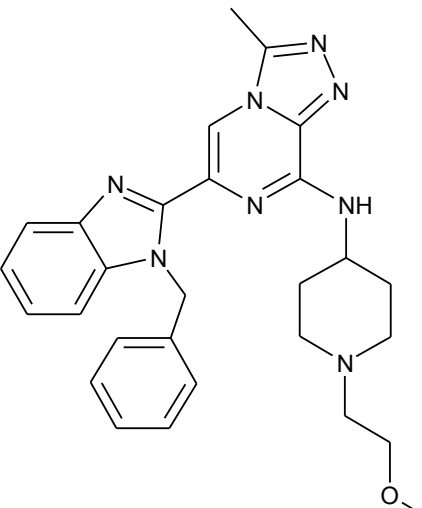
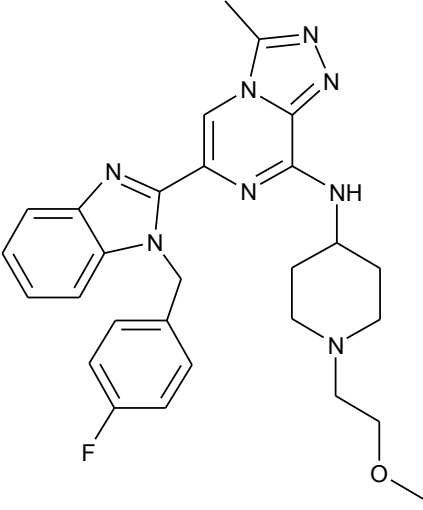
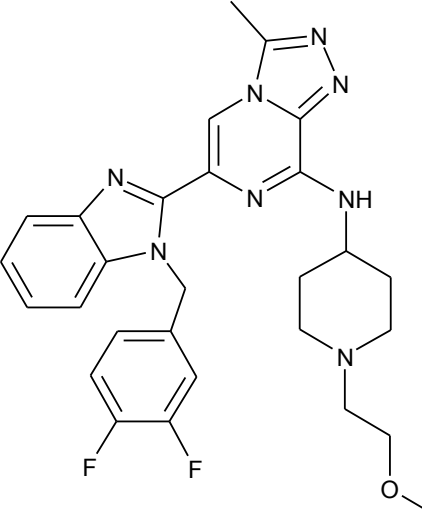
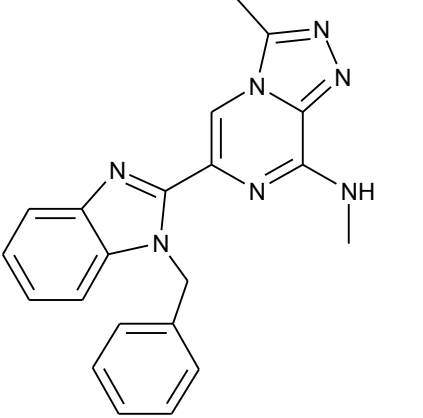
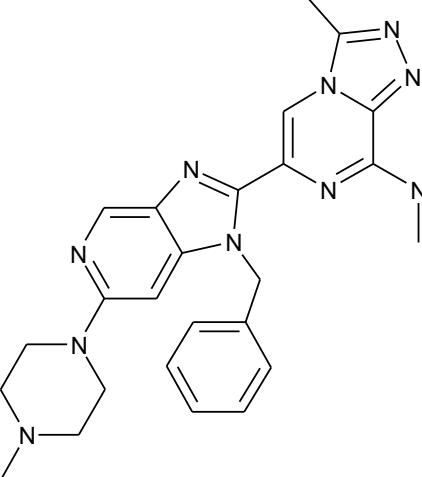
5 13. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> являє собою імідазопіридин або бензімідазол, який заміщений -CH<sub>2</sub>-фенілом або -CH<sub>2</sub>-піридилом, -CH(CH<sub>3</sub>)-піридилом і  
гетероциклоалкільна група необов'язково може бути заміщена однією або декількома групами, незалежно вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу.

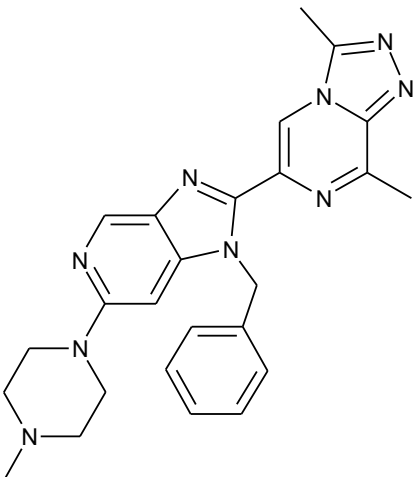
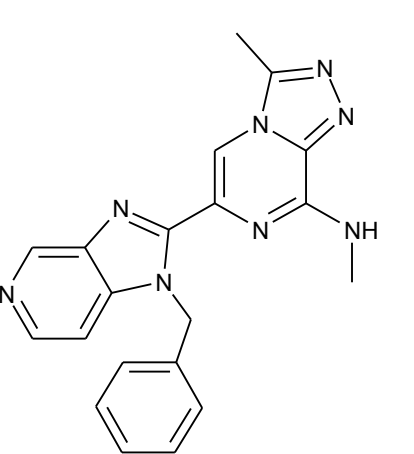
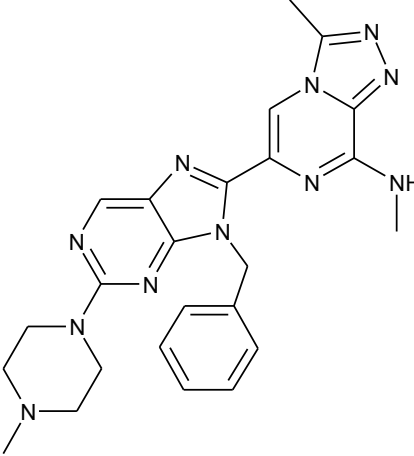
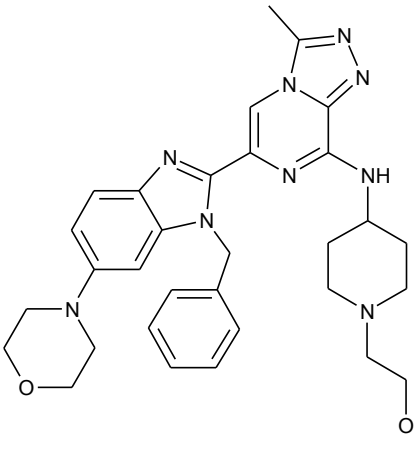
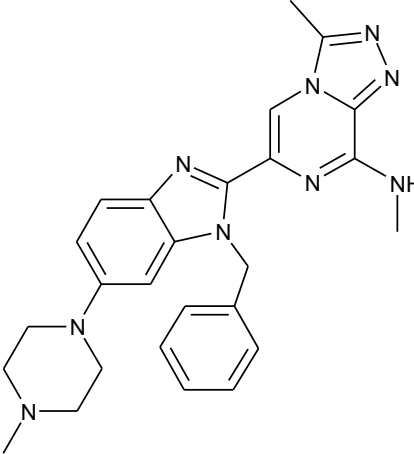
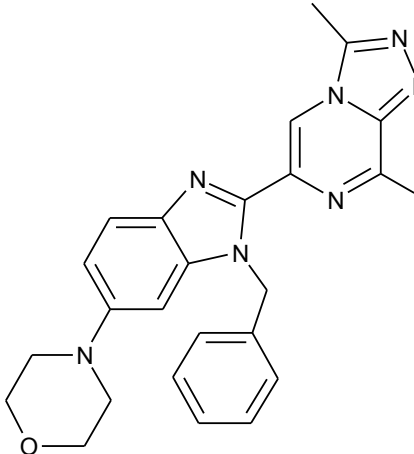
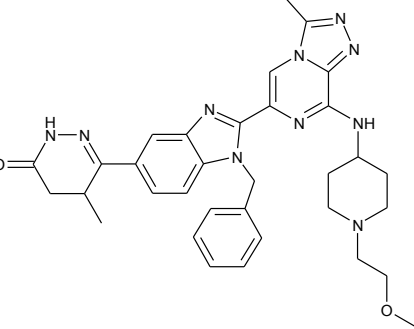
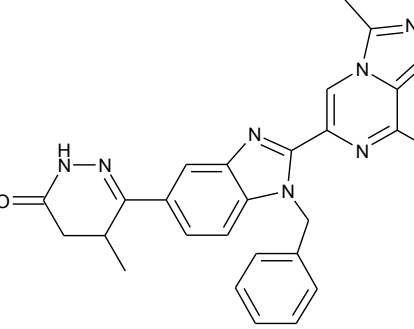
10 14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що R<sup>3</sup> являє собою імідазопіридин або бензімідазол, який заміщений -CH<sub>2</sub>-фенілом, -CH(CH<sub>3</sub>)-піридилом або -CH<sub>2</sub>-піридилом і заміщений -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або морфолінілом, або піперазинілом, де морфолінільна або піперазинільна групи необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з -C<sub>1-3</sub>алкілу.

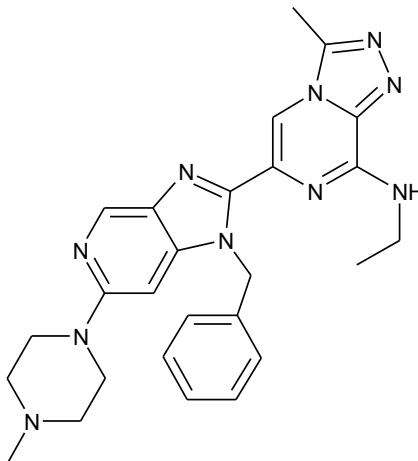
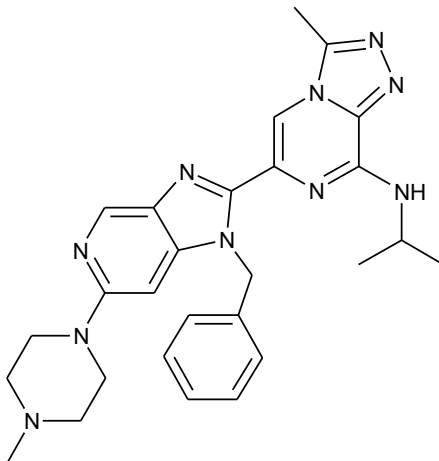
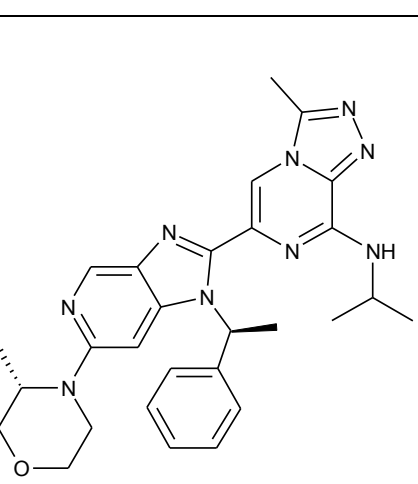
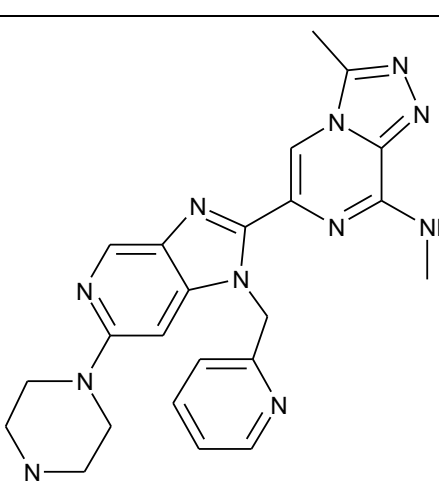
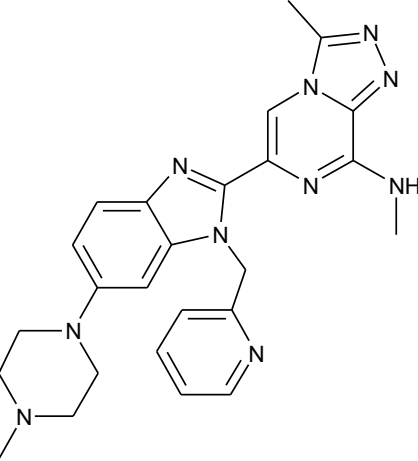
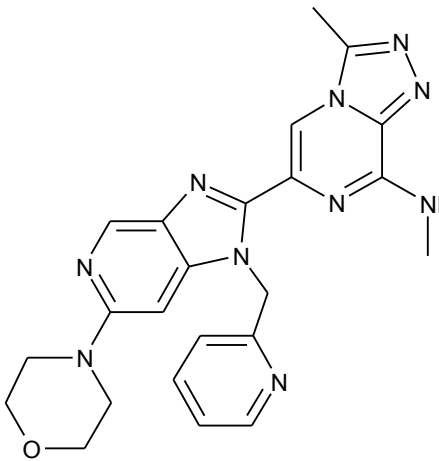
15. Сполука за п. 1, вибрана з

Пр.№	Структура	Пр.№	Структура
I-1		I-2	
I-3		I-4	

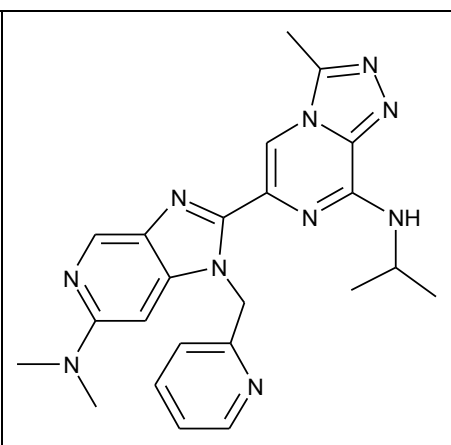
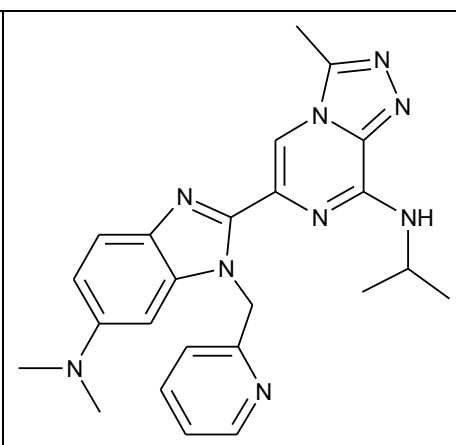
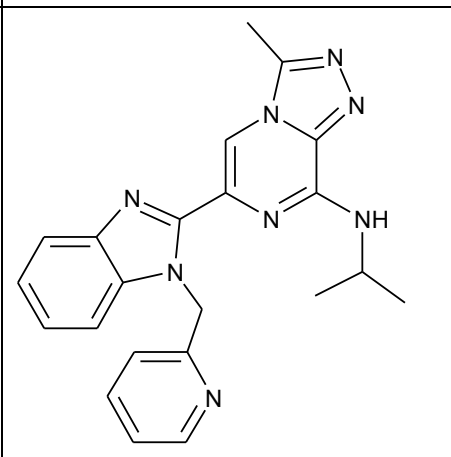
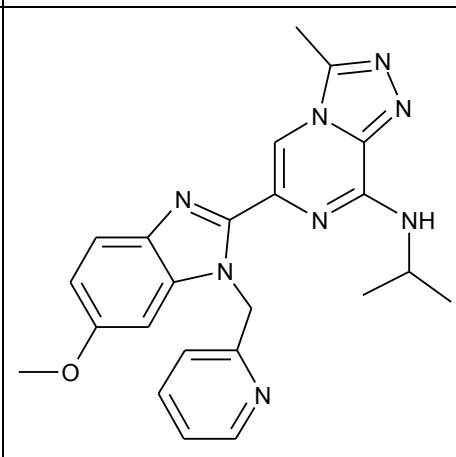
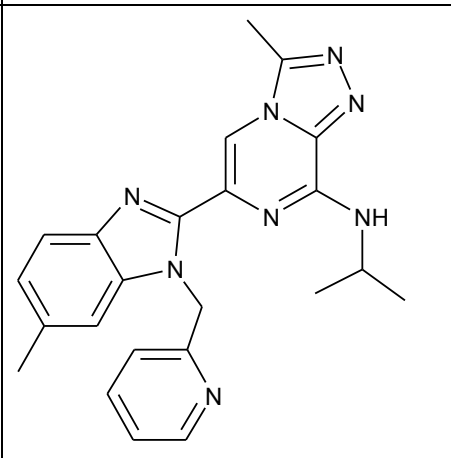
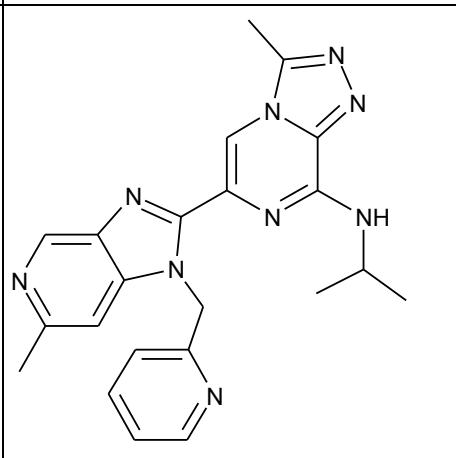
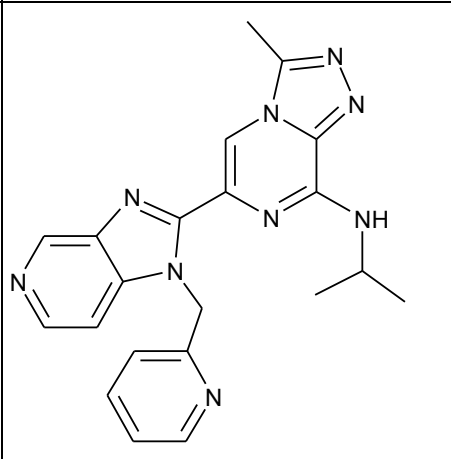
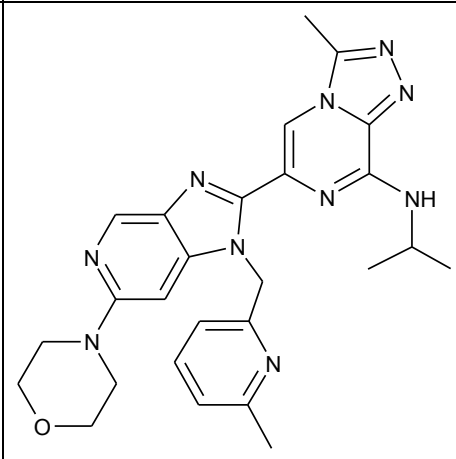
I-5		II-1	
II-2		II-3	
III-1		III-2	<p>Хіральн.</p> 

<p>III-3</p>	<p>Хіральн.</p> 	<p>Ш-4</p>	
<p>III-5</p>		<p>III-6</p>	
<p>III-7</p>		<p>III-8</p>	

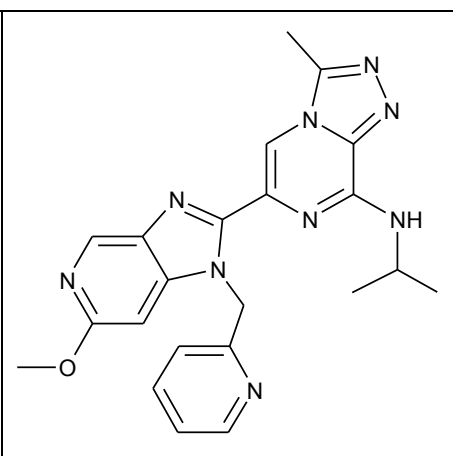
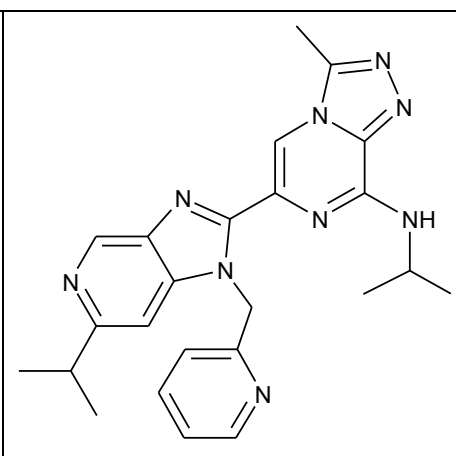
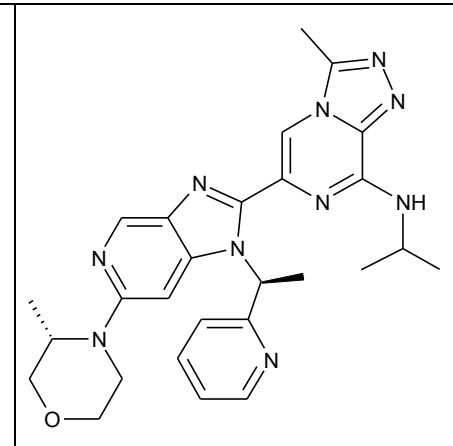
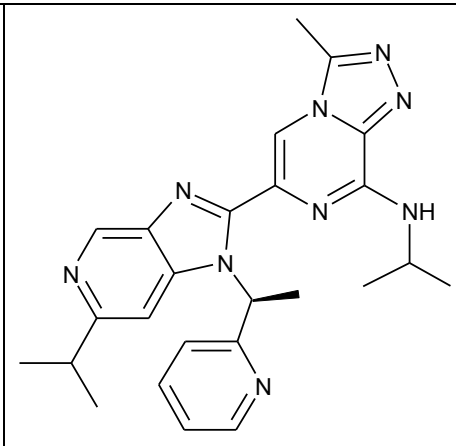
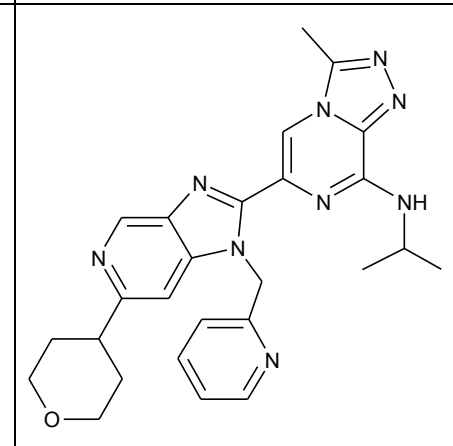
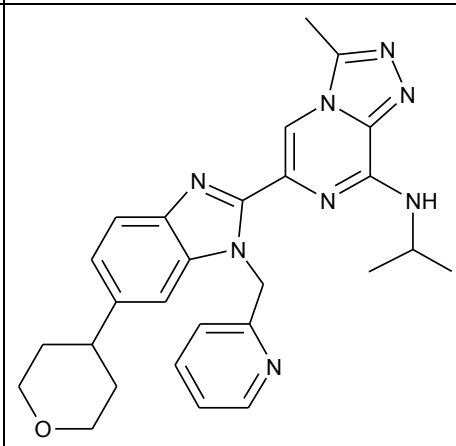
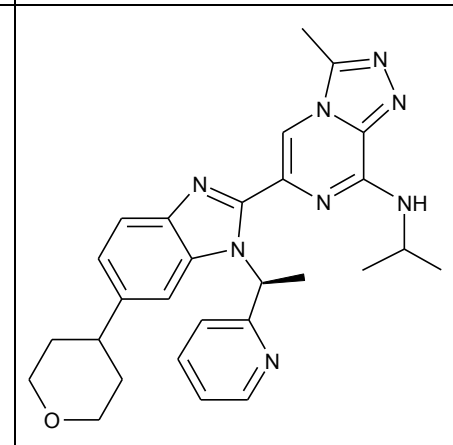
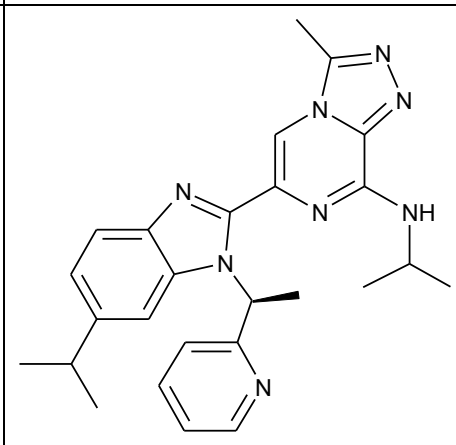
<p>III-9</p>		<p>III-10</p>	
<p>III-11</p>		<p>III-12</p>	
<p>III-13</p>		<p>III-14</p>	
<p>III-15</p>		<p>III-16</p>	

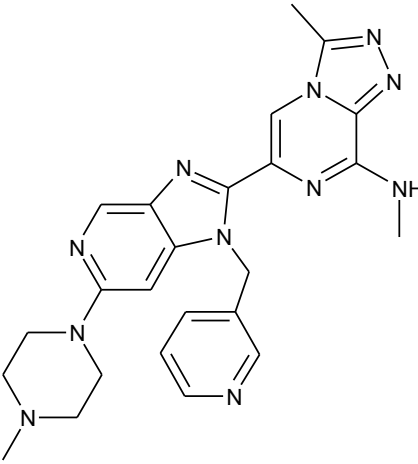
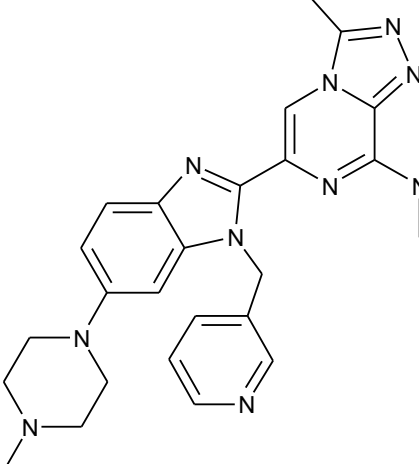
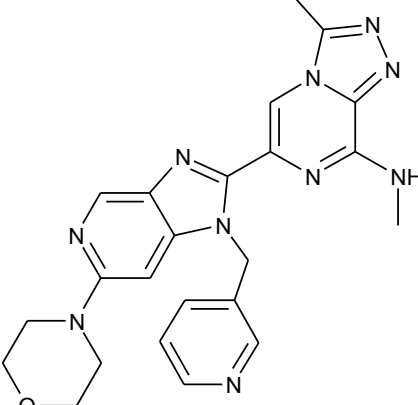
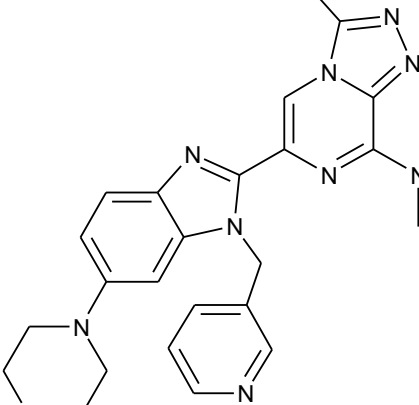
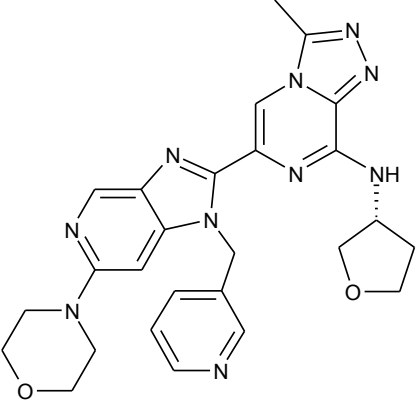
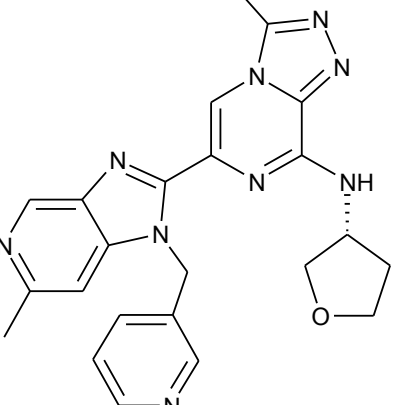
<p>III-17</p>		<p>III-18</p>	
<p>III-19</p>		<p>III-20</p>	
<p>III-21</p>		<p>III-22</p>	

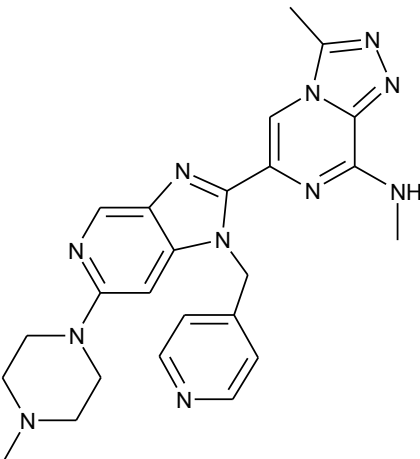
III-23		III-24	
III-25		III-26	
III-27		III-28	
III-29		III-30	

III-31		III-32	
III-33		III-34	
III-35		III-36	
III-37		III-38	

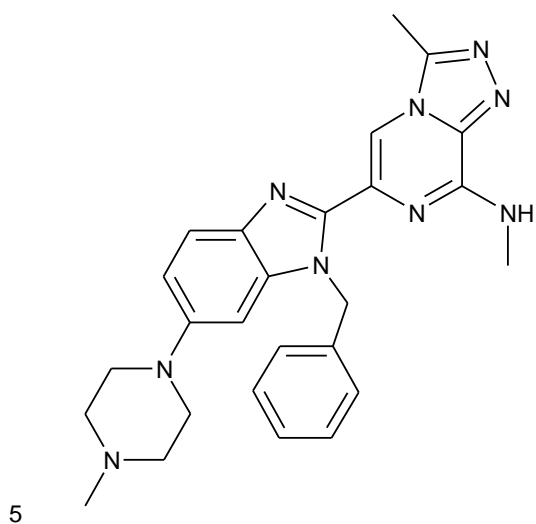


<p>III-39</p>		<p>III-40</p>	
<p>III-41</p>		<p>III-42</p>	
<p>III-43</p>		<p>III-44</p>	
<p>III-45</p>		<p>III-46</p>	

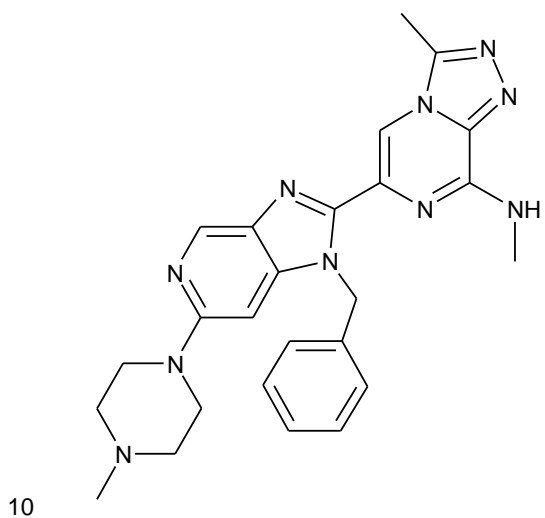
<p>III-47</p>		<p>III-48</p>	
<p>III-49</p>		<p>III-50</p>	
<p>III-51</p>		<p>III-52</p>	

III-53			
--------	---	--	--

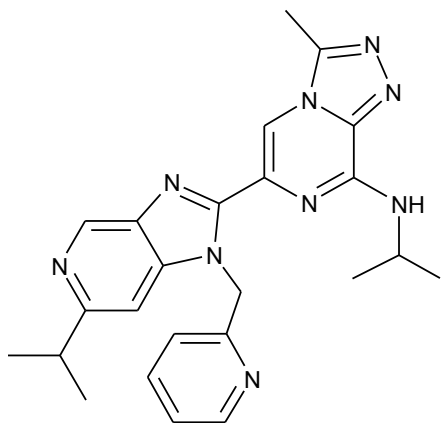
де сполука необов'язково може бути представлена у формі солей.  
16. Сполука за п. 1 (III-13)



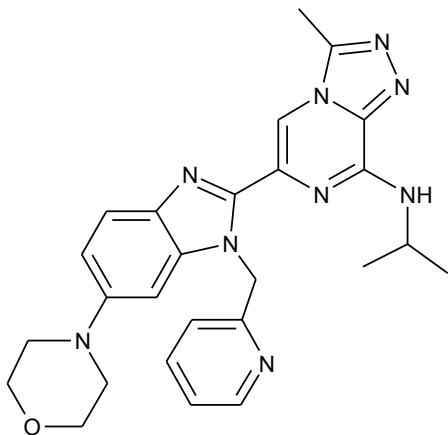
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
17. Сполука за п. 1 (III-8)



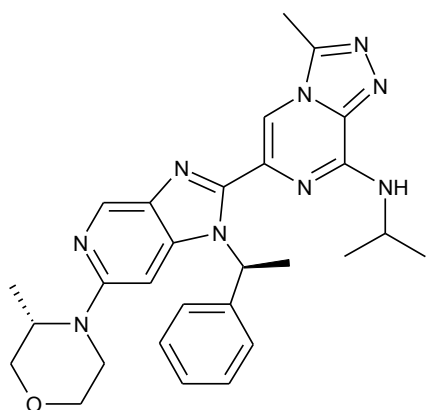
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
18. Сполука за п. 1 (III-40)



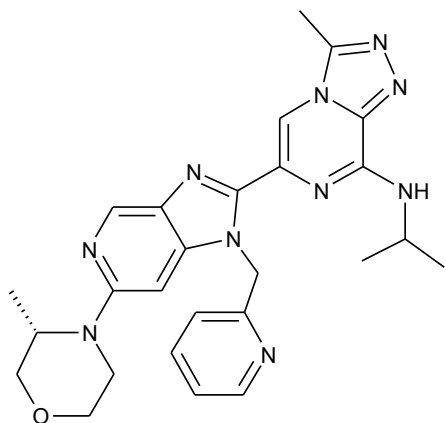
- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
19. Сполука за п. 1 (III-26)



- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
20. Сполука за п. 1 (III-19)

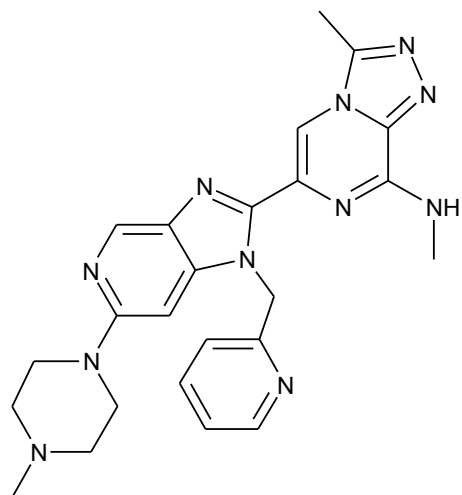


- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
21. Сполука за п. 1 (III-30)



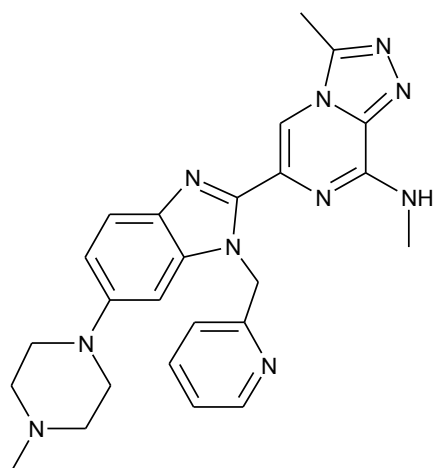
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
22. Сполука за п. 1 (III-20)

5



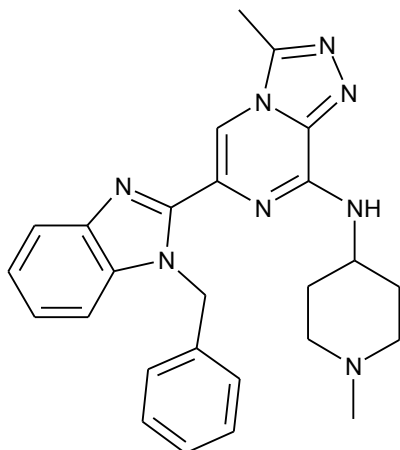
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
23. Сполука за п. 1 (III-21)

10



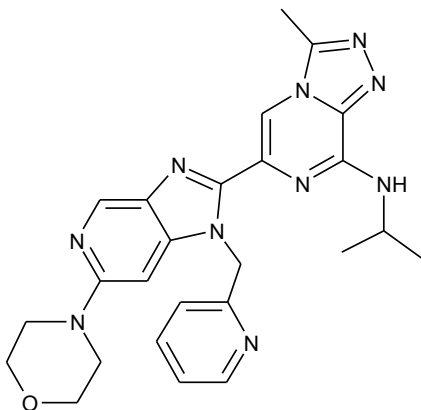
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
24. Сполука за п. 1 (III-1)

15



або її фармацевтично прийнятна сіль.  
25. Сполука за п. 1 (III-27)

5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Застосування сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятних солей в лікуванні й/або запобіганні раку.
27. Фармацевтичний препарат, який містить як активну речовину одну або декілька сполук загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-25 необов'язково в комбінації із загальноприйнятими наповнювачами й/або носіями.
28. Фармацевтичний препарат, що містить сполуку загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-25 або одну з її фармацевтично прийнятних солей і щонайменше одну іншу цитостатичну або цитотоксичну активну речовину, яка відрізняється від формули (I).
29. Застосування сполуки загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятних солей як лікарських засобів.
30. Застосування за п. 26 в лікуванні злоякісних захворювань кровотворної системи.
31. Застосування за п. 26 в лікуванні гострої мієлолейкоми (ГМЛ) або множинної мієломи (ММ).
32. Застосування за п. 26 в лікуванні раку легенів, печінки, ободової кишки, головного мозку, щитовидної залози, підшлункової залози, молочної залози, яєчників і передміхурової залози.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601