



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89123 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/08 (2008.01)

C07D 487/08 (2008.01)

C07D 495/08 (2008.01)

C07D 519/00

A61K 31/506

A61P 35/00

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

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБНОРМАЛЬНОГО РОСТУ КЛІТИН

1

2

(21) а200807169

(22) 11.12.2006

(24) 25.12.2009

(86) PCT/IB2006/003655, 11.12.2006

(31) 60/752,708

(32) 21.12.2005

(33) US

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) АРКАРІ ДЖОЕЛ ТОМАС, US, БХАТТАЧАРІА
САМІТ КУМАР, US, БРОСИУС АРТУР ДУГЛАС, US,
ЛУЗЗІО МАЙКЛ ДЖОЗЕФ, US, НЕЛЬСОН КЕНДРА
ЛОУІЗ, US, ПЕН ГОНґУА, US, САУСЕРС ДЖЕЙМС
АЛЬФРЕД ДЖ., US, ВІШКА ДОНН ГРЕґОРІ, US,
ХІАО ДЖУН, CN

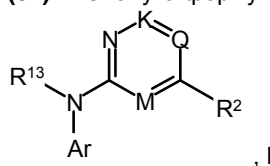
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 2005111016 A

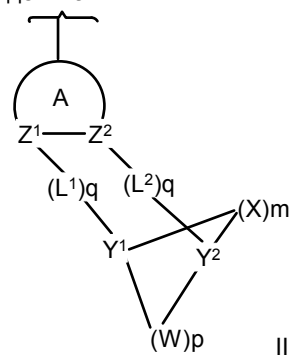
WO 2004056786 A

WO 2005111023 A

(57) 1. Сполука формули I:



де Ar є

або її фармацевтично прийнятна сіль, де
K - C(R¹) або N;

M - C(H) або N;

Q - C(D) або N;

D - замісник, вибраний з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероциклі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -(C₆-C₁₀)перфлуорований арил, -(C₁-C₉)перфлуорований гетероарил, -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCO⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені D-замісники -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероциклі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCO⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R⁵, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклі, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCO⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, і де кожний з зазначених -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₁-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-

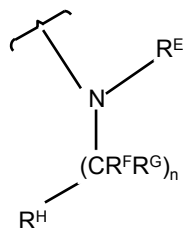
(13) C2

(11) 89123

(19) UA

C₉)гетероарилу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-;

R¹ і R² є однаковими або різними і є незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -(C₆-C₁₀)перфлуорований арил, -(C₁-C₉)перфлуорований гетероарил, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил можуть, як варіант, бути заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з R⁵, R⁶ і



де

n - ціле, від 0 до 4;

R^E - замісник, вибраний з групи, яку складають гідроген, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁶, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероцикліл, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -(C₆-C₁₀)перфлуорований арил, -(C₁-C₉)перфлуорований гетероарил; де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероцикліл, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -(C₁-C₆)алкіл, -CN, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R⁵, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R⁶, -SO₂R⁶ і -CONR³R⁴,

кожна R^F є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₁-C₉)гетероцикліл, -NR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₂-C₉)гетероцикліл, -NR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R⁵ і -CONR³R⁴.

кожна R^G є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -CO₂R⁵ і -CONR³R⁴, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл і -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені -(C₂-C₆)алкеніл і -(C₂-C₆)алкініл можуть бути, як варіант, заміщені 1-3 групами R¹⁰, R^E і R^H можуть разом з атомами, до яких вони приєднані, утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант, перервані 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-

NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -
(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -
(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, і де за-
значені -(C₂-C₉)гетероциклі, -(C₂-
C₁₀)гетероциклоалкені, -(C₅-
C₁₀)гетеробіциклоалкіл і -(C₆-
C₁₀)гетеробіциклоалкені, як варіант, заміщені 1-3
компонентами, незалежно вибраними з групи, яку
складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-
C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкені, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-
NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-
NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -
(C₂-C₉)гетероциклі, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -
SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -
NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

R^H є замісником, вибраним з групи, яку складають:
(a) гідроген;

(b) -(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил, як варі-
ант, заміщений 1-3 компонентами, незалежно виб-
раними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -
(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂, -
(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₂-
C₉)гетероциклі, -(C₁-C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -
NHSO₂-(C₁-C₆)алкіл, -NHSO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл, -
N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₁-
C₆)алкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -N((C₃-
C₆)циклоалкіл)-(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₃-
C₆)циклоалкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -O(C₁-
C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₃-
C₆)циклоалкіл, -C(O)-(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, -
C(O)(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -C(O)(C₆-C₁₀)арил, -
C(O)(C₂-C₉)гетероциклі, -C(O)(C₁-C₉)гетероарил, -
C(O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(O)O(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -
C(O)O(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(C₂-C₉)гетероциклі, -
C(O)O(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-
C₆)алкіл, -SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл,
-SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкіл, -
SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, -
SO₂N((C₁-C₆)алкіл)((C₃-C₆)циклоалкіл), -SO₂N((C₃-
C₆)циклоалкіл)₂ і -SO₂NR³R⁴, де зазначені -(C₆-
C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант, пере-
рвані 1-3 елементами, вибраними з групи, яку
складають -S-, -O-, -N-, -NH- і -NR¹¹, і де зазначені
-(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант,
злиті з -(C₃-C₁₀)циклоалкільним або -(C₂-
C₉)гетероциклільним компонентом, а зазначені -
(C₃-C₁₀)циклоалкільний або -(C₂-
C₉)гетероциклільний компоненти, як варіант, замі-
щені 1-3 елементами, вибраними з групи, яку
складають галоген, гідрокси, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-
C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл,
-(C₆-C₁₀)арил, -(C₂-C₉)гетероциклі, -(C₁-
C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -NHSO₂-(C₁-C₆)алкіл, -
NHSO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-
C₆)алкіл), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -
N((C₃-C₆)циклоалкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₃-
C₆)циклоалкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -O(C₁-
C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₃-
C₆)циклоалкіл, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, -
C(O)(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -C(O)(C₆-C₁₀)арил, -
C(O)(C₂-C₉)гетероциклі, -C(O)(C₁-C₉)гетероарил, -
C(O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(O)O(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -
C(O)O(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(C₂-C₉)гетероциклі, -
C(O)O(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-
C₆)алкіл, -SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл,

-SO₂CF₃, SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH(C₃-
C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, SO₂N((C₁-
C₆)алкіл)((C₃-C₆)циклоалкіл), -SO₂N((C₃-
C₆)циклоалкіл)₂ і -SO₂NR³R⁴;
(c) -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкені, -(C₆-
C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкені, -(C₂-
C₉)гетероциклі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкені, -(C₆-
C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-
C₉)гетеробіциклоалкені і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-
C₉)гетероциклі, як варіант, заміщений 1-3 компо-
нентами, незалежно вибраними з групи, яку скла-
дають галоген, гідрокси, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-
C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл,
-(C₆-C₁₀)арил, -(C₂-C₉)гетероциклі, -(C₁-
C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -NSO₂-(C₁-C₆)алкіл, -
NHSO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-
C₆)алкіл), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -
N((C₃-C₆)циклоалкіл)-(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₃-
C₆)циклоалкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -O(C₁-
C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₃-C₆)алкіл, -
O-SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -
C(O)CF₃, -C(O)(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -C(O)(C₆-
C₁₀)арил, -C(O)(C₂-C₉)гетероциклі, -C(O)(C₁-
C₉)гетероарил, -C(O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(O)O(C₃-
C₁₀)циклоалкіл, -C(O)O(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(C₂-
C₉)гетероциклі, -C(O)O(C₁-C₉)гетероарил, -
C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -
SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -
SO₂NH(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкіл,
SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)((C₃-
C₆)циклоалкіл), -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкіл)₂ і -
SO₂NR³R⁴, де зазначені -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-
C₁₀)циклоалкені, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-
C₁₀)біциклоалкені, -(C₂-C₉)гетероциклі, -(C₂-
C₁₀)гетероциклоалкені, -(C₆-
C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-
C₉)гетеробіциклоалкені і -(C₁-C₆)алкіл-(C₂-
C₉)гетероциклі, як варіант, перервані 1-3 елемен-
тами, вибраними з групи, яку складають -
C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -
C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -(C=CR³R⁴)-, -
(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -
S-, -O- і -NR³-, а зазначені -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-
C₁₀)циклоалкені, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-
C₁₀)біциклоалкені, -(C₂-C₉)гетероциклі, -(C₂-
C₁₀)гетероциклоалкені, -(C₆-
C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-
C₉)гетеробіциклоалкені, як варіант, злиті з -(C₆-
C₁₀)арилом або -(C₁-C₉)гетероарилом, як варіант,
заміщеними 1-3 компонентами, незалежно виб-
раними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -
(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂, -
(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₂-
C₉)гетероциклі, -(C₁-C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -
NHSO₂-(C₁-C₆)алкіл, -NHSO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл, -
N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₁-
C₆)алкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -N((C₃-
C₆)циклоалкіл)(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₃-
C₆)циклоалкіл)(SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл), -O(C₁-
C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂-(C₃-
C₆)циклоалкіл, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, -
C(O)(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -C(O)(C₆-C₁₀)арил, -
C(O)(C₂-C₉)гетероциклі, -C(O)(C₁-C₉)гетероарил, -
C(O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(O)O(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -
C(O)O(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(C₂-C₉)гетероциклі, -
C(O)O(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-
C₆)алкіл, -SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-(C₃-C₆)циклоалкіл,

C(O)O(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкіл, -SO₂(C₁-C₆)алкіл, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, SO₂N((C₁-C₆)алкіл)(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкіл)₂ і -SO₂NR³R⁴,
(d) -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл і -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, де зазначений -(C₁-C₆)алкіл, як варіант, заміщений 1-3 компонентами, вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂, -NR³R⁴, -NH₂SO₂(C₁-C₆)алкіл, -NH₂SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₁-C₆)алкіл), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл), -N((C₃-C₆)циклоалкіл)(SO₂(C₁-C₆)алкіл), -N((C₃-C₆)циклоалкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл), -NHC(O)(C₁-C₆)алкіл, -NHC(O)(C₃-C₆)циклоалкіл, -NHC(O)(C₂-C₉)гетероциклілі, -NHC(O)(C₆-C₁₀)арил, -NHC(O)(C₁-C₉)гетероарил, -N((C₁-C₆)алкіл)C(O)(C₁-C₆)алкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)C(O)(C₃-C₆)циклоалкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)C(O)(C₂-C₉)гетероциклілі, -N((C₁-C₆)алкіл)C(O)(C₆-C₁₀)арил, -N((C₁-C₆)алкіл)C(O)(C₁-C₉)гетероарил, -O(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, -C(O)(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -C(O)(C₆-C₁₀)арил, -C(O)(C₂-C₉)гетероциклілі, -C(O)(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(O)O(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -C(O)O(C₆-C₁₀)арил, -C(O)O(C₂-C₉)гетероциклілі, -C(O)O(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкіл, -SO₂(C₁-C₆)алкіл, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкіл)₂ і -SO₂NR³R⁴, де зазначений -(C₁-C₆)алкіл, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(O), -SO₂, -S-, -O- і -NR¹¹; і

у R^H (b)-(d) кожний замісник, компонент або елемент, як варіант, заміщений 1-3 радикалами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₂-C₉)гетероциклілі, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

A є кільцевою системою, вибраною з групи, яку складають -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₁₀)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₂-C₉)гетероарил, де зазначені -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₁₀)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₂-C₉)гетероарил зазначеного кільця A, як варіант, перервані 1-3 елементами, вибраними з групи, яку

складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂, -S-, -O- і -NR³-, причому зазначена кільцева система A, як варіант, заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

Z¹ і Z² є однаковими або різними і є незалежно вибраними з групи, яку складають -C-, -CR⁷- і -N-, де R⁷ є однаковими або різними;

Y¹ і Y² є однаковими або різними і є незалежно вибраними з групи, яку складають -CR⁷- і -N-, де R⁷ є однаковими або різними;

кожна з L¹ і L² незалежно є зв'язуючою групою, вибраною з групи, яку складають -CR⁸R⁹-, -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -(C=N-NOR⁵)-, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -N-C(O)R⁸-, -SO₂, -S-, -O- і -NR³, де L¹ не є -C(R⁸)=C(R⁸)- або -C≡C-, коли Z¹ або Y¹ є N, і L² не є -C(R³)=C(R³)- або -C≡C-, коли Z² або Y² є N;

q - ціле, від 0 до 3;

L¹ і замісник A або L² і замісник A можуть разом утворювати -(C₅-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, де кожний з зазначених -(C₅-C₇)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)R⁵-, -C=N-N-C(O)-OR³-, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂, -S-, -O- і -NR³-, і кожний з зазначених -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклілу і -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілу, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, -CF₃, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -OR¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -OC(O)R¹⁶, -OC(O)OR¹⁶, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -SO₂N(R¹⁶)₂ і -NR¹⁶SO₂R¹⁶;

X і W є однаковими або різними і кожна з них незалежно вибрана з групи, яку складають -CR⁸R⁹-, -NR¹²-, -C(O)-, -(C=NR³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -(C=N-NOR⁵)-, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR³R⁴)- і -O-, де один або більше суміжних атомів карбону або гетероатомів вибрані з X, Y¹, Y², або W, як варіант, злита з кільцевою системою, вибраною з групи, яку складають -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, а зазначені -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₆-C₁₀)арил, як варіант,

перервані 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-C(R^3)=C(R^3)-$, $-C(O)-$, $-(C=N-R^3)-$, $-(C=N-NR^3R^4)-$, $-(C=N-NOR^3)-$, $-(C=CR^3)-$, $-(C=C(R^3)C(O)-NR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)OR^6)-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-O-$ і $-NR^3-$, і де кожний з зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкільної, $-(C_2-C_9)$ гетероциклічної, $-(C_6-C_{10})$ арильної і $-(C_1-C_9)$ гетероарильної кільцевих систем, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, яку складають гідроген, гідроксил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, NO_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-NH(C_1-C_6)$ алкіл, $-NH(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-NH(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-NH(C_6-C_{10})$ арил, $-NH(C_1-C_9)$ гетероарил, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, $-N((C_3-C_7)$ циклоалкіл) $_2$, $-N((C_2-C_9)$ гетероцикліл) $_2$, $-N((C_6-C_{10})$ арил) $_2$, $-N((C_1-C_9)$ гетероарил) $_2$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-O(C_6-C_{10})$ арил, $-O(C_1-C_9)$ гетероарил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2H$, $-SO_2((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, $-NHSO((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $SO_2((C_1-C_6)$ алкіл); Y^1 разом з W , Y^2 разом з W , Y^1 разом з X , Y^2 разом з X , X разом з W або L разом з Y можуть утворювати $-(C_5-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл і $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкеніл, де кожний з зазначених $-(C_5-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-C(R^3)=C(R^3)-$, $-C(O)-$, $-(C=N-R^3)-$, $-(C=N-NR^3R^4)-$, $-C=N-N-C(O)-R^5$, $-C=N-N-C(O)OR^3$, $-(C=CR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)-NR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)OR^6)-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-O-$ і $-NR^3-$, і де кожний з зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, NO_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-NR^{16}_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$; W разом з іншою W , X разом з іншою X , L^1 разом з іншою L^1 або L^2 разом з іншою L^2 можуть утворювати $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкеніл, $-(C_6-C_{10})$ арил або $-(C_1-C_9)$ гетероарил, де кожний з зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-C(R^3)=C(R^3)-$, $-C(O)-$, $-(C=N-R^3)-$, $-(C=N-NR^3R^4)-$, $-C=N-N-C(O)-R^5$, $-C=N-N-C(O)OR^3$, $-(C=CR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)-NR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)OR^6)-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-O-$ і $-NR^3-$, і де кожний з зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_5-C_{10})$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, NO_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$;

кожна з R^3 і R^4 є незалежно замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{11})$ біциклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл), $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$ і $-SO_2((C_1-C_6)$ алкіл); де зазначені $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{11})$ біциклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл) і $-SO_2((C_1-C_6)$ алкіл), як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають аміно, гідроген, гідроксил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, NO_2 , $=O$, $=S$, $=NR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-NH(C_1-C_6)$ алкіл, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8CONR^8R^9$, $-NH(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-NH(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-NH(C_6-C_{10})$ арил, $-NH(C_1-C_9)$ гетероарил, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, $-N((C_3-C_7)$ циклоалкіл) $_2$, $-N((C_2-C_9)$ гетероцикліл) $_2$, $-N((C_6-C_{10})$ арил) $_2$, $N((C_1-C_9)$ гетероарил) $_2$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-O(C_6-C_{10})$ арил, $-O(C_1-C_9)$ гетероарил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2H$, $-SO_2((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, $-NHSO_2((C_1-C_6)$ алкіл), $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $SO_2((C_1-C_6)$ алкіл), $-NHSO_2NR^8R^9$, де R^3 і R^4 , якщо приєднані до одного й того ж атома нітрогену, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_9)$ алкініл, $-CR^5=N-NR^5R^6$, $-CR^5=N-OR^{10}$, $-CR^5=N-NR^5=C(O)R^{10}$, $-CR^5=N-NR^5C(O)OR^{10}$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^6$; R^5 є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_7)$ циклоалкеніл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл) і $-P(O)(OR^{16})_2$, де зазначені $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, гідроксил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-NH(C_1-C_6)$ алкіл, $-NH(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-NH(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-NH(C_6-C_{10})$ арил, $-NH(C_1-C_9)$ гетероарил, $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, $-N((C_3-C_7)$ циклоалкіл) $_2$, $-N((C_2-C_9)$ гетероцикліл) $_2$, $-N((C_6-C_{10})$ арил) $_2$, $-N((C_1-C_9)$ гетероарил) $_2$, $-O(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-O(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-O(C_6-C_{10})$ арил, $-O(C_1-C_9)$ гетероарил, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2H$, $-SO_2((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH((C_1-C_6)$ алкіл), $-SO_2N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, $-NHSO_2((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $SO_2((C_1-C_6)$ алкіл); R^6 є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-CO_2H$, де зазначені $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл) і $-SO_2((C_1-C_6)$ алкіл);

R^{12} є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)NR^{15}C(O)NR^{15}$ і $-SO_2(R^{15})_2$, де зазначені $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$;

R^{13} є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)H$, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-((C_1-C_6)$ алкіл) OR^{14} , $-((C_1-C_6)$ алкіл) NR^3R^4 та $-P(O)(OR^{16})_2$;

R^{14} є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл і $-P(O)(OR^{16})_2$;

R^{15} є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил, де зазначені $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$;

дві групи R^{15} , якщо приєднані до одного атома нітрогену, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^{16}=N-N(R^{16})_2$, $-CR^{16}=N-OR^{16}$, $-CR^{16}=N-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-CR^3=N-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-OR^{16}$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-CO_2R^{16}$, $-CON(R^{16})_2$, $-SR^{16}$, $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-NHCOR^{16}$, $-NR^{16}CON(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$;

R^{16} є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил;

дві групи R^{16} , якщо приєднані до одного атома нітрогену, можуть утворювати $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил;

m - ціле, від 1 до 4; i

p - ціле, від 1 до 4.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що $M \in N$.

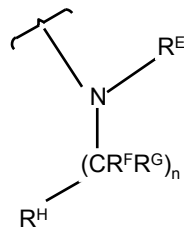
3. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $Q \in C(D)$, а D вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл, де у D зазначений $-(C_1-C_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $K \in C(R^1)$ і R^1 вибрано з

групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-CF_3$, $-NO_2$ і $-CN$.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $M \in N$, $K \in C(H)$ і $Q \in C(CF_3)$.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $R^2 \in$



де R^E є гідроген, $n=0$ і $R^H \in -(C_3-C_{10})$ циклоалкіл.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $A \in -(C_6-C_{10})$ арил, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $CR^3=N-NR^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що Z^1 і $Z^2 \in -CR^7-$, кожна з Y^1 , $Y^2 \in -CH-$ і кожна з L^1 , L^2 незалежно вибрана з групи, яку складають $-CR^8R^9-$.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $W \in -CR^8R^9$ і $p=2$.

10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що $X \in -NR^{12}-$ і $m=1$.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $X \in -NR^{12}-$, а R^{12} є замісником, вибраним з групи, яку складають $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})_2$, $-C(O)NR^{15}C(O)R^{15}$ і $-SO_2R^{15}$.

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що $R^{12} \in -C(O)R^{15}$.

13. Сполука, вибрана з групи, яку складають:

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-гідроксіетанон,

2-аміно-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,

1-[6-(5-хлорциклобутиламінопіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,

N-(2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-оксоетил)-ацетамід,

6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометилпіримідин-2-іламіно)-(1S,2R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-карбонової кислоти,

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-

1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-метоксіетанон,
 [6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-циклопропілметанон,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 N4-циклобутил-N2-[(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-5-трифлуорметилпіримідин-2,4-діамін,
 (+/-)-1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-циклопропіламіно-5-метилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-циклопропіламіно-5-флуорпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-етиламіно-5-метилпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-етиламіно-5-флуорпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-етиламіно-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(5-флуор-4-((S)-2-метоксиметилпіролідин-1-іл)-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 N4-циклобутил-N2-[(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-6-іл]-5-трифлуорметилпіримідин-2,4-діамін,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-метилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-флуорпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 N-{2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-оксоетил}-ацетамід,
 метиловий естер [6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-оцтової кислоти,
 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл)-(1R,4S))-піролідин-2-ілметанон,

[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-циклопропілметанон,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-метоксіетанон,
 ізопропіламід 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-карбонової кислоти,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-метиламіноетанон,
 1-[6-(5-хлор-4-циклобутиламінопіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-флуорпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-етилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 1-[6-(4-циклобутиламіно-5-метилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 N4-циклопропіл-N2-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-6-іл-5-трифлуорметилпіримідин-2,4-діамін,
 N4-циклопропіл-N2-[(1R,4S)-9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-6-іл]-5-трифлуорметилпіримідин-2,4-діамін,
 1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-2-метоксіетанон,
 (+/-)-1-[6-(4-(2-метоксіетиламіно)-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-етанон,
 (+/-)-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметилпіримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазанонафталін-9-іл]-N,N-диметилацетамід,
 і фармацевтично прийнятні солі цих сполук.
 14. Спосіб лікування абнормального росту клітин у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, яка є ефективною у лікування абнормального росту клітин.
 15. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з попередніх пунктів і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід стосується нових похідних піримідину, які можуть бути використані у лікуванні абнормального росту клітин, наприклад, при раку у ссавців. Винахід також стосується способу застосування таких сполук у лікуванні абнормального росту

клітин у ссавців, зокрема, людини, і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Відомо, що клітина може стати раковою внаслідок перетворення частини її ДНК в онкоген (тобто ген, який після активації викликає утворення злоякісних пухлинних клітин). Деякі онкогени

кодують протеїни, які є аберантними кіназами тирозину, здатними спричиняти перетворення клітин. Надмірна експресія нормальної протоонкогенної кінази тирозину також може викликати проліферативні розлади, іноді злоякісного фенотипу.

Рецепторами кінази тирозину є ензими, які присутні у мембрані клітини і охоплюють домен позаклітинного зв'язування для факторів росту, наприклад, епідермального фактору росту, трансмембранний домен і внутрішньоклітинну частину, яка функціонує як кіназа для специфічних до фосфорилату залишків тирозину у протеїнах, і тому впливають на проліферацію клітин. Інші рецептори кінази тирозину включають c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr і VEGFR. Відомо, що такі кінази часто аберантно експресовані у звичайних раках людини, наприклад, раку мозку, легенів, сквамозних клітин, сечового міхура, шлунку, грудей, голови і шиї, стравоходу і гінекологічних і тиреоїдних пухлин.

Зрозуміло, що інгібітори рецептору кінази тирозину можуть бути використані як селективні інгібітори росту ракових клітин у ссавців. Наприклад, ербстатин, інгібітор кінази тирозину, селективно послаблює у безтимусних голих мишей розвиток трансплантованої карциноми молочних залоз людини, яка експресує рецептор кінази тирозину (EGFR) епідермального фактору росту, але не діє на ріст інших карцином, що не експресують рецептор EGF. Отже, селективні інгібітори деяких рецепторів кінази тирозину можуть бути корисними у лікуванні абнормального росту клітин, зокрема, раку, у ссавців. Крім того, у лікуванні абнормального росту клітин, зокрема, раку, можуть бути корисними селективні інгібітори певних нерелеваторів кінази тирозину, наприклад, FAK (кіназа фокальної адгезії), Ick, src, abl або кінази серину/треоніну (наприклад, цикліно-залежних кіназ). FAK є відомим також як Кіназа Протеїн-тирозину 2 (PTK2).

Далі розглядаються інгібітори FAK.

Є свідчення того, що FAK, цитоплазматичний нерелеватор кінази тирозину, грає важливу роль у шляхах передачі сигналу клітинної матриці (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239) і його аберантна активація має зв'язок з підвищенням метастазного потенціалу пухлин (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). Спочатку FAK був ідентифікований як протеїн молекулярної маси 125кДа сильно тирозин-фосфорильований у клітинах, перетворених v-Src. Після цього було виявлено, що FAK є кіназою тирозину, локалізованою у фокальних адгезіях, які є місцями контакту між культивованими клітинами і їх субстратом і місцями інтенсивної фосфорилзації тирозину. FAK є фосфорильованим і, отже, є активним до зв'язування позаклітинної матриці (ECM) з інтегринами. Останнім часом дослідження показали, що підвищення рівня мРНК FAK супроводжує інвазивне пе-

ретворення пухлин, а послаблення експресії FAK (через антагоністичні олігонуклеотиди) викликає апоптоз у клітинах пухлини (Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418). Крім експресії у більшості типів клітин, FAK був знайдений у підвищених рівнях у більшості раків людини, зокрема, у високоінвазивних метастазах.

Було показано, що різні сполуки, наприклад, похідні стирену також мають властивості інгібітору кінази тирозину. У патентних публікаціях EP 0 566 226 A1 (20/10/1993), EP 0 602 851 A1 (22/06/1994), EP 0 635 507 A1 (25/01/1995), EP 0 635 498 A1 (25/01/1995) і EP 0 520 722 A1 (30/12/1992) показано, що деякі біциклічні похідні, зокрема хіназоліну, мають антиракові властивості, зумовлені їх інгібіторною активністю до кінази тирозину.

Крім того у заявці WO 92/20642 (26/11/1992) описано деякі біс-моно і біциклічні арильні і гетероарильні сполуки як інгібітори кінази тирозину, які можуть бути використані як інгібітори абнормальної проліферації клітин. У заявках WO 96/16960 (6/06/1996), WO 96/09294 (6/03/1996), WO 97/30034 (21/08/1997), WO 98/02434 (22/01/1998), WO 98/02437 (22/01/1998) і WO 98/02438 (22/01/1998) описано заміщені біциклічні гетероароматичні похідні як інгібітори кінази тирозину, які можуть бути використані таким же чином. Крім того, наведений, далі перелік публікацій стосується біс-моно і біциклічних арильних і гетероарильних сполук, що можуть бути використані як інгібітори кінази тирозину: WO 03/030909, WO 03/032997, заявки на патент США 2003/181 474, 2003/162 802, патент США 5 863 924, WO 03/078404, патент США 4 507 146, WO 99/41253, WO 01/72744, WO 02/48133, заявка на патент США 2002/156 087, WO 02/102783 і WO 03/063794.

У заявці на патент США 10/734,039 від 11/12/2003 розглянуто широкий клас нових похідних піримідину, які є інгібіторами кінази, зокрема, інгібіторами FAK. Крім того у заявці на патент США 10/733 215 від 11/12/2003 описано більш вузький підклас похідних піримідину, а саме, такі, що несуть 5-амінооксиндол і є інгібіторами кінази тирозину, зокрема, інгібіторами FAK. Такі сполуки можуть бути використані у лікуванні абнормального росту клітин.

Наведене нижче стосується інгібіторів Aurora-2.

Багато кіназ беруть участь у регуляторних каскадах для клітин, де їх субстрати можуть включати інші кінази, активність яких регулюється їх фосфорильованим станом. Врешті решк активність деяких низхідних ефекторів модулюється фосфорильованою, зумовленою активацією такого шляху.

Родина кінази серину/треоніну (SIT) включає члени, які знаходять на всіх стадіях різних сигнальних каскадів, включаючи ті, що беруть участь у контролі росту клітин, їх міграції і диференціації і секреції гормонів, фосфорильованні факторів транскрипції, отриманих через змінену експресію гену, скороченні м'язів, глікозному метаболізмі, контролі синтезу клітинного протеїну і регуляції клітинного циклу.

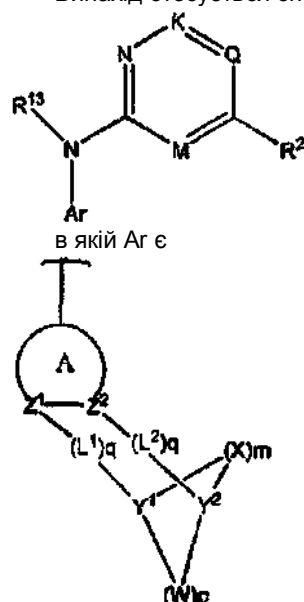
Родиною мітотичних кіназ серину/треоніну є родина кіназ Aurora (AUR). Було виявлено, що ця

родина грає суттєву роль у генеруванні сигналів, що ініціюють і підтримують мітоз. Було виявлено, що кінзи Ауорога є занадто експресованими у деяких типах пухлин, включаючи рак кишечника, рак грудей і лейкемію. Дві головні ізоформи кінз Ауорога були ідентифіковані і позначені А і В. Ауорога А також відома як Ауорога-2 (AUR2), STK6, ARK1, Ауорога/IPL1, а Ауорога В також відома як Ауорога 1 або AUR1. Кінзи Ауорога були характеризовані і ідентифіковані у патентах США 5 962 312 і 5 972 676, в яких описано поліпептиди Ауорога 1 (AUR-1) і Ауорога-2 (AUR-2), нуклеїнові кислоти, що кодують такі поліпептиди, клітини, тканини і тварини, що мають такі нуклеїнові кислот, антитіла для таких поліпептидів, аналізи з використанням таких поліпептидів і способи реалізації переліченого.

Надмірна експресія кінз Ауорога, зокрема, Ауорога-2, у клітинах пухлин є об'єктом для лікувальної інтервенції і створюють суттєву можливість контролю ділення клітин у багатьох типах раку, зокрема, раку товстої кишки і грудей. Згідно з винаходом, були знайдені нові гетероароматичні інгібітори кінзи Ауорога, здатні модулювати (знижувати) активність кінз Ауорога у ракових клітинах.

Відповідно, існує потреба у додаткових селективних інгібіторах певних рецепторів і нерекцепторів кінз тирозину, які можуть бути використані у лікуванні абнормального росту клітин, наприклад, раку у свавців. Винахід включає нові похідні піримідину, які є інгібіторами кінз і інгібіторами нерекцепторів кінзи тирозину, наприклад, FAK, Рук, HgK, Ауорога-1 і Ауорога-2, і можуть бути використані у лікуванні абнормального росту клітин.

Винахід стосується сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі,

де

K - C(R¹) або N

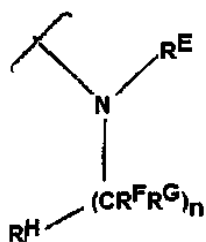
M - C(H) або N;

Q - C(D) або N;

D - замісник, вибраний з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)-перфлуорований

алкеніл, -(C₃-C₆)-перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероциклілі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -(C₆-C₁₀)-перфлуорований арил, -(C₁-C₉)перфлуорований гетероарил, -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені D-замісники -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероциклілі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R⁵, -CR³=N-N-C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, і де кожний з зазначених -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)-біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₁-C₉)гетероциклілі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR⁵, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-;

R¹ і R² є однаковими або різними і є незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкініл, -(C₃-C₆)-перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₆-C₉)гетероарил, -(C₆-C₁₀)-перфлуорований арил, -(C₁-C₉)перфлуорований гетероарил, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил можуть, як варіант, бути заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з R⁵, R⁶ і



де

n - ціле, від 0 до 4;

R^E - замісник, вибраний з групи, яку складають

гідроген, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)-перфлуорований алкініл, -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁶, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероциклілі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеро-біциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -(C₆-C₁₀)-перфлуорований арил, -(C₁-C₉)-перфлуорований гетероарил; де зазначені

-(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероциклілі, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -(C₁-C₉)алкіл, -CN, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -CO₂R⁵, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R⁶, -SO₂R⁶ і -CONR³R⁴; кожна R^F є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)-перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₁-C₉)гетероциклілі, -NR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₁-C₉)гетероциклілі, -NR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -CO₂R⁵ і -CONR³R⁴;

кожна R^G є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)-перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)-перфлуорований

алкеніл, -(C₃-C₆)-перфлуорований алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -CO₂R⁵ і -CONR³R⁴, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл і -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл і -(C₂-C₆)алкініл можуть бути, як варіант, заміщені 1-3 групами R¹⁰;

R^E і R^H можуть разом з атомами, до яких вони приєднані, утворювати -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, де зазначені -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₅-C₁₀)гетеробіциклоалкіл і -(C₆-C₁₀)гетеробіциклоалкеніл, як варіант, перервані 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, і де зазначені -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₅-C₁₀)гетеробіциклоалкіл і -(C₆-C₁₀)гетеробіциклоалкеніл, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

R^H є замісником, вибраним з групи, яку складають:

(а) гідроген;

(б) -(C₆-C₁₀)арил або -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант, заміщений 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідроксид, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкіл-P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₁-C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -NHSO₂(C₁-C₆)алкіл, -NHSO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂-(C₃-C₆)алкіл), -N((C₁-C₆)алкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл), -N((C₃-C₆)циклоалкіл)-(SO₂-(C₁-C₆)алкіл), -N((C₃-C₈)циклоалкіл)(SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл), -O(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂(C₁-C₆)алкіл, -O-SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, -C(O)(C₃-C₆)циклоалкіл, -C(O)(C₆-C₁₀)арил, -

C(O)(C₁-C₆)алкіл-O(C₁-C₆)алкіл, -SO₂(C₁-C₆)алкіл, -SO₂(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂CF₃, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH(C₃-C₆)циклоалкіл, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)((C₃-C₆)циклоалкіл), -SO₂N((C₃-C₆)циклоалкіл)₂ і SO₂NR³R⁴, де зазначений -(C₁-C₆)алкіл, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(O), -SO₂, -S-, -O- і -NR¹¹; і

у R^H (b)-(d) кожний замісник, компонент або елемент, як варіант, заміщений 1-3 радикалами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілі, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілі, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₂-C₉)гетероциклілі, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

A є кільцевою системою, вибраною з групи, яку складають -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₁₀)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₂-C₉)гетероарил, де зазначені -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₁₀)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₂-C₉)гетероарил зазначеного кільця A, як варіант, перервані 1-3 елементами, вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, причому зазначена кільцева система A, як варіант, заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₁-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілі, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілі, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

Z¹ і Z² є однаковими або різними і є незалежно вибраними з групи, яку складають -C-, -CR⁷- і -N-, де R⁷ є однаковими або різними;

Y¹ і Y² є однаковими або різними і є незалежно вибраними з групи, яку складають -CR⁷- і -N-, де R⁷ є однаковими або різними,

кожна з L¹ і L² є незалежно є зв'язуючою групою, вибраною з групи, яку складають -CR⁸R⁹-, -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -(C=N-NOR⁵)-, -C=CR³R⁴-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -N-C(O)R⁸-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, де L¹ не є -C(R⁸)=C(R⁸)- або -C=C-, коли Z¹

або Y¹ є N, і L² не є -C(R³)=C(R³)- або -C=C-, коли Z² або Y² є N;

q - ціле, від 0 до 3;

L¹ і замісник A або L² і замісник A можуть разом утворювати -(C₅-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, де кожний з зазначених -(C₅-C₇)циклоалкілі, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілі, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -(C=N-NOR⁵)-, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, і кожний з зазначених -(C₃-C₇)циклоалкілі, -(C₃-C₁₀)циклоалкенілі, -(C₂-C₉)гетероциклілі і -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, -CF₃-, -CN-, -NO₂-, -(C₁-C₆)алкіл, -OR¹⁶-, -C(O)OR¹⁶-, -OC(O)R¹⁶-, -OC(O)OR¹⁶-, -N(R¹⁶)₂-, -NR¹⁶C(O)R¹⁶-, -SO₂R¹⁶-, -SO₂N(R¹⁶)₂ і -NR¹⁶SO₂R¹⁶;

X і W є однаковими або різними і кожна з них незалежно вибрана з групи, яку складають -CR⁹R⁹-, -NR¹²-, -C(O)-, -(C=NR³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -(C=N-NOR⁵)-, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR³R⁴)- і -O-, де один або більше суміжних атомів карбону або гетероатомів вибрані з X, Y¹, Y², або W, як варіант, злита з кільцевою системою, вибраною з групи, яку складають -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, а зазначені -(C₃-C₇)циклоалкілі, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -(C₆-C₁₀)арил, як варіант, перервані 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -(C=N-NOR⁵)-, -(C=CR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁶)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, і де кожний з зазначених -(C₃-C₇)циклоалкільної, -(C₂-C₉)гетероциклільної, -(C₆-C₁₀)арильної і -(C₁-C₉)гетероарильної кільцевих систем, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, яку складають гідроген, гідроксил, галоген, -CF₃-, -CN-, -NO₂-, -(C₁-C₆)алкіл, NH(C₁-C₆)алкіл, NH(C₃-C₇)циклоалкіл, NH(C₂-C₉)гетероциклілі, -NH(C₆-C₁₀)арил, -NH(C₁-C₉)гетероарил, -N((C₁-C₆)алкіл)₂-, -N((C₃-C₇)циклоалкіл)₂-, -N((C₂-C₉)гетероциклілі)₂-, -N((C₆-C₁₀)арил)₂-, -N((C₁-C₉)гетероарил)₂-, -O(C₁-C₆)алкіл, -O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₂-C₉)гетероциклілі, -O(C₆-C₁₀)арил, -O(C₁-C₉)гетероарил, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероциклілі, -CO₂H-, -C(O)((C₁-C₆)алкіл), -SO₂H-, -SO₂((C₁-C₆)алкіл), -SO₂NH₂-, -SO₂NH((C₁-C₆)алкіл), -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂-, -NHSO(C₁-C₆)алкіл) і -N((C₁-C₆)алкіл)SO₂((C₁-C₆)алкіл);

Y¹ разом з W, Y² разом з W, Y¹ разом з X, Y² разом з X, X разом з W або L разом з Y можуть утворювати -(C₅-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₉)гетероциклілі і -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, де кожний з зазначених -(C₅-C₇)циклоалкілі, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілі, -(C₂-C₉)гетероциклілі і -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкенілі, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-,

$C(O)-$, $-(C=N-R^3)-$, $-(C=N-NR^3R^4)-$, $-C=N-N-C(O)-R^5$, $-C=N-N-C(O)OR^3$, $-(C=CR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)-NR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)OR^6)-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-O-$ і $-NR^3-$, і де кожний з зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_1-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$;

W разом з іншою W, X разом з іншою X, L^1 разом з іншою L^1 або L^2 разом з іншою L^2 можуть утворювати $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкеніл, $-(C_6-C_{10})$ арил або $-(C_1-C_9)$ гетероарил, де кожний з зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу і $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, як варіант, перерваний 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-C(R^3)=C(R^3)-$, $-C(O)-$, $-(C=N-R^3)-$, $-(C=N-NR^3R^4)-$, $-C=N-N-C(O)-R^5$, $-C=N-N-C(O)OR^3$, $-(C=CR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)-NR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)OR^6)-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-O-$ і $-NR^3-$, і де кожний зазначених $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_5-C_{10})$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, NO_2 , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$;

кожна з R^3 і R^4 є незалежно замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{11})$ біциклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_9)гетероциклоалкіл)$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$ і $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$; де зазначені $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{11})$ біциклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_9)$ гетероарил, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_2-C_9)гетероциклоалкіл)$ і $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають аміно, гідроген, гідроксил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=NR^8$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-NH(C_1-C_6)алкіл$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8CONR^8R^9$, $-NH(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-NH(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-NH(C_6-C_{10})арил$, $-NHC(C_1-C_9)гетероарил$, $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_3-C_7)циклоалкіл)_2$, $-N((C_1-C_9)гетероцикліл)_2$, $-N((C_6-C_{10})арил)_2$, $N((C_1-C_9)гетероарил)_2$, $-O(C_1-C_6)алкіл$, $-O(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-O(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-O(C_6-C_{10})арил$, $-O(C_1-C_9)гетероарил$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2H$, $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2N(C_1-C_6)алкіл_2$, $-NHSO_2((C_1-C_6)алкіл)$, $N((C_1-C_6)алкіл)$, $SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, $-NHSO_2NR^8R^9$, де R^9 і R^4 , якщо приєднані до одного й того ж атому нітрогену, можуть утворювати $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-$

$C_6)алкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, $-CR^5=N-NR^5R^6$, $-CR^5=N-OR^{10}$, $-CR^5=N-NR^5=NR^5C(O)R^{10}$, $-CR^5=N-NR^5C(O)OR^{10}$, $-NR^5R^6$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-SR^8$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NHCOR^5$, $-NR^5CONR^5R^6$ і $-NR^5SO_2R^6$;

R^5 є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_5-C_7)циклоалкеніл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-(C_6-C_{10})арил$, $-(C_1-C_9)гетероарил$, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$ і $-P(O)(OR^{16})_2$, де зазначені $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-(C_6-C_{10})арил$, $-(C_1-C_9)гетероарил$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, гідроксил, галоген, $-CF_3$, $-ON$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-NH(C_1-C_6)алкіл$, $-NH(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-NH(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-NH(C_6-C_{10})арил$, $-NH(C_1-C_9)гетероарил$, $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_3-C_7)циклоалкіл)_2$, $-N((C_2-C_9)гетероцикліл)_2$, $-N((C_6-C_{10})арил)_2$, $-N((C_1-C_9)гетероарил)_2$, $-O(C_1-C_6)алкіл$, $-O(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-O(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-O(C_6-C_{10})арил$, $-O(C_1-C_9)гетероарил$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2H$, $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2N(C_1-C_6)алкіл_2$, $-NHSO_2((C_1-C_6)алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)SO_2((C_1-C_6)алкіл)$;

R^6 є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-(C_6-C_{10})арил$, $-(C_1-C_9)гетероарил$, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$ і $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, де зазначені $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-(C_6-C_{10})арил$, $-(C_1-C_9)гетероарил$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$ і $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, як варіант, заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, гідроксил, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-NH(C_1-C_6)алкіл$, $-NH(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-NH(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-NH(C_6-C_{10})арил$, $-NH(C_1-C_9)гетероарил$, $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_3-C_7)циклоалкіл)_2$, $-N((C_2-C_9)гетероцикліл)_2$, $-N((C_6-C_{10})арил)_2$, $-N((C_1-C_9)гетероарил)_2$, $-O(C_1-C_6)алкіл$, $-O(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-O(C_1-C_9)гетероцикліл$, $-O(C_6-C_{10})арил$, $-O(C_1-C_9)гетероарил$, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_2-C_9)гетероцикліл$, $-CO_2H$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2H$, $-SO_2((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH((C_1-C_6)алкіл)$, $-SO_2N((C_1-C_6)алкіл)_2$, $-NHSO_2(C_1-C_6)алкіл$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)SO_2((C_1-C_6)алкіл)$;

R^7 є замісником, вибраним з групи, яку складають гідроген, галоген, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-NR^{10}R^{10}$, $-C(O)NR^{10}R^{10}$, $-OR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^{10}R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-NR^{10}CONR^{10}R^{10}$, $-NR^{10}SO_2R^{10}$, $-P(O)(OR^{10})_2$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, $-(C_2-C_6)$ -перфлуорований алкіл, $-(C_2-C_6)$ -перфлуорований алкеніл, $-(C_3-C_6)$ -перфлуорований алкініл, $-(C_3-C_7)циклоалкіл$, $-(C_3-C_{10})циклоалкеніл$, $-(C_5-C_{10})циклоалкіл$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкеніл$, $-(C_1-C_9)гетероцикліл$, $-(C_2-C_{10})гетероциклоалкеніл$, $-(C_5-C_{10})гетеробіциклоалкіл$, $-(C_6-C_{10})гетеробіциклоалкеніл$, $-(C_6-C_{10})арил$, $-(C_1-C_9)гетероарил$, $-(C_6-C_{10})перфлуорований арил$, $-(C_1-C_9)перфлуорований гетероарил$, де зазначені -

Дві групи R¹⁵, якщо приєднані до одного атому нітрогену, можуть утворювати -(C₂-

C₉)гетероцикліл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR¹⁶=N-N(R¹⁶)₂, -CR¹⁶=N-OR¹⁶, -CR¹⁶=N-NR¹⁶C(O)R¹⁶, -CR³=N-NR¹⁶C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁶)₂, -OR¹⁶, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R¹⁶, -CON(R¹⁶)₂, -SR¹⁶, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁶, -SO₂N(R¹⁶)₂, -NHCOR¹⁶, -NR¹⁶CON(R¹⁶)₂ і -NR¹⁶SO₂R¹⁶;

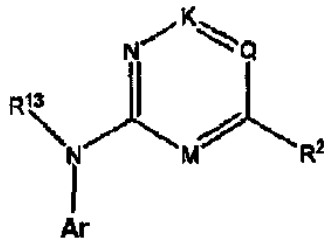
R¹⁶ є замісником, незалежно вибраним з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил;

Дві групи R¹⁶, якщо приєднані до одного атому нітрогену, можуть утворювати -(C₂-C₉)гетероцикліл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил;

m - ціле, від 1 до 4; i

p - ціле, від 1 до 4.

Винахід також стосується сполуки формули II



II

де Ar - злита біциклічна кільцева система, яка включає щонайменше одне місткове кільце, злите з щонайменше одним насиченим, ненасиченим або ароматичним кільцем, вибраним з групи, яку складають -(C₃-C₁₀)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₂-C₁₀)гетероцикліл, -(C₂-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₂-C₉)гетероарил, причому Ar, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁸, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR¹⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶;

і один або більше суміжних карбонових або гетероатомів зазначеного місткового кільця або зазначеного насиченого, ненасиченого або ароматичного кільця є, як варіант, злиті з кільцевою системою, вибраною з групи, яку складають -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, де зазначені -(C₃-C₇)циклоалкільна, -(C₂-C₉)гетероциклільна, -(C₆-C₁₀)арильна і -(C₁-C₉)гетероарильна кільцеві системи, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, яку складають гідроген, гідроксил, галоген, -CF₃, -CN, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -NH(C₁-C₆)алкіл, -NH(C₃-C₇)циклоалкіл, -NH(C₂-C₉)гетероцикліл, -NH(C₆-C₁₀)арил, -NH(C₁-C₉)гетероарил, -N((C₁-C₆)алкіл)₂, -N(C₃-C₇)циклоалкіл)₂, -N((C₂-C₉)гетероцикліл)₂, -N((C₆-C₁₀)арил)₂, -N((C₁-C₉)гетероарил)₂, -O(C₁-C₆)алкіл,

-O(C₃-C₇)циклоалкіл, -O(C₂-C₉)гетероцикліл, -O(C₆-C₁₀)арил, -O(C₁-C₉)гетероарил, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂H, -C(O)((C₁-C₆)алкіл), -SO₂H, -SO₂((C₁-C₆)алкіл), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆)алкіл), -SO₂N((C₁-C₆)алкіл)₂, -NHSO₂(C₁-C₆)алкіл) і -N((C₁-C₆)алкіл)SO₂(C₁-C₆)алкіл); i

K, M і Q є такими, що були визначені вище;

R¹ - R¹⁶ є такими, що були визначені вище;

Z¹ і Z² такими, що були визначені вище;

Y¹ і Y² є такими, що були визначені вище;

L¹ і L² є такими, що були визначені вище;

q є таким, що було визначено вище;

X є таким, що було визначено вище;

m є таким, що було визначено вище;

p є таким, що було визначено вище; i

r є таким, що було визначено вище.

Якщо не зазначено інше, сполуки формул I і II згадуються далі як "сполуки винаходу".

В одному з втілень M є N.

В іншому втіленні Q є C(D).

В іншому втіленні щонайменше одне місткове кільце є вибраним з групи, яку складають кільцеві системи 2,1,1, 2,2,1, 2,2,2, 3,2,1, 3,2,2 і 3,3,2.

В іншому втіленні Q є C(D), а D вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, -OR⁵, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкіл, -(C₂-C₆)перфлуорований алкеніл, -(C₃-C₆)перфлуорований алкініл, де зазначені -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл як D-замісники, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶.

В іншому втіленні Q є C(D), а D вибрано з групи, яку складають -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероцикліл, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, де зазначені -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкіл, -(C₆-C₁₀)біциклоалкеніл, -(C₁-C₉)гетероцикліл, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкіл, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкеніл, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарил, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -CR³=N-NR³R⁴, -CR³=N-OR⁵, -CR³=N-NR³C(O)R³, -CR³=N-NR³C(O)OR⁵, -NR³R⁴, -OR⁵, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₂-C₉)гетероцикліл, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶.

В іншому втіленні Q є C(D) і D вибрано з групи, яку складають -NR³R⁴, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁶, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR³CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶, де зазначені

$-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$ і $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^6$, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{OR}^5$, $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^5$, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$ і $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^6$.

В іншому втіленні Q є C(D) і D вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ і $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, де зазначений $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ і $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл.

В іншому втіленні Q є C(D) і D вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ і $-\text{CN}$.

В іншому втіленні Q є C(D) і D - $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, і $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл.

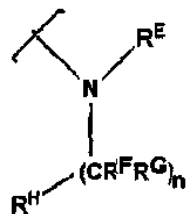
У бажаному втіленні Q є C(D) і D вибрано з групи, яку складають галоген, $-\text{CF}_3$ і $-\text{NO}_2$.

В іншому бажаному втіленні Q є C(D) і D є $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 галогеновими замісниками.

У більш бажаному втіленні Q є C(D) і D є $-\text{CF}_3$.

В іншому втіленні K є C(R¹).

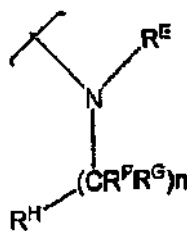
В іншому втіленні K є C(R¹) і R¹ вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -перфлуорований алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -перфлуорований алкеніл, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -перфлуорований алкініл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^6$ і



В іншому втіленні K є C(R¹) і R¹ вибрано з групи, яку складають $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_8)$ алкініл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -перфлуорований алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -перфлуорований алкеніл, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -перфлуорований алкініл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил.

В іншому втіленні K є C(R¹) і R¹ вибрано з групи, яку складають $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$ і $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^6$.

В іншому втіленні K є C(R¹) і R¹ є



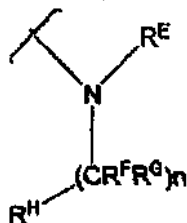
В іншому втіленні K є C(R¹) і R¹ вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, гідрокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ і $-\text{CN}$.

В іншому втіленні K є C(R¹) і R¹ є гідрогеном.

В іншому втіленні M є N, K є C(H) і K є C(H).

В іншому втіленні M є N, K є C(H), Q є C(CF₃) і K є C(H).

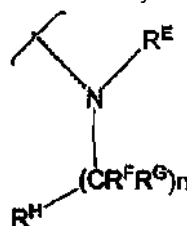
В іншому втіленні R² вибрано з групи, яку складають гідроген, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^6$ і



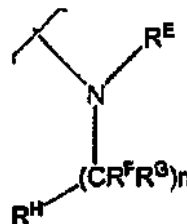
В іншому втіленні, R² вибрано з групи, яку складають $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ гетероцикліл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил, де зазначені $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ циклоалкеніл, $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил і $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ гетероарил можуть, як варіант, бути заміщені 1-3 компонентами, незалежно вибраними з R⁵ і R⁶.

В іншому втіленні R² вибрано з групи, яку складають $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHCOR}^5$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$ і $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^6$.

В іншому втіленні, R² є

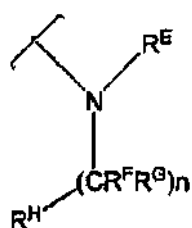


У більш бажаному втіленні R є

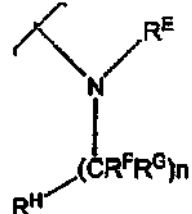


R^E - гідроген, n=0

В іншому бажаному втіленні R² є



R^E - гідроген, $n=0$, R^H - $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл
В іншому бажаному втіленні R^2 є



R^E - гідроген, $n=0$, а R^H вибрано з групи, яку складають -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил і -циклогексил.

В іншому втіленні, A є $-(C_5-C_{10})$ арил, як варіант, заміщений 1-3 замісниками незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні, A є $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні A вибрано з групи, яку складають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл і циклодецил, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні A є $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні, A вибрано з групи, яку складають циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклононеніл і циклодеценіл, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, гало-

ген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{16}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні, A є $-(C_2-C_{10})$ гетероцикліл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні A є $-(C_2-C_{10})$ гетероциклоалкеніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, CN , $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні A є $-(C_1-C_9)$ гетероарил, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{15}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

В іншому втіленні A вибрано з групи, яку складають оксазол, імідазол, тіазол, фурил, тіеніл, піроло, піридил, піразил, піримідил, хінолін, ізохінолін, хіназолін, бензімідазол і піридопіримідин, де кожний з зазначених оксазольної, імідазольної, тіазольної, фурильної, тіенільної, пірольної, піридинської, піразильної, піримідинської, хінолінової, ізохінолінової, хіназолінової, бензімідазольної і піридопіримідинової груп, як варіант, перервана 1-3 елементами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-C(R^3)=C(R^3)-$, $-C(O)-$, $-(C=N-R^3)-$, $-(C=N-NR^3R^4)-$, $-(ON-NOR^3)-$, $-(C=CR^3)-$, $-(OC(R^3)C(O)-NR^3R^4)-$, $-(C=C(R^3)C(O)OR^6)-$, $-SO_2-$, $-S-$, $-O-$ і $-NR^3-$.

У бажаному втіленні A вибрано з групи, яку складають феніл і нафтил, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають гідроген, галоген, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CR^3=N-NR^3R^4$, $-CR^3=N-OR^5$, $-CR^3=N-NR^3C(O)R^3$, $-CR^3=N-NR^3C(O)OR^5$, $-NR^3R^4$, $-OR^5$, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_2-C_9)$ гетероцикліл, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^3R^4$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCOR^{19}$, $-NR^3CONR^3R^4$ і $-NR^3SO_2R^6$.

У більш бажаному втіленні A є феніл.

В одному з втілень Z^1 і Z^2 є $-CR^7-$.

В іншому втіленні кожна з Y^1 і Y^2 є $-CH-$.

В іншому втіленні кожна L^1 і L^2 є незалежно - CR^8R^9 .

У бажаному втіленні $q=0$.

В іншому бажаному втіленні X і W є однаковими або різними і кожна незалежно вибрана з групи, яку складають $-CR^8R^9$ і $-NR^{12}$.

В іншому втіленні X вибрано з групи, яку складають $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - і $-S(O)NR^3$ -.

В іншому втіленні X є $-CR^8R^9$.

В іншому втіленні, X є $-C(O)$ -.

В іншому втіленні, X є $-C(=NR^3)$ -.

В іншому втіленні, X є $-O$ -.

У бажаному втіленні, X є $-NR^{12}$ -.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$ - і $m=1$.

В іншому втіленні R^{12} є $-C(O)R^{15}$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-OR^{16}$, $-C(O)(R^{16})_2$, $-C(O)OR^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$.

В іншому бажаному втіленні, X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, $-CF_3$, $-CN$ і $-NO_2$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-OR^{16}$, $-C(O)(R^{16})_2$, $-C(O)OR^{16}$ і $-OC(O)R^{16}$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, як варіант, заміщений 1-3 компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-SO_2N(R^{16})_2$ і $-NR^{16}SO_2R^{16}$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений $-N(R^{16})_2$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений $-NR^{16}C(O)R^{16}$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений $-SO_2R^{16}$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений $-SO_2N(R^{16})_2$.

В іншому бажаному втіленні X є $-NR^{12}$, $m=1$, R^{12} є $-C(O)R^{15}$ і R^{15} є $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений $-NR^{16}SO_2R^{16}$.

В іншому втіленні W вибрано з групи, яку складають $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - і $-S(O)NR^3$ -.

В іншому втіленні W є $-CR^8R^9$ -.

В іншому втіленні, W є $-C(O)$ -.

В іншому втіленні W є $-C=NR^3$.

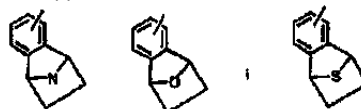
В іншому втіленні W є $-O$ -.

У бажаному втіленні W є $-NR^{12}$ -.

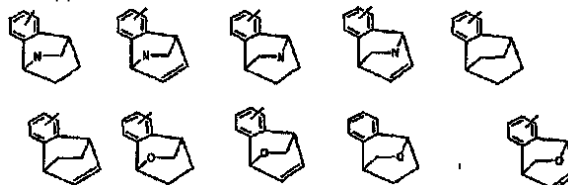
У найбільш бажаному втіленні W є $-CR^8R^9$ - і $p=2$. В іншому втіленні, W є $-CH_2$ - і $p=2$.

В іншому бажаному втіленні Ar вибрано з групи, яку складають $-(C_6-C_{10})$ арил і $-(C_1-C_9)$ гетероарил.

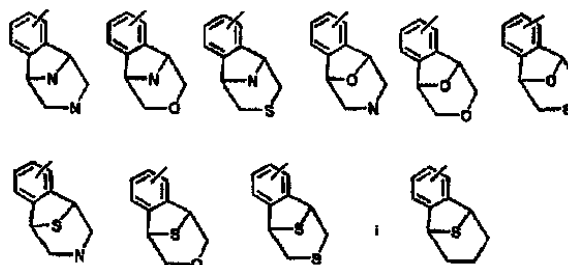
В іншому втіленні Ar вибрано з групи, яку складають:



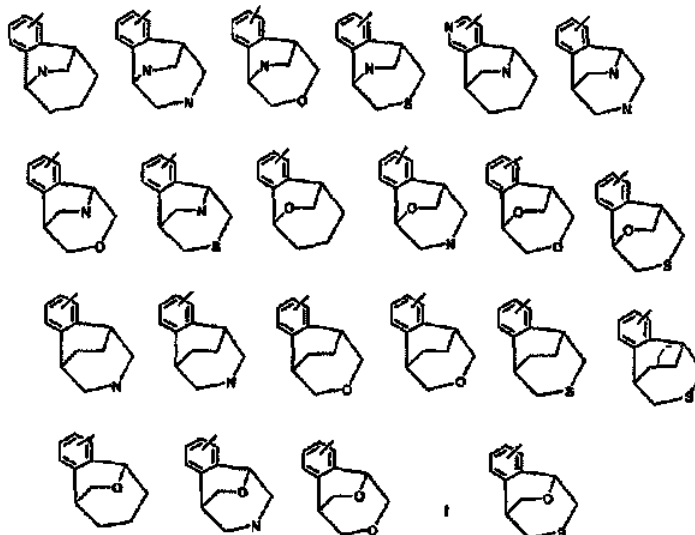
В іншому втіленні Ar вибрано з групи, яку складають:



В іншому втіленні Ar вибрано з групи, яку складають:



В іншому втіленні Ar вибрано з групи, яку складають:



В іншому бажаному втіленні кожна з Z^1 і Z^2 є -CR⁷.

У більш бажаному втіленні кожна з Y^1 і Y^2 є -CR⁷, R^7 є однаковими або різними і кожна R^7 незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген, галоген, -CF₃, -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₁-C₉)гетероцикліл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₉)гетероарил, -NR³R⁴, -OR⁵, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR³R⁴, -SR⁶, -SOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NHCOR⁵, -NR⁵CONR³R⁴ і -NR³SO₂R⁶.

В одному з втілень винахід включає сполук вибрані з групи, яку складають сполуки 1-490, описані у розділі "Приклади".

У бажаному втіленні сполука вибрана з групи, яку складають:

N-(3-{[2-(12,12-діоксо-12λ⁶-тіа-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід;

N-(3-{[2-(10-метансульфоніл)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід;

N-метил-N-(3-{[2-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-метансульфонамід;

N-(3-{[2-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід;

N-метил-N-([2-(9-трифлуорацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил)-піридин-2-іл)-метансульфонамід;

N-метил-N-3-{[2-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно))-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-метансульфонамід;

N-(3-{[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід;

їх фармацевтично прийнятні солі.

В іншому бажаному втіленні сполук винаходу є вибраними з групи, яку складають:

N-((1R,2R)-2-[2-(9-ацетил-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-циклопентил)-ацетамід;

ізопропіламід (+/-)-6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти,

[(1S,4R)-6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклопропіл-метанон;

N-{2-[6-(4-циклопропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил}-N-метил-ацетамід;

1-[6-(4-метиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

(+/-)-1-[6-(4-метокси-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

(+/-)-1-[6-(4-циклопропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

(+/-)-N4-циклобутил-N2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін;

(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламін-етанон;

циклопропіл-[6-(4-циклопропіламін-8-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон;

1-[6-(4-циклопропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон;

(+/-)-N2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N4-метил-5-рифлуорометил-піримідин-2,4-діамін,

(+/-)-N4-циклопропіл-N2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін;

(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил-естер оцтової кислоти;

2-метил-1-[6-(4-пропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-пропан-1-он;

(+/-)-N4-циклобутил-N2-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін;

Ізопропіламід 6-(4-циклопропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти;

(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

2-гідрокси-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-етиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламін-етанон;

1-[6-(4-циклопропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламін-етанон;

(+/-)-2-аміно-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

2-флуор-1-[6-(4-циклопропіламін-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-

1-[6-(4-етиламіно-5-метил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-етиламіно-5-флуор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-етиламіно-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-[5-флуор-4-((S)-2-метоксиметил-піримідин-1-іл)-піримідин-2-іламіно]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

N4-циклобутил-N2-[(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін,

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-метил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-флуор-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

N-{2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил}-ацетамід;

метил-естер [6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-оцтової кислоти;

6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл-(R)-піролідин-2-іл-метанон;

[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклопропіл-метанон;

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон;

ізопропіл-амід 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти;

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанон;

1-[6-(5-хлор-4-циклобутиламіно-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-флуор-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-етил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-метил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

N4-Циклопропіл-N2-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін,

N4-Циклопропіл-N2-[(1R,4S)-9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-трифлуоретил-піримідин-2,4-діамін;

1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон;

(+/-)-1-[6[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон;

(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-N,N-диметил-ацетамід

і їх фармацевтично прийнятні солі.

Винахід також включає мічені ізотопами сполуки, ідентичні визначеним у формулах 1 і 2, але такі, в яких один або більше атомів заміщені атомами з атомною масою або масовим номером, відмінними від тих, що є у природі. Прикладами ізотопів, що можуть бути введені у сполуки винаходу є ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, оксигену фосфору, флуору і хлору, наприклад (але не лише), ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Винахід включає також проліки сполук винаходу і фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук або зазначених проліків, які містять зазначені ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів. Деякі мічені ізотопами сполуки винаходу, наприклад, ті, в які були введені радіоактивні ізотопи, наприклад, ^3H і ^{14}C , можуть бути використані у ліках і/або у субстратних тканинах у кількісних аналізах. Бажаними є ізотопи ^3H і карбон-14 (^{14}C) завдяки легкості їх приготування і виявлення. Крім того, заміщення важчими ізотопами, наприклад, дейтерієм (^2H), може дати деякі терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення напівжиття *in vivo* або зниження потрібних доз і, отже, може бути бажаним за певних обставин. Мічені ізотопами сполуки згідно з винаходом і їх проліки можуть бути взагалі приготовлені за процедурами, ілюстрованими Схемами і/або Прикладами і приготуваннями нижче, заміщенням неізотопічного реагенту міченим ізотопом.

Винахід також включає фармацевтично прийнятні кислотоадитивні солі сполуки винаходу. Кислотами, придатними для приготування фармацевтично прийнятних кислотоадитивних солей згаданих вище основних сполук винаходу, є ті, які утворюють нетоксичні кислотоадитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, наприклад (але не лише), хлориди, броміди, йодиди, нітрати, сульфати, бісульфати, фосфати, кислотні фосфати, ацетати, лактати, цитрати, кислотні цитрат, тартрати, бітартрати, сукцинати, малеати, фумарати, глюконати, сахарати, бензоати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, р-толуолсульфонати і памоати (тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні солі).

Винах також включає солі приєднання основ сполуки винаходу.

Хімічними основами, що можуть бути використані як реагенти для приготування фармацевтично прийнятних солей приєднання основ сполуки винаходу, які є кислотними у природі, є ті, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають (але не лише) ті, що походять від фармакологічно прийня-

тних катіонів, наприклад, катіонів лужного металу (наприклад, калію і натрію) і катіонів лужноземельного металу (наприклад, кальцію і магнію), амонію або водорозчинних солей приєднання аміну, наприклад, N-метилглюкамін-(меглумін), і нижчий алканоламоній і інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", тут, якщо не зазначено інше, включає солі кислотної або основної груп, які можуть бути присутні у сполуках винаходу. Сполуки винаходу є за природою основними і можуть утворювати широкий діапазон солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, що можуть бути використані для приготування фармацевтично прийнятних кислотоадитивних солей таких основних сполук є такі, що утворюють нетоксичні кислотоадитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, кислотний цитрат, тартрат, пантотеанат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентисинат, фумарат, глюконат, глюкоронат, сахарат, формат, бензоат, глютамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, р-толуолсульфонат і памоат (1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат). Сполуки винаходу, що включають основні компоненти, наприклад, аміногрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами на додаток до кислот, згаданих вище.

Винах також включає фармацевтичні композиції, що містять проліки сполук винаходу. Сполуки винаходу, що мають вільні аміно-, амід-, гідрокси- або карбоксильні групи, можуть бути перетворені у проліки. Проліки включають сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків є ковалентно з'єднаними через пептидні зв'язки з вільними аміно-, гідрокси- або карбоксильними групами сполуки винаходу. Амінокислотні залишки включають природні амінокислоти, які позначено трілітерними символами, а також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демосин, ізодемосин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-амінобутирову кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, омїтин і метіонінсульфон. Проліки також включають сполуки, в яких карбонати, карбамати, аміді і алкілестери, ковалентно з'єднані з згаданими вище замісниками сполуки винаходу через карбоніл-карбонівий бічний ланцюг проліків.

Винахід також включає сполуки винаходу, які містять захисні групи. Зрозуміло, що сполуки винаходу можуть також бути приготовлені з певними захисними групами, які можуть бути використані для очищення або зберігання і можуть бути видалені перед введенням пацієнту. Захист і зняття захисту функціональних груп описано у "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) і "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-rd ed/, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки згідно з винаходом включають всі стереоізмери (наприклад, цис- і транс-ізмери) і

всі оптичні ізомери сполуки винаходу (наприклад, R- і S-енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні і інші суміші таких ізомерів.

Сполуки, солі і проліки винаходу можуть існувати у декількох таутомерних формах, включаючи енольні і імінові форми, кето- і енамінні форми і геометричні ізомери і їх суміші. Всі такі таутомерні форми входять в об'єм винаходу. Таутомери можуть існувати як суміші таутомерних наборів у розчині. У твердій формі звичайно переважає один таутомер. Хоча може бути описаний один таутомер, винахід включає всі таутомери сполук згідно з винаходом.

Винахід також включає атропізомери сполуки винаходу. Атропізомерами називають сполуки винаходу, які можуть бути розділені на обертально обмежені ізомери.

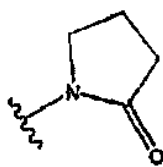
Сполуки винаходу можуть містити олефноподібні подвійні зв'язки. Якщо такі зв'язки є, сполуки винаходу існують як цис- і транс-конфігурації і їх суміші.

Термін "придатний замісник" означає хімічно і фармацевтично прийнятну функціональну групу, тобто компонент, що не порушує біологічної активності сполук згідно з винаходом. Такі придатні замісники можуть бути легко вибрані фахівцем. Приклади придатних замісників включають (але не лише) галогенові групи, перфлуоралкільні групи, перфлуоралкоксигрупи, алкільні групи, алкенільні групи, алкінільні групи, гідроксигрупи, оксогрупи, меркаптогрупи, алкілтіогрупи, алкоксигрупи, арильні або гетероарильні групи, арилкокси- або гетероарилкоксигрупи, аралкільні або гетероаралкільні групи, аралкокси- або гетероаралкоксигрупи, HO-C(O)-групи, аміногрупи, алкіл- і діалкіл-аміногрупи, карбамоїльні групи, алкілкарбонільні групи, алкоксикарбонільні групи, алкіламінокарбонільні групи, діалкіламінокарбонільні групи, арилкарбонільні групи, арилоксикарбонільні групи, алкілсульфонільні групи, арилсульфонільні групи тощо. Зрозуміло, що деякі замісники можуть бути заміщені додатковими замісниками. Додаткові приклади придатних замісників включають ті, що були згадані у визначенні сполуки винаходу, включаючи R¹-R¹², описані вище.

Термін "перерваний" стосується сполук, в яких є елемент, вибраний з групи, яку складають -C(R³)=C(R³)-, -C(O)-, -(C=N-R³)-, -(C=N-NR³R⁴)-, -C=N-N-C(O)-R⁵, -C=N-N-C(O)OR³, -(C=CR³R⁴)-, -(OC(R³)C(O)-NR³R⁴)-, -(C=C(R³)C(O)OR⁵)-, -SO₂-, -S-, -O- і -NR³-, введені у нього, наприклад, ациклічні системи або кільцеві системи. Наприклад, якщо замісником є гетероциклічна група, наприклад, ацетидинова група



кільце може бути перерване, наприклад, -C(O)-, з утворенням піролідинової групи:



таким чином, що два кільцеві атоми ацетидинової групи перервані групою $-C(O)-$. Сполуки ви-находу можуть мати до трьох таких заміщень або переривань.

Тут термін "алкіл", а також алкільні компоненти інших груп означає групи (наприклад, алкокси), які можуть бути лінійними або розгалуженими (напри-клад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, вторинний бутил, трет-бутил), як варіант, заміщені 1-3 придатними замісниками, як це було описано вище, наприклад, флуором, хлором, три-флуорметилем, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифлуорметокси, дифлуормето-кси або $-(C_1-C_6)$ алкілом. Термін "кожний з зазначених алкілів" тут стосується будь-якого з попередніх алкільних компонентів у групі, наприклад, алкокси, алкеніль-ний або алкіламіно. Бажані алкіли включають (C_1-C_6) алкіл, більш бажано, (C_1-C_4) алкіл, найкраще метил і етил.

Термін "галоген" включає флуор, хлор, бром або йод або флуорид, хлорид, бромід або йодид.

Термін "алкеніл" означає прямий або розгалу-жений ланцюг ненасичених радикалів з 2-6 ато-мами карбону, включаючи (але не лише) етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл тощо, як варіант, заміщений 1-3 придатними замісниками, як було описано вище, наприклад, флуором, хлором, три-флуорметилем, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифлуорметокси, дифлуорметокси або $-(C_1-C_6)$ алкілом.

Термін "алкініл" тут означає прямий або роз-галужений ланцюг радикалів з одним потрійним зв'язком, включаючи (але не лише), етиніл, пропі-ніл, бутиніл тощо; як варіант, заміщений 1-3 при-датними замісниками, як було описано вище, на-приклад, флуором, хлором, трифлуорметилем, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифлуормето-кси, дифлуорметокси або $-(C_1-C_6)$ алкілом.

Термін "перфлуорований" стосується сполуки з 4 або більше флуоровими групами.

Термін "карбоніл" або " $C(O)$ " (у таких фразях, як алкілкарбоніл, алкіл- $C(O)-$ або ал-коксикарбоніл), стосується сполучення компонента $>C=O$ з другим компонентом, наприклад, алкіль-ною або аміногрупою (тобто амідогрупою). Алко-ксикарбоніламіно (тобто алкокси- $C(O)-NH-$) стосу-ється алкіл-карбаматної групи. Карбонільна група є також еквівалентною $C(O)$. Алкілкарбоніламіно стосується, наприклад, ацетаміду. Тут термін "ци-клоалкіл" стосується моно-карбоциклічного кільця (наприклад, циклопропілу, циклобутилу, циклопен-тилу, циклогексила, циклогептилу, циклооктилу, циклононілу, циклопентенілу, циклогексенілу), як варіант, заміщеного 1-3 придатними замісниками, як це було описано вище, наприклад, флуором, хлором, трифлуорметилем, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифлуорметокси, дифлуорметокси або $-(C_1-C_6)$ алкілом.

Тут термін "циклоалкеніл" стосується циклоал-кілу, описаного вище, який містить додатково 1 або 2 подвійні зв'язки.

Термін "біциклоалкіл" тут стосується циклоал-кілу, описаного вище, який є містком для другого карбоциклічного кільця (наприклад, біцик-ло[2,2,1]гептаніл, біцикло[3,2,1]октаніл і біцик-ло[5,2,0]нонаніл тощо).

Термін "біциклоалкеніл" стосується біциклоал-кілу, описаного вище, з додатковими 1 або 2 по-двійними зв'язками.

Термін "арил" означає ароматичні радикали, наприклад, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, ін-даніл тощо, як варіант, заміщені 1-3 придатними замісниками, як це було описано вище.

Термін "гетероарил" стосується ароматичної гетероциклічної групи звичайно з одним гетероа-томом, вибраним з O, S і N, у кільці. На додаток до зазначеного гетероатома, ароматична група може, як варіант, мати до 4 атомів N у кільці. Наприклад, гетероарильна група включає піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, імідазоліл, піроліл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл, тіазоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), піразоліл, тетразоліл, тріазоліл (напри-клад, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл), тіадіазоліл (напри-клад, 1,3,4-тіадіазоліл), хіноліл, ізохіноліл, бензоті-єніл, бензофурил, індоліл тощо, як варіант, замі-щені 1-3 придатними замісниками, як це було описано вище, наприклад, флуором, хлором, три-флуорметилем, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифлуорметокси, дифлуорметокси або (C_1-C_6) алкілом.

Термін гетероатом стосується атома або гру-пи, вибраних з N, O, $S(O)_n$ або NR, де n є цілим, від 0 до 2, а R є групою-замісником.

Термін "гетероциклічний" тут стосується циклі-чної групи з 1-9 атомами карбону і 1-4 гетероато-мами. Приклади таких кілець включають ацетиди-ніл, тетрагідрофураніл, імідазолідиніл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, тіазоліди-ніл, піразолідиніл, тіоморфолініл, тетрагідротіази-ніл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, оксетаніл, тетрагідродіазиніл, оксазиніл, оксатіазиніл, індолі-ніл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, кроманіл, ізокрома-ніл, бензоксазиніл тощо. Приклади зазначених моноциклічних насичених або частково насичених кільцевих систем включають тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофу-ран-3-іл, імідазолідин-1-іл, імідазолі-дин-2-іл, імідазолідин-4-іл, піролідін-1-іл, піролі-дин-2-іл, піролідін-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперазин-1-іл, піпе-разин-2-іл, піперазин-3-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідин, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазин-іл, морфолін-іл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, 1,4-оксазин-2-іл, 1,2,5-оксатіазин-4-іл тощо, як ва-ріант, з 1 або 2 подвійними зв'язками і, як варіант, заміщеними 1-3 придатними замісниками, як це було описано вище, наприклад, флуором, хлором, трифлуорметилем, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-$

C₁₀)арилокси, трифлуорметокси, дифлуорметокси або -(C₁-C₆)алкілом.

Термін "гетеробіциклоалкіл" стосується біциклоалкілу, описаного вище, в якому щонайменше один атом карбону кільця заміщений щонайменше одним гетероатомом (наприклад, тропану).

Термін "гетеробіциклоалкеніл" стосується гетеробіциклоалкілу, визначеного вище, який додатково має 1 або 2 подвійні зв'язки.

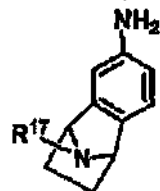
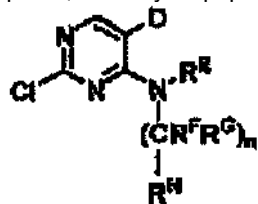
Нітрогенні гетероатоми є N=, >N і -NH; де -N= є нітрогеним подвійним зв'язком, >N є нітрогеном з двома зв'язками і -N стосується нітрогену з зв'язком.

"Втілення" тут стосується конкретного угруповання сполук або певного підроду. Такі підроди можуть відрізнятися одним замісником, наприклад, певною групою R¹ або R³ або комбінаціями різних замісників; прикладом є всі сполуки де R² є гідрогеном, а R¹ - (C₁-C₆)алкілом.

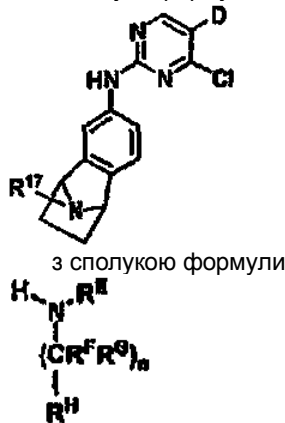
Термін "перфлуорований" або "перфлуор" стосуються сполук з 4 або більше флуоровими групами.

Винах також включає способи приготування сполук винаходу.

В одному з втілень винахід стосується способу приготування сполук формули 1, який включає реакцію сполуки формули



для отримання сполуки винаходу, в якій R¹⁷ вибрано з групи, яку складають R¹² і захисна група. В іншому втіленні винах стосується способу приготування сполук винаходу, який включає реакцію сполуки формули



для отримання сполук винаходу, в яких R¹⁷ є такою, що була описана вище.

Під час приготування сполук винаходу фахівець має вибрати форму проміжної сполуки, яка дає найкраще сполучення потрібних властивостей, а саме, точки плавлення, розчинності, легкості обробки і виходу інтермедіату, а також легкості ізоляції.

Винахід також стосується способів приготування проміжних сполук, які можуть бути використані для приготування сполук винаходу.

Як уже відзначалось, винахід також стосується фармацевтично прийнятних солей сполук винаходу. Фармацевтично прийнятні солі сполуки винаходу включають кислотоадитивні і основні солі. Придатні кислотоадитивні солі отримують з кислот, які дають нетоксичні солі. Необмежуваними прикладами придатних кислотоадитивних солей є ацетати, адипати, аспартати, бензоати, безилати, бікарбонати/карбонати, бісульфати/сульфати, борати, камзулати, цитрати, цикламат, едисулрати, езилати, формати, фумарат, глюцептати, глюконати, глюкоронати, гексафлуорфосфати, гібензоати, гідрохлориди/хлориди, гідроброміди/броміди, гідройодиди/йодиди, ісетіонати, лактати, малати, малеати, малонати, мезилати, метилсульфати, нафтилрати, 2-напсулати, нікотинати, нітрати, ороти, оксалати, пальмітати, памоати, фосфати/гідрофосфати/сін(гідрофосфат), піроглютамат, сахарати, стеарати, сукцинати, таннати, тартрати, тосулати, трифлуорацетати і ксинофоати.

Придатні основні солі отримують з основ, які дають нетоксичні солі. Необмежувачі приклади придатних основних солей включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, хлору, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометамін і цинку.

Можуть бути утворені напівсолі кислот і основ, наприклад, гемісульфат і гемікальцієві солі.

Огляд придатних солей можна знайти у Handbook of Pharmaceuticals: Properties, Selection and Use, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи приготування фармацевтично прийнятних солей сполуки винаходу є відомими фахівцям.

Сполуки винаходу можуть існувати у несольватованій і сольватованій формах. Винахід включає гідрати і сольвати сполуки винаходу.

Термін "сольват" тут означає молекулярний комплекс, що включає сполуку винаходу і одну або більше фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанолу.

Термін "гідрат" використовують, якщо зазначеним розчинником є вода. Існуюча система класифікації органічних гідратів визначає ізольовані місця, канал або гідрати, координовані іоном металу - див. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Ізольованими є місця гідратів, в яких водні молекули ізольовані від прямого контакту одна з одною проміжними органічними молекулами. У каналах водні молекули знаходяться у мережі, де вони є суміжними до інших водних молекул. У гідратах, координованих іоном металу, водні молекули зв'язані з іоном металу.

Коли розчинник або вода є тісно зв'язані, комплекс має добре визначену стехіометрію, незалежну від вологості. Коли розчинник або вода мають

слабкі зв'язки, як у канальних сольватах і гігроскопічних сполуках вміст води/розчинника залежить від вологості і умов сушіння. У таких випадках нестехіометричність є нормою.

Винахід також включає проліки сполуки винаходу. Деякі похідні сполуки винаходу, які самі мають незначну фармакологічну активність або взагалі її не мають, будучи введені пацієнту, але можуть бути перетворені у сполуки винаходу з бажаною активністю, наприклад, гідролітичним розщепленням. Такі похідні називають "проліками". Інформацію про проліки можна знайти у Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T. Higuchi, W. Stella) і Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки згідно з винаходом можна, наприклад, отримати, заміщуючи відповідні функціональності, присутні у сполуках винаходу, певними відомими компонентами - "про-компонентами", описаними, наприклад, у Design of Prodrugs, H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякі необмежуючі приклади проліків згідно з винаходом включають:

(i) якщо сполука винаходу має карбонокислотну функціональність (-COOH), - її естер, наприклад, сполуку, де гідроген карбонокислої функціональності сполуки формули (I) є заміщено (C₁-C₆)алкілом;

(ii) якщо сполука винаходу містить спиртову функціональність (-OH), - її етер, наприклад, сполуку, де гідроген спиртової функціональності сполуки винаходу заміщено (C₁-C₆)алканоліксиметиліом; і

(iii) якщо сполука винаходу містить первинну або вторинну амінофункціональність (-NH₂ або -NHR, де R не є H), - її амід, наприклад, сполуку, де одна або обидві гідрогени амінофункціональності сполуки винаходу заміщено (C₁-C₆)алканоліом.

Подальші приклади груп заміщення у наведених вище прикладах інших типів проліків можна знайти у попередніх частинах опису.

Деякі сполуки винаходу можуть самі слугувати проліками інших сполук винаходу.

Винахід включає також метаболіти сполуки винаходу, тобто сполуки, що утворились *in vivo* після введення пацієнту. Деякі приклади метаболітів згідно з винаходом включають:

(i) якщо сполука винаходу містить метильну групу, - гідроксиметильну похідну її (наприклад, -CH₃→-CH₂OH);

(ii) якщо сполука винаходу містить алкоксигрупу, - гідроксильну її похідну (наприклад, -OR⁷→-OH);

(iii) якщо сполука винаходу містить трет-аміногрупу, - вторинну амінопохідну її (наприклад, -NR³R⁴→-NHR³ or -NHR⁴);

(iv) якщо сполука винаходу містить вторинну аміногрупу, - первинну її похідну (наприклад, -NHR³→-NH₂);

(v) якщо сполука винаходу містить фенільний компонент, - фенольну її похідну (наприклад, -Ph→-PhOH); і

(vi) якщо сполука винаходу містить амідну групу, - карбоноїкислотну похідну її (наприклад, -CONH₂→COOH).

Сполуки винаходу містять один або більше асиметричних атомів карбону і можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука винаходу містить алкенільну або ал-кеніленну групу, можливим є існування геометричних цис/транс (або Z/E) ізомерів. Коли структурні ізомери є здатними до взаємоперетворення (завдяки низькому енергетичному бар'єру), може виникнути таутомерна ізомерія ("таутомерія") у формі протонної таутомерії сполук винаходу, які містять, наприклад, іміно-, кето- або оксимну групу, або так звана валентна таутомерія у сполуках, що містять ароматичний компонент. Отже, одна сполука може мати декілька типів ізомерії.

Винахід включає всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполуки винаходу, включаючи сполуки, що виявляють більш, ніж один тип ізомерії, і їх суміші. Винахід включає також кислотоадитивні або основні солі з оптично активним контр-іоном, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемати, наприклад, ди-тартрат або ди-аргінин.

Цис/транс-ізомери можуть бути відокремлені звичайними способами, наприклад, хроматографією і фракційною кристалізацією.

Звичайні процедури приготування/ізолювання індивідуальних енантиомерів включають хіральний синтез з придатних оптично чистих попередників або повторне розчинення рацемату (або рацемату солі або похідної), використовуючи, наприклад, хіральну рідину хроматографію високого тиску (PXBT).

В іншому варіанті рацемат (або рацемічний попередник) може бути введений у реакцію з придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, якщо сполука винаходу містить кислотний або основний компонент, - з основою або кислотою, наприклад, з 1-фенілетиламіном або виннокам'яною кислотою. Отримана діастереомерна суміш може бути відокремлена хроматографією і/або фракційною кристалізацією, і один або обидва діастереоізомери можуть бути перетворені у відповідні чисті енантиомери відомими засобами.

Хіральні сполуки винаходу (і хіральні попередники) можуть бути отримані в енантиомерно збагаченій формі з використанням хроматографії, звичайно PXBT, на асиметричній смолі з мобільною фазою, що складається з гідрокарбону, звичайно, гептану або гексану з 0-50% (за об'ємом) спиртового розчинника, наприклад, ізопропанолу, звичайно, 2% -20% і 0-5% (за об'ємом) алкіламіну і звичайно 0,1% діетиламід. Концентрований елюент дає збагачену суміш.

При кристалізації будь-якого рацемату можливе утворення кристалів двох різних типів. Першим типом є рацемічна сполука (істинний рацемат), згадана вище, в якій гомогенна форма кристалу містить обидва енантиомери в еквімолярних кількостях. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де обидві форми кристалів присутні в еквімолярних кількостях включаючи одиночний енантиомер.

Якщо обидві кристалічні форми, присутні у рацемічній суміші, мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати інші фізичні властивості порівняно з істинним рацематом. Рацемічні суміші можуть бути відокремлені звичайними способами, відомими фахівцям (див. *Stereochemistry of Organic Compounds*, E. L. Eliel, S. H. Wilen (Wiley, 1994)).

Винахід також стосується способів лікування абнормального росту клітин у ссавців. В одному з втілень винах стосується способу лікування абнормального росту клітин ссавців, включаючи ведення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, яка є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин.

В іншому втіленні абнормальним ростом клітин є рак.

В іншому втіленні рак вибрано з групи, яку складають рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньочеревна меланома, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної частини, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркома м'якої тканини, рак сечовивідного каналу, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфотичні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки, карцинома ниркових клітин, карцинома ниркової лоханки, неоплазми ЦНС, первинна лімфома ЦНС, пухлини спинного хребта, гліома стоволу мозку, пітуйтарна аденома або сполучення одного або більше з перелічених раків.

Винахід також стосується способів лікування ракових твердих пухлин у ссавців. В одному з втілень винах стосується лікування ракових твердих пухлин у ссавців, який включає ведення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, ефективною у лікуванні зазначеної ракової твердої пухлини.

В іншому втіленні раковою твердою пухлиною є рак грудей, легенів, прямої кишки, мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланоми), ендокринної системи, матки, яєчок або сечового міхура.

В іншому втіленні винах стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавців, який включає ведення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, ефективною у лікуванні абнормального росту клітин у комбінації з антипухлинним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антими-

таболіти, антибіотики, інгібітори фактору росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної реакції, антитіла, цитотоксичні, антигормональні і антиандрогенні агенти.

У ще одному втіленні винах стосується фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість сполуки винаходу і фармацевтично прийнятні носії.

В іншому втіленні винах стосується фармацевтичної композиції, яка може бути використана для лікування абнормального росту клітин у ссавців і містить ефективну кількість сполуки винаходу і фармацевтично прийнятної носія.

Один з аспектів винаходу включає способи лікування або відвертання станів, що викликають зниження кісткової маси у ссавців (включаючи людину), які включають введення ссавцю, що потребує лікування такого стану, лікувальної кількості сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки винаходу.

Зокрема, ці способи лікування спрямовані на стани, пов'язані з зниженням кісткової маси, якими є остеопороз, ламкість, остеопорозні переломи, кісткові дефекти, ідіопатична втрата кістки у дітей, альвеолярна втрата кістки, щелепна втрата кістки, переломи кісток, остеотомія, періодонтити або вrostання протезу усередину.

Один з аспектів винаходу спрямований на способи лікування остеопорозу у ссавця (включаючи людину), який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

Інший аспект винаходу спрямований на способи лікування переламів кісток або остеопорозних переламів у ссавців, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки.

Термін "остеопороз" включає первинний остеопороз, наприклад, старечий, постменопаузний і юнацький остеопороз, а також вторинний остеопороз, наприклад, викликаний гіпертироїдизмом або синдромом Кашингу (викликаним використанням кортикостероїдів), акромегалією, гіпоганадізмом, дизостеогенезом і гіпофосфосфатаземією.

Сполуки винаходу можуть бути приготовлені описаними далі загальними способами і способами, описаними в Експериментальному розділі.

Синтез 2,4-діамінопіримідинів. Схеми 1, 2 ілюструють два необмежуючі способи приготування 2,4-діамінопіримідинів винаходу. Схема 1 ілюструє спосіб приготування 2,4-діамінопіримідинів, в яких D не є трифлуорметильною групою.

Схема 1

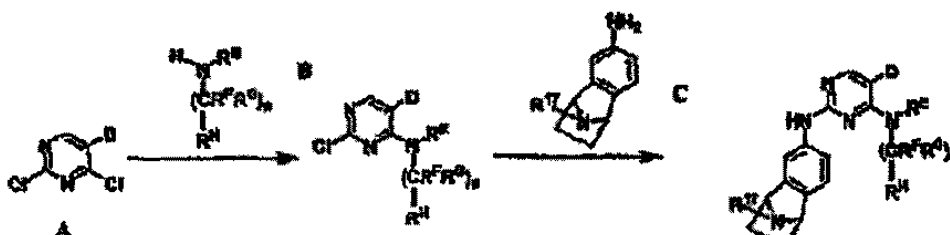
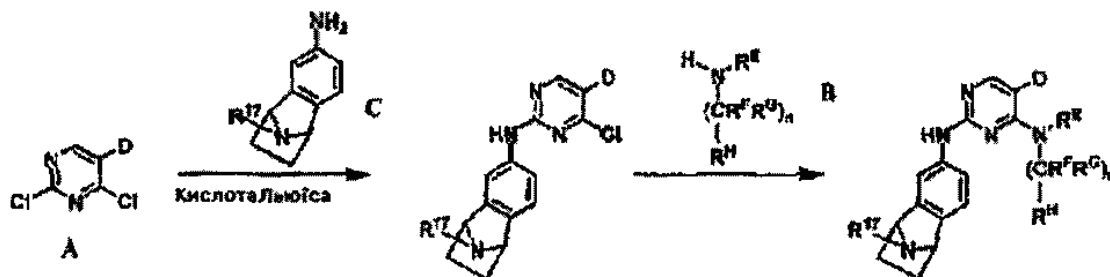


Схема 2 ілюструє спосіб приготування 2,4-діаміно-5-трифлуорметилпіримідинів, в яких піри-

мідинова позиція С-5 заміщена трифлуорметиольною групою

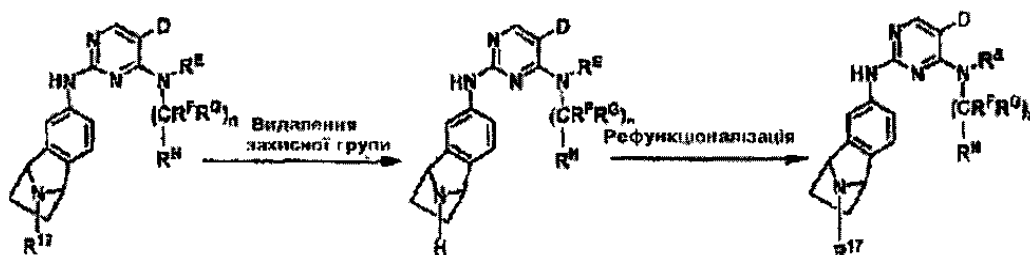
Схема 2



де R^{17} є або групою R^{15} , визначеною вище, або захисною групою. Як захисні групи можуть бути використані (без обмеження винаходу) трет-бутоксикарбоніл- (BOC), бензилоксикарбоніл- (CBZ), трифлуорацетамід- (ТФК) або бензил (Bn) (див. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-rd ed, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience

(1999)). Потім захисна група може бути видалена операціями, які включають подальшу рефункціоналізацію незахищеного атома згідно з Схемою 3, де R^{17} може бути групою R^{12} , визначеною вище, або іншою групою, яка може бути потім перетворена у групу R^{12} .

Схема 3



Сполуки загальних формул А, В і С є у продажу або можуть бути приготовлені відомими методами (див., наприклад WO 2004056786, WO 2004056807 WO 2005023780; Angewandte Chemie, International Edition, 43(33), 4364-4366 (2004); Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), 314(1), 26-34 (1981); Bulletin of Chemical Society of Japan, 59(12), 3988-90 (1986); Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 33(6), 2313-22 (1985); Chemical Communications, 5, 143 (1966); Journal of Medicinal Chemistry, 31(2), 433-44 (1988); Journal of Organic Chemistry, 49(21), 4025-9 (1984); Journal of Organic Chemistry, 67(23), 8043 (2002); Journal of Organic Chemistry, 55(2), 405-6 (1990); Journal of Organic Chemistry, 60(21), 6904-11 (1995); Journal of American Chemical Society, 109(18), 5393-403 (1987); Journal of American Chemical Society, 125(49), 15191-15199 (2003); Journal of Chemical

Society, Perkin Transactions 1: Organic i Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (15), 1647-54 (1976), Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic i Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (8), 2013-16; (1979); Journal of Chemical Society, Perkins Transactions I, 1981, 1846; March i Smith, Text Book on Organic Chemistry; Monatshefte fuer Chemie, 128(3), 271-280 (1997); Journal of Chemistry 29(1), 42-56 (2005); Organic & Biomolecular Chemistry, 1(21), 3787-3798 (2003); Synlett, (1), 58-60 (1998); Synlett, (7), 1103-1105 (1999); Synthesis, (11), 1755-1758 (2004); Synthetic Communications, 20(12), 1877-84 (1990); Teipahedron, 60 (16), 3611 (2004); U.S. Patent 4,761,413; U.S. Patent 6,605,610; Journal of American Chemical Society 91(24), 6775-8 (1969); Journal of American Chemical Society, 91(5), 1170-5 (1969), Journal of American Chemical

Society, 88(18), 4289-90 (1966); і попередні посилання).

Сполуки Схем 1-3 також можуть бути використані для приготування інших подібних кільцевих систем, а також більших і менших кілець для сполук формули С, описаних нижче: [2,2,1] Кільцеві системи:



коли X є (CH₂): 1,4-дигідро-1,4-метанонафталін
 коли X є оксигеном: 11-окса-трицикло[6,2,1,0^{2,7}]ундека-2,4,6,9-тетраен
 коли X є N-H: 1,4-дигідро-1,4-епіазано-нафталін
 коли X є S: 11-тіа-трицикло[6,2,1,0^{2,7}]ундека-2,4,6,9-тетраен

[2,2,2] Кільцеві системи:



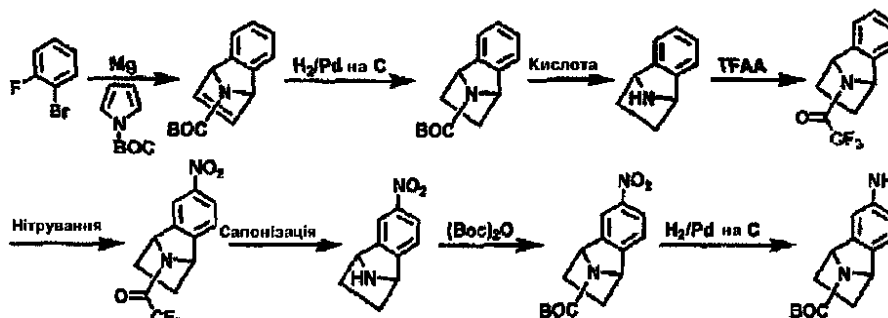
коли обидві X і A є CH₂: трицикло[6,2,2,0^{2,7}]додека-2,4,6,9-тетраен

коли X є N-Вос і A є CH₂: метил-естер 9-аза-трицикло[6,2,2,0^{2,7}]додека-2,4,6,11-тетраен-9-карбонової кислоти

коли X є N і A є C=O: 9-аза-трицикло[6,2,2,0^{2,7}]додека-2,4,6,11-тетраен-10-он

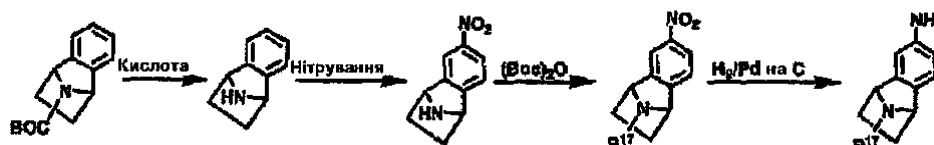
Як уже відзначалось, сполуки загальної формули С можуть бути приготовлені відомими способами згідно з загальною процедурою, ілюстрованою Схемою 4. Базуючись на літературі фахівців з органічної хімії може приготувати будь-яку сполуку загальної формули С

Схема 4

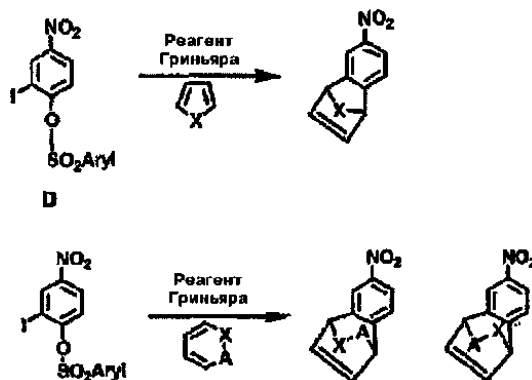


Використання інтермедіату з схеми 4 за схемою 5 дає бажані диференційно функціоналізовані аміни.

Схема 5



В іншому варіанті арильне кільце може бути вже функціоналізоване і введене у процедуру додання циклу для отримання сполук загальної формули С згідно з Схемою 6.



де А є, наприклад, $-\text{CR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})-\text{p}$, $-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^5)$ - або $-\text{N}((\text{C}(\text{O})\text{R}^{12})_2)$, і X є $-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^5)$ (наприклад, $-\text{N}-\text{Boc}$), $-\text{N}((\text{C}(\text{O})\text{R}^{12})_2)$, $-\text{N}(\text{ТФК})$ - або $-\text{O}-$. Сполуки формули D і інші реагенти є комерційними або мо-

жуть бути приготовлені відомими способами (див. наведені вище посилання).

В іншому варіанті сполуки загальної формули С можуть бути приготовлені згідно з реакційними Схемами 7a і 7b (див. наведені вище посилання).

Схема 7a

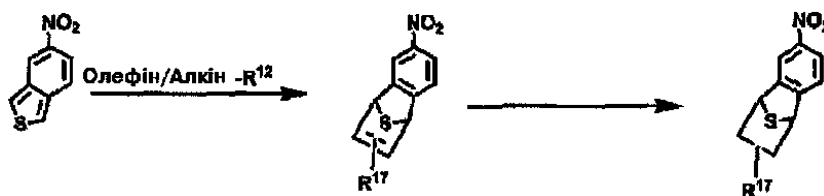
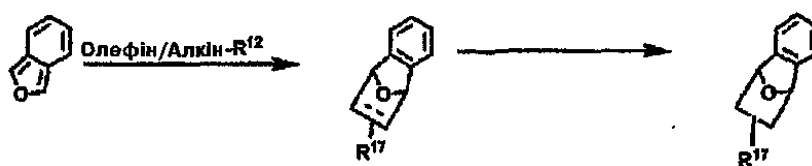


Схема 7b

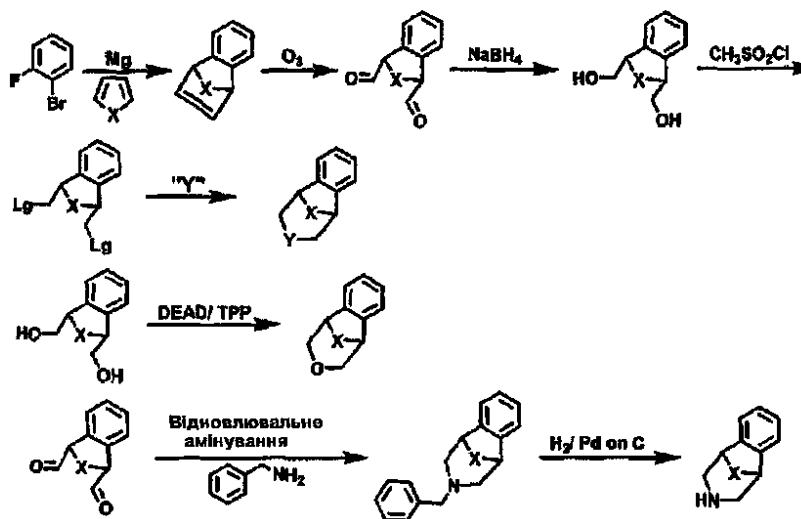


Тут олефін є групою, що містить подвійний або потрійний зв'язок, а R^{17} є такою, що була описана вище. Кількість груп на олефіні може становити від 1 до 4 залежно від використаного дієнофілу. Необмежуваними прикладами, що можуть бути використані як етиленові олефіни є ациклічні нефункціоналізовані олефіни, циклічні нефункціоналізовані олефіни і

циклічні функціоналізовані олефіни. Ці приклади можуть бути використані як ацетиленові олефіни, включаючи заміщені і незаміщені ацетилени.

Сполуки загальної формули С можуть бути також приготовлені кільцевою експансією, починаючи з гетероциклу, відомими методами згідно з Схемою 8.

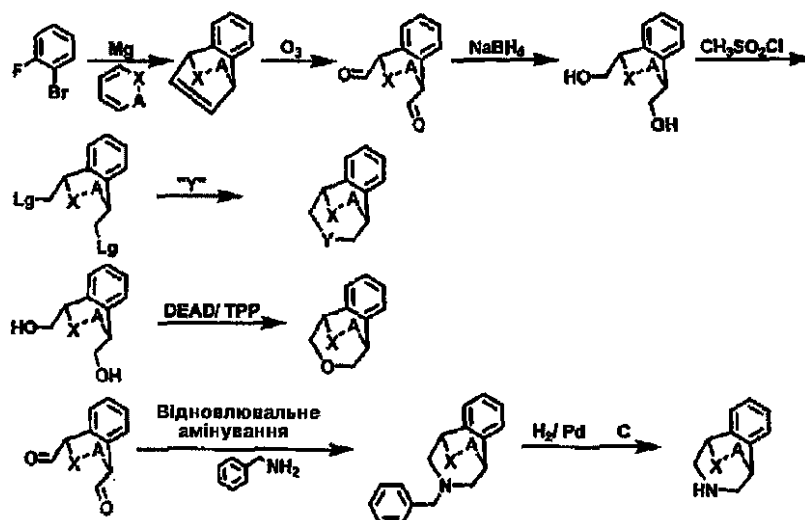
Схема 8



В іншому варіанті сполуки загальної формули С можуть бути приготовлені відомими методами (див. наведені вище посилання), кільцевою експа-

нсією, починаючи з гетеро-алкана, згідно з Схемою 9:

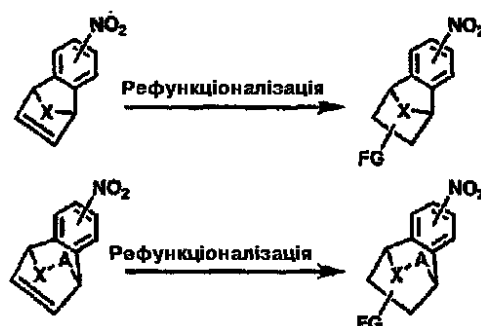
Схема 9



де X - N-Вос, N-ТФК або O "Y" - Na₂S або H₂N-бензил; Y - S або N-R; Lg - відщеплювана група (мезилат, тозилат); O - кисень; DEAD - діетилазодикарбоксилат і TPP - трифенілфосфін.

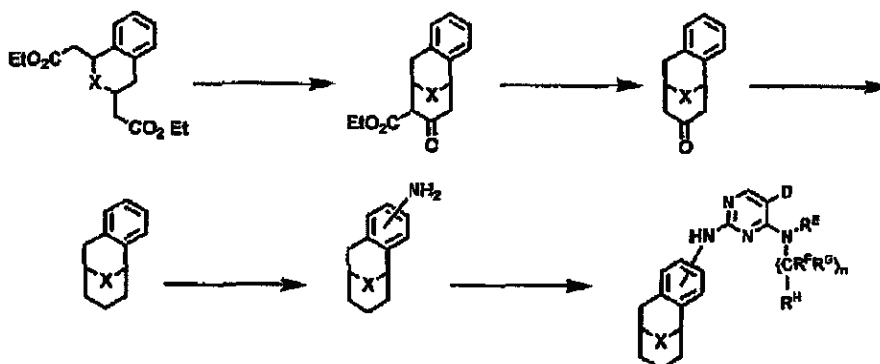
Необмежуючі приклади функціоналізації олефінів включають реакцію дипольного 2-3-додання циклу, реакції азиридинування, циклопропанування, декарбоксилювання, конденсацію Дикмана, реакцію Дільс-Альдера, реакцію енування, епоксидування, реакцію Фаворски, реакцію Фриделя-Крафта, галогенування, реакцію Гека (додання карбонової функціональності), реакцію гетеро-енування, гібридні відновлення (наприклад, альдегідів, кетонів, -естерів амідів), гідроборувальне окислення олефіну (для встановлення гідроксигрупи), реакцію Міхаєля, метатаз олефіну, осмілювання олефіну для встановлення цис-діолів, окислення встановлених гідроксигруп до кетону і відновлювальне амінування кетонів амінами. Загальний спосіб функціоналізації олефінових груп ілюстровано Схемою 10 (де FG - функціональна група) (див. наведені вище посилання).

Схема 10



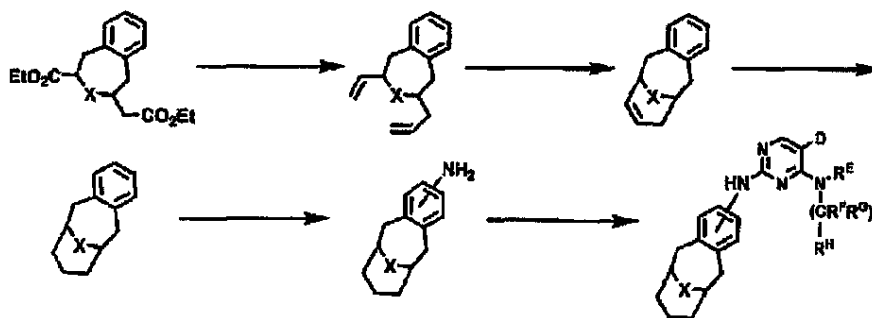
В іншому варіанті сполуки винаходу, де L¹ - атомний зв'язок і L² - зв'язок або L¹ - зв'язок і L² - атомний зв'язок, можуть бути приготовлені утворенням сполуки загальної формули С з подальшою реакцією з відповідним 5-заміщен-2,4-діамінопіримідином, згідно з Схемами 11 або 12.

Схема 11



де X може бути -S-, -SO₂-, -O-, -NR¹⁷ або -CR⁹R⁹-, як було визначено вище

Схема 12



де X може бути-S-, -SO₂-, -O-, -N-R¹²- або -CR⁸R⁹- 1 як було визначено вище

Аналізи in vitro і in vivo

Як було відзначено, сполуки винаходу можуть бути використані як інгібітори рецепторів кінази тирозину, наприклад, FAK, Aurora-1, Aurora-2, HgK і Рук. Далі наведено способи визначення активності цих сполук-інгібіторів рецептору кінази тирозину in vitro і in vivo.

Активність FAK in vitro

Активність сполуки винаходу in vitro може бути визначена за такою процедурою. Зокрема цей аналіз дає спосіб визнати, чи пригнічує сполука винаходу активність кінази тирозину у каталітичному конструкті FAK (410-689). Аналіз має формат ELISA і аналітичний протокол вимірювання пригнічення полі-глу-тирного фосфорилування FAK(410-689) має три частини:

I. Очищення і відщеплення His-FAK (410-689)

II Активація FAK410-689 (FAKcd)

III Аналіз ELISA кінази FAKcd

Матеріали:

- Ni-NTA агароза (Qiagen)
- колонка XK-16 (Amersham-Pharmacia)
- імідізол 300mM 20
- колонка Superdex 200 HiLoad 16/60 prep grade (Amersham Biotech.)
- антитіло: анти-фосфотирозин HRP-Conjugated Py20 (Transduction labs)
- FAKcd очищують і активують у приміщенні
- TMB Microwell Peroxidase Substrat (Oncogene Research Products #CL07)

- BSA: Sigma #A329425

- Tween-20: Sigma #P1379

- ДМСО: Sigma #D-5879

- D-PBS: Gibco #14190-037

- реагенти для очищення:

- буфер А: 50mM HEPES pH7,0

500mM NaCl

0,1mM TCEP

таблетки коктейлю повного пригнічення протеази TM (Roche)

- буфер В: 25mM HEPES, pH7,0

NaCl 400mM

0,1mMTCEP

- буфер С: 10mM HEPES, pH7,5

сульфат амонію 200mM

Реагенти для активації

- FAK(410-689): 3 пробірки заморожених аліквот (150мкл/пробірка), усього 450мкл при 1,48мг/мл (660мкг)

- His-Src(249-524). -0,74мг/мл у 10mM HEPES, 200mM (NH₄)₂SO₄

- реакційний буфер Src (Upstate Biotech)

100mM Tris-HCl, pH7,2

125mM MgCl₂

25mM MnCl₂

2mM EDTA

250мкM Na₃VO₄

2mM DTT

- коктейль Mn2+/ATP (Upstate Biotech)

75mM MnCl₂

500мкM ATP

20mM MOPS, pH7,2

1mM Na₃VO₄

25mM -гліцеролфосфат

5mM EGTA

1mM DTT

- ATP: маточний розчин 150mM

- маточний розчин MgCl₂:1M

- DTT: маточний розчин 1M

Реагенти для ELISA кінази FAKcd

- фосфорильний буфер:

50mM HEPES, pH7,5

125mM NaCl

48mM MgCl₂

- промивний буфер:

TBS+0,1%Tween-20

- блокувальний буфер:

буфер Tris, розсіл 3% BSA

0,05% Tween-20, фільтрований

- покривний буфер планшету:

50мг/мл Poly-Glu-Tyr (Sigma #P0275) у фосфатному буфері Saline (DPBS).

- ATP: 0,1 M ATP у H₂O або HEPES, pH7

Примітка: аналітичний буфер ATP: виготовляють, як 75мкM ATP у PBS, тобто 80мкл у 120мкл реакційного об'єму з кінцевою концентрацією ATP 50мкM.

I. Очищення His-FAKcd (410-689)

1. Суспендують 130г бакуловірусної клітинної пасти надекспресованого рекомбінантного протеїну His-5 FAKcd410-689 у 3 об'ємах (400мл) буфера А.

2. Лізують клітини одноразово на мікросріджувачі.

3. Видаляють уламки клітин центрифугуванням при 4°C протягом 35хвил. при 14000об./хвил. у роторі Sorval SLA-1500.

4. Переносять надосадову рідину у чисту пробірку і додають 6,0мл Ni-NTA-агарози (Qiagen).

5. Інкують суспензію з обережним коливанням 1 год. при 4°C.

6. Центрифугують суспензію при 700d вєдерному роторі з коливанням.

7. Відкидають надосадову рідину і ресуспендують гранули агарози у 20,0мл буфера А.

8. Вносять гранули на колонку XK-16 (Amersham-Pharmacia), приєднану до FPLCTM.

9. Промивають гранули агарози 5 об'ємами колонки буферу А і елюють з колонки з градієнтом буферу А з 300mM Імідизолу.

10. Переносять елюйовані фракції у буфер В.

11. Після цього об'єднують фракції і додають тромбін (1:300 маса/маса) і інкують протягом ночі при 13°C для видалення N-terminaly His-tag (His-FAK410-698→FAK410-689 (FAKcd)).

12. Додають реакційну суміш у колонку Ni-NTA, урівноважену буфером А і збирають протікання.

13. Концентрують зібране до 1,7мл і завантажують безпосередньо на колонку Superdex 200 HiLoad 16/60 prep grade, урівноважену буфером С. Бажаний вихід протеїну становить 85-95мл.

14. Аліквотують протеїн FAKcd і зберігають при -80°C.

II. Активация FAK

1. До 450мкл FAK(410-689) при 1,48мг/мл (660мкг) додають:

30мкл 0,037мг/мл (1мкМ) His-Src(249-524)

30мкл 7,5mM ATP

12мкл 20mM MgCl₂

10мкл коктейлю Mn²⁺/ATP (UpState Biotech.)

4мкл 6,7mM DTT

60мкл реакційного буфера Src (UpState Biotech.)

2. Інкують реакцію щонайменше 3год. при кімнатній температурі

У момент t_0 відбувається майже повна одноразова фосфорилация FAK(410-689). Друга фосфорилация є повільною. У момент t_{120} ($t=120$ хвил.) додають 10мкл 150mM ATP.

T_0 = (початок) 90% одноразово фосфорилованого FAK(410-689) (1 P04)

T_{43} = (43хвил.) 65% одноразово фосфорилованого (1 P04), 35% двічі фосфорилованого (2 P04)

T_{90} = (90хвил.) 45% 1 P04, 55% 2 P04

T_{150} = 15% 1 P04, 85% 2 P04

T_{210} = <10% 1 P04, >90% 2 P04 знесоленого зразка

3. Додають 180мкл аліквот знесоленого матеріалу до обертальної колонки NiNTA і інкують на цій колонці

4. Обертають при 1000об./хвил. (мікроцентрифуга) 5хвил., отримують і збирають потік через (активованій FAK(410-689)) і видаляють His-Src (затоиманий на колонці) III. Аналіз ELISA кінази FAKcd

1. Покривають 96-коміркові планшети MaxiSorp poly-glu-tyr (pGT) при 10мкг/комірка. Готують 10мкг/мл pGT у PBS і аліквотують 100мкл/комірка. Інкують планшети при 37°C протягом ночі, видаляють надосадову рідину, промивають планшети 3 рази промивним буфером і висушують перед зберіганням при 4°C.

2. Приготовляють маточні розчини сполуки з 2,5mM у 100% ДМСО, маточні розчин послідовно розріджують до 60X кінцевої концентрації у 100% ДМСО і розріджують до 1:5 у кіназному фосфориляційному буфері.

3. Приготовляють 75мкМ робочого розчину ATP у кіназному фосфориляційному буфері і додають 80мкл у кожну комірку до кінцевої концентрації ATP 50 кМ.

4. Переносять 10мкл розріджених сполук (0,5log послідовних розріджень) у кожну комірку аналітичного планшету pGT, у трьох екз. кожної сполуки на цьому планшеті.

5. Розріджують на льоду протеїн FAKcd 1:1000 у кіназному фосфориляційному буфері і розподіляють по 30мкл на комірку.

6. Примітка: Лінійність і належне розрідження мають бути визначені заздалегідь для кожної партії протеїну. Концентрація ензиму має бути такою, щоб кількісна оцінка сигналу аналізу становила приблизно 0,8-1,0 при OD450 і лежала у межах лінійності швидкості реакції.

7. Приготовляють контроль ATP (шум) і контроль без сполуки (сигнал).

8. (Шум) Один бланкований рядок комірок отримує 10мкл 1:5 розріджених сполук у ДМСО, 80мкл фосфориляційного буфера (без ATP) і 30мкл розчину FAKcd.

9. (Сигнал) Контрольні комірки отримують 10мкл 1:5 розрідженого ДМСО (без сполуки) у кіназному фосфориляційному буфері, 80мкл 75мкМ ATP і 30мкл ензиму 1:1000 FAKcd.

10. Інкують реакцію при кімнатній температурі протягом 15хвил. з обережним коливанням на планшетному шейкері.

11. Припиняють реакцію видаленням реакційної суміші і промивають 3 рази промивним буфером.

12. Розріджують фосфо-тирозин, сполучений з антитілом HRP (pY20HRP) до 0,250мкг/мл (1:1000 маточного розчину) у блокувальному буфері, розподіляють 100мкл на комірку і інкують з струшуванням хвил. при кімнатній температурі.

13. Видаляють надосадову рідину і промивають планшет 3 рази промивним буфером.

14. Додають 100мкл на комірку при кімнатній температурі розчину TMB для ініціювання утворення кольору, яке припиняють через приблизно 15-30 сек. доданням 100мкл 0.09M H₂SO₄ на комірку.

15. Сигнал квантують вимірюванням поглинання на 450nm мікропланшетним зчитувачем BioRad або мікропланшетним зчитувачем здатним зчитувати на 450nm.

16. Пригнічення активності кінази тирозину знижує поглинання сигналу, який з звичайно становить 0,8-1,0 одиниць OD. Значення репрезентують як IK_{50} концентрації у мМ.

Адаптивний базований на клітинах аналіз ELISA FAK: матеріали кінцевого протоколу

96-коміркові планшети GkfiltnbReacti-Bind Goat AntiRabbit (Pierce Product #15135ZZ @115,00 USD)

Поліклональне антитіло кроля FAKpY397 (Biosource #44624 @315,00 USD) ChromePure Rabbit IgG, повна молекула (Jackson Laboratories #001-000-003@60/25mг USD)

Поліклональне антитіло миші UBI сТФКК клон 2A7 (Upstate#05-182 @ 289,00 USD) Сполучена з Peroxidase AffiniPure Goat AntiMouse IgG (Jackson Labs #115-035-146@95/1,5мл USD)

SuperBlock TBS (Pierce Pruduct #37535ZZ @99 USD)

Альбумін бичачої сироватки (Sigma #A-9647 @117,95/100g USD) TMB

Субстрат Peroxidase (Oncogene Research Products #CL07-100мл 40,00 USD)

Na₃VO₄ - ортованадат натрію (Sigma #S6508 @43,95/50g USD)

Субстрат MTT (Sigma # M-2128 @25,95/500мг USD)

Засоби вирощування: DMEM+10%FBS, P/S, Glu, 750мкг/мл Zeocin і 50мкг/мл Hygromycin (Zeocin In Vitrogen #R250-05 @ 725 USD і Hygromycin In Vitrogen #R220-05 @ 150 USD)

Mifepristone In Vitrogen # H110-01 @ 125 USD 35 CompleteTM гранули вільного від EDTA інгібітору протеази Boehringer Mannheim #1873580

Базований на клітинах протокол FAK для селективності залежної від phosphoFAKY397 процедури:

Адаптивний базований на клітинах аналіз FAK у форматі ELISA для скринінгу хімічних речовин для ідентифікації інгібіторів, специфічних до кінази тирозину. Базований на клітинах аналіз використовує механізм системи GeneSwitchTM систем (InVitrogen) для екзогенного контролю експресії і фосфорилювання FAK і сайта залежного від кінази автофосфорилювання на залишку Y397.

Пригнічення залежного від кінази автофосфорилювання у Y397 знижує сигнал поглинання на OD450. Сигнал становить звичайно 0,9-1,5 одиниць OD450 з шумами у межах 0,08-0,1 одиниць OD450s. Значення репрезентують як IK₅₀ (мкМ концентрації). У день 1 - вирощування клітин A431FAKwt у колбах T175. За день до проведення клітинного аналізу FAK засівають клітини A431FAKwt у середовищі вирощування на 96-комірковому U-донному планшеті. Клітини витримують при 37°C, 5% CO₂ 6-8год. перед індукуванням FAK. Готують маточний розчин Mifepristone 10мкМ у 100% етанолу. Маточний розчин послідовно розріджують до 10X кінцевої концентрації у середовищі вирощування. Переносять 10мкл цього розрідження (кінцева концентрація 0,1нМ Mifepristone) у кожную комірку. Витримують клітини при 37°C, 5% CO₂ протягом ночі (12-16год.).

Готують контрольні комірки без індукування експресії FAK Mifepristone і фосфорилювання.

У день 2 покривають планшети Goat AntiRabbit 3,5мкг/мл фосфоспецифічним до поліклональним антитілом, приготвленим у буфері SuperBlock TBS, і струшують планшети на планшетному шейкері при кімнатній температурі протягом 2год. Як варіант, контрольні комірки можна покривати 3,5мкг/мл контрольного антитіла Capture (цільні молекули Rabbit IgG), приготвленого у SuperBlock TBS. Змивають надлишок антитіла FAKpY397 тричі, використовуючи буфер. Блокують покриті АнтиFAKpY397 планшети 200мкл на комірку 3% BSA/0,5% Tween блокувального буфера протягом 1год. при кімнатній температурі на

планшетному шейкері. Під час блокування планшетів готують маточний розчин сполуки 5мМ у 100% ДМСО. Маточний розчин послідовно розріджують до 100X кінцевої концентрації у 100% ДМСО. Приготовляють розрідження 1:10, використовуючи 100X розчин у середовищі вирощування і переносять 10мкл сполуки у належному розрідженні у кожную комірку, що містить індукований FAK або неіндуковані контрольні клітини A431 протягом 30хвил. при 37°C, 5% CO₂. Готують лізисний буфер RIPA (50мМ Tris-HCl, pH7,4, 1% NP-40, 0,25% Na-деоксихолат, 150мМ NaCl, 1мМ EDTA, 1мМ Na₃VO₄, 1мМ NaF і одна гранула інгібітору протеази, вільного від TM EDTA, на 50мл розчину). Через 30хвил. Обробки сполуку змивають тричі, використовуючи промивний буфер TBS-T. Лізують клітини 100мкл/комірку буфером RIPA.

У покритих планшетах видаляють блокувальний буфер і промивають 3 рази, використовуючи буфер TBS-T. Використовуючи 96-комірковий автоматизований мікророзподільувач, переносять 100мкл цільного клітинного лізату (з операції 6) у покриті планшети Goat AntiRabbit FAKpY397 для затримання протеїнів фосфо-PAKY397. Струшують при кімнатній температурі 2год., змивають незв'язані протеїни тричі, використовуючи промивний буфер TBS-T. Готують 0,5мкг/мл (розрідження 1:2000) UBI aFAK у 3% BSA/0,5% Tween як блокувальний буфер. Розподіляють 100мкл розчину UBI aFAK на комірку і струшують 30хвил. при кімнатній температурі. Змивають надлишок антитіла UBI aFAK тричі, використовуючи промивний буфер TBS-T. Готують 0,08мкг/мл (розрідження 1:5000) вторинного сполученого з Peroxidase АнтиMouse (Анти2MHRP) антитіла. Розподіляють 100мкл на комірку розчину Анти2MHRP і струшують 30хвил. при кімнатній температурі. Змивають надлишок антитіла Анти2MHRP тричі, використовуючи промивний буфер TBS-T. При кімнатній температурі додають 100мкл на комірку розчину субстрату TMB для розвитку кольору. Реакцію припиняють додаванням 100мкл на комірку розчину TMB (0,09M H₂SO₄) і квантують сигнал вимірюванням поглинання на 450нм мікропланшетним зчитувачем BioRad.

Додаткові клітинні аналізи FAK включені поданням від Pfizer Attorney Docket No. PC11699, "INDUCIBLE FOCAL ADHESION KINASE CELL ASSAY".

У бажаному втіленні сполуки винаходу мають in vitro активність, визначену через аналіз кінази, наприклад, описаний тут, менше 500нМ. Бажано, щоб ці сполуки мали IK₅₀ менше 25нМ, більш бажано, менше 10нМ. У найкращому втіленні сполуки IK₅₀ має, згідно з описаним аналізом, становити, наприклад, менше 1мкМ, більш бажано, менше 100нМ і, найбільш бажано, менше 25нМ.

Активність Aurora-2 in-vitro

Активність сполуки винаходу in vitro може бути визначена за описаною далі процедурою

Цей аналіз вимірює активність рекомбінантної кінази Aurora-2 (AUR2), зокрема, фосфорилювання пептидного субстрату і потужність інгібіторів кінази Aurora-2. Продукт (фосфорилований пептид) вимірюють, використовуючи сцинтиляційний безконтакт-

тний аналіз (SPA). Пептидний субстрат інкубують з γ - ^{33}P -ATP і ензимом і через призначений час пептид затримують на гранулах стрептавідину SPA і рівень фосфорилювання виміряють підрахунком сцинтиляцій. Пригнічення виміряють на основі здатності інгібітору знижувати фосфорилювання порівняно з реакцією без інгібітора.

Кіназа Auroga-2, використана у цьому аналізі, є повним людським протеїном, що містить послідовність His₆ на N-кінці для забезпечення очищення. Ген, що кодує цю послідовність, міститься у бакуловіруси і віруси, використаному для інфектування клітин SF9 комах у культурі. Рекombінантний протеїн очищають нікель-агарозною афінною хроматографією стандартними способами.

Реакцію проводять в об'ємі 50мкл, що містить 25нм протеїну Auroga-2, 50мМ Tris, pH8, 10мМ MgCl₂, 1мМ дитіотреїтолу, 0,1мМ NaVO₄, 0,02% альбуміну бичачої сироватки, 10мкМ ATP, 0,03мкМ ^{33}P -ATP і 2мкМ біотин-(LRRWSLG)₄ у комірках 96-коміркового мікропланшету з незв'язуючою поверхнею і прозорим дном (Wallac Cat Ahth 1450-514). Сполуки спочатку розчиняють у ДМСО, потім розріджують у 50мМ Tris, pH8, 10мМ MgCl₂, 1мМ дитіотреїтолу, 0,1мМ NaVO₄, 0,02% альбуміну бичачої сироватки таким чином, що додання 5мкл у кожен комірок дає бажану кінцеву концентрацію. Реакцію проводять при кімнатній температурі протягом 45хв. з обережним струшуванням, потім гасять доданням 30мкл припиняючого буфера (0,3мг гранул стрептавідину SPA (Amersham), 1:1 вода: буферований фосфатом розсіл (0,2г/л KCl, 0,2г/л KH₂PO₄, 8г/л NaCl, 1,15г/л Na₂HPO₄), 0,5% Triton-X, 75мМ EDTA, 375мкМ ATP). Додають хлорид цезію (100мкл, 7,5М) до кожної комірки, залишають гранули осаджуватись протягом ночі і проводять підрахунок сцинтиляцій лічильником Wallac Microbeta Trilux. Корекцію фону проводять у початковий момент для кожної реакції. Потужність сполуки визначають як концентрацію інгібітору, яка викликає 50% - не пригнічення порівняно з контрольною реакцією (без сполуки), тобто, IK₅₀.

Активність до HgK in vitro

Активність сполуки винаходу in vitro до HgK мож бути визначена за наведеною далі процедурою з використанням очищеної рекombінантної GST-HGK (отриманої через експресію бакуловірусу у клітинах мурах) і пептиду #1345, KRTLRRKRTLRRKRTLRR, отриманого від Sugen і New England Peptide (без біотинової мітки), як субстрату. Використовують реагенти:

100мМ Tris
5мМ MnCl₂
5мМ MgCl₂
200мМ NaCl
0,8мМ CHAPS
1мМ DTT
10мМ NaF

10%-й гліцерол

Суміш ATP/пептид у буфері HGK:

ATP 2мкМ (кінцева конц. аналізу 1мкМ)

Пептид 1345A 40мкМ (кінцева конц. аналізу 20мкМ)

1 Додають 10мкл/комірка у 384-комірковий білий планшет (Whatman, #7701-3100) використовуючи Titretек Multi-drop.

2. Додають 0,5мкл ліків з планшет HTS стиснутих ліків, використовуючи рідинний маніпулятор Tomtec.

3. Приготовляють ензим HGK буфері HGK, 400нм (200нм). Додають 10мкл на комірку.

4. Apricot Soken (додають лише бланковий буфер для контролю комірок G і H13-18)

5. Інкубують при 37°C 1год., або до 70%-го прогресу аналізу при кімнатній температурі. Додають 10мкл Pro-mega.

6. Люциферазний реагент розріджують до 1:3 у буфері (100мМ Tris, 5мМ MgCl₂) при кімнатній температурі.

7. Зчитують люмінесценцію у LJJ Analyst (molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Активність у пригніченні остеопорозу і/або зниження маси кістки in-vitro

Цей аналіз може бути використаний для оцінювання здатності сполуки винаходу пригнічувати остеопороз і/або зниження маси кістки, як це описано вище.

Дія випробуваної сполуки на вагу тіла, склад тіла і щільність кісток у старих здорових щурів і щурів з видаленими яєчниками

Цей аналіз може бути використаний для виявлення дії сполуки у старих здорових самиць щурів і самиць щурів з видаленими яєчниками (OVX)

Протокол дослідження

Самиць щурів у віці 18 місяців Sprague-Dawley піддавали уявній операції або оперували з видаленням яєчника (OVX), і групу щурів розтинали у день 0 для отримання контрольної бази. Через день після операції щурів обробляли носієм або випробуваною сполукою. Носій або випробувану сполуку вводили двічі на тиждень (вівторок і п'ятниця) підшкірною ін'єкцією середньою дозою 10мг на кг ваги на день (10мг/кг/день).

Всі щури отримували підшкірну ін'єкцію 10мг/кг кальцеїну (Sigma, St. Louis, MO) як флуоресцентну кісткову мітку за 2 і 12 днів перед розтином. У день розтину всі щури під кетамін/ксилазиною анестезією були зважені і були піддані рентгенівській абсорбційно-метрії подвійної енергії (DXA, QDR-4500/M, Hologic Inc., Waltham, MA) з застосуванням програмного пакету Rat.Whole Body Scan для визначення маси худого і жирного тіла. Щурів вбивали, потім розтинали і отримували кров кардіопунктурою. Периферійний стегновий метафіз і стегові кістки кожного щура аналізували периферійною кількісною комп'ютерною томографією (pQCT) і визначали повний об'ємний вміст мінералів у трабукулярній і кортикальній кістці.

Аналіз через периферійну кількісну комп'ютерну томографію: Ексцизовані стегна сканували pQCT на рентгенівському апараті (Stratec XCT Research M, Norland Medical Systems, Atkinson, WI.) з програмним пакетом ver. 5.40. Відбирали метафіз стегна з поперечним перетином товщиною 1мм (5,0мм) (периферійний стегновий метафіз, первинні губчаста частина кістки і 13мм (стегові стрижні, з кісткового мозку) з ближньої частини віддаленого кінця воксельним розміром

0,10мм. Мозкову кістку визначали і аналізували, використовуючи контурний режим 2 і мозковий режим 4. Зовнішній поріг 340мг/см^3 був використаний для розрізнення мозкової оболонки від м'якої тканини, а внутрішній поріг 529мг/см^3 - для розрізнення мозкової кістки уздовж ендокортикальної поверхні. Трабекулярну кістку визначали, використовуючи режим 4 зняття оболонки з порогом 655мг/см^3 для розрізнення (суб)кортикальної частини від губчастої кістки. Використовували додаткове зняття верхнього шару з 1% визначеної губчастої кістки для забезпечення усунення (суб)кортикальної кістки з аналізу. Об'ємний вміст, щільність і площу визначали як для трабекулярної, такі для мозкової кістки (Jamsa T. et al., Bone 23: 155-161, 1998; Ke, H.Z. et al., Journal of Bone & Mineral Research, 16: 765-773, 2001).

Вагінальна гістологія: Вагінальну тканину фіксували і вносили у парафін. Робили 5-мікронні зрізи і мітили Alcian Blue. Гістологічне дослідження товщини вагінального люмінального епітелію і мукполісахаридів (секреція клітин) є проводили згідно з таким протоколом:

Група I: контрольна

Група II: уявна операція +Носій

Група III: OVX +Носій

Група IV: OVX +Випробувана сполука (10мг/кг/day у носії)

(2) Аналізи загоєння переламу

(а) Аналіз загоєння переламу після системного введення

Техніка переламу: щурів Sprage-Dawley у віці 3 місяців анестезували Кетаміном А і робили розріз на антеромедіальному аспекті ближньої частини правої великої берцевої кістки або стегна. Через кістку робили розріз і робили 1-мм отвір на 4мм ближче до віддаленого аспекту берцевої бугристості у 2мм до переднього виступу. Інтрамедулярне введення цвяха виконували 0,8мм трубко, з нержавіючої сталі (максимальне зусилля 36,3N, максимальна жорсткість 61,8 Nmm, згідно з тестами в умовах кістки) Медулярний канал не розширяли. Створювали стандартизований закритий перелам на 2мм вище берцевого з'єднання згинанням у трьох місцях, використовуючи спеціально сконструйовані регульовані хірургічні щипці з тупими лещатами. Для мінімізації пошкоджень м'якої тканини було взято заходів для відвернення зсуву переламу. Шкіру закривали монопнитковим нейлоновим швом. Операцію проводять у стерильних умовах. Радіографію всіх переламів робили негайно після введення цвяхів і щурів з переламми поза визначеної діафізної зони або з зміщеними цвяхами видаляли. Решту тварин рандомізовано розділяли на групи по 10-12 тварин для перевірки стану переламів. Перша група отримувала щоденно через зонд носій (вода: 100% етанол =95:5) у кількості 1мл/щур, а інші отримували щоденно через зонд 0,01-100мг/кг/день випробуваної сполуки (1мл/щур) протягом 10, 20, 40 і 80 днів.

На 10, 20, 40 і 80 дні 10-12 щурів з кожної групи анестезували кетаміном і вбивали знекровлюванням. Берцеві кістки відділяли диссекцією і видаляли всю м'яку тканину. Кістки 5-6 щурів з кожної групи зберігали у 70%-му етанолі для гісто-

логічного аналізу, а кісткам інших 5-6 щурів з кожної групи зберігали у буферованому розчині Ринджера (+4°C, pH7,4) для радіографії і біомеханічного тестування.

Гістологічний аналіз: способи гістологічного аналізу переламу кістки описано у Mosekilde and Bak (Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description., Bone, 14: 19-27, 1993). Перелам розпилювали на 8мм кожного боку лінії переламу, вносили без декальцифікації у метилметакрилат і відрізали фронтальні секції товщиною 8мкм на мікротомі Reichert-Jung Polycut. Мічені Masson-Trichrome середньофронтальні секції (включаючи велику і малу берцеві кістки) використовували для візуального спостереження клітинної і тканинної реакції на загоювання з лікуванням і без. Мічені Sirius red секції використовували для демонстрації характеристик кісткових мозолів і для диференціації між тканинної кістки і ламінарної кістки у місці переламу. Проводили такі вимірювання: (1) ширина переламу - як найкоротша відстань між кінцями мозкової кістки у переламі, (2) довжина і діаметр кісткової мозолі, (3) повний кістковий об'єм зони кісткової мозолі, (4) кісткова тканина на тканинну зону кісткової мозолі, (5) волокниста у кістковій мозолі (6) хрящова зона у кістковій мозолі.

Біомеханічний аналіз: Способи біомеханічного аналізу описано у Bak і Andreassen (Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif. Tissue Int 45: 292-297, 1989). Радіографію всіх переламів виконують до біомеханічних тестів. Механічні властивості загоєних переламів аналізують за деструктивною процедурою згинання у 3-4 точках. Визначають максимальне зусилля, жорсткість, енергію максимального зусилля, дефлексію при максимальному зусиллі і максимальне напруження.

(а) Аналіз загоювання переламу після локального введення

Техніка переламу: В експерименті були використані самці або самиці собак-гончаків віком 2 роки. Поперечні радіальні перелами робили повільним безперервним навантаженням з згинанням, згідно з Lenahan, T. M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHPD on Fracture Healing in Dogs. J. Orthop Res 3499-507; 1985). Через перелам протягували дріт, щоб забезпечити повне анатомічне руйнування. Після цього до місця переламу подають агоністи простагландину повільним вивільненням гранул або введенням сполуки у належній рецептурі, наприклад, як пас-топодібний розчин або суспензію протягом 10, 15 або 20 тижнів.

Гістологічний аналіз: способи гістологічного аналізу переламу кістки описано у Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. J. Orthop Res. 14: 74-70, 1996) і Mosekilde, Bak (Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description, Bone, 14: 19-27, 1993). Перелам розпилювали на 3мм кожного боку лінії переламу, вносили без декальцифікації у метилметакрилат і відрізали фронтальні секції товщиною 8мкм на

мікротомі Reichert-Jung Polycut. Мічені Masson-Trichrome середньофронтальні секції (включаючи велику і малу берцеві кістки) використовували для візуального спостереження клітинної і тканинної реакції на загоювання з лікуванням і без. Мічені Sirius red секції використовували для демонстрації характеристик кісткових мозолів і для диференціації між тканинної кістки і ламінарної кістки у місці переламу. Проводили такі вимірювання: (1) ширина переламу - як найкоротша відстань між кінцями мозкової кістки у переламі, (2) довжина і діаметр кісткової мозолі, (3) повний кістковий об'єм зони кісткової мозолі, (4) кісткова тканина на тканинну зону кісткової мозолі, (5) волокниста у кістковій мозолі (6) хрящова зона у кістковій мозолі.

Біомеханічний аналіз: способи біомеханічного аналізу описано у Bak, Andreassen (Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calc. Tissue Int 45: 292-297, 1989) і Peter, CP.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Seedor, J.G.; Rodan, GA Effects of Alendronate On Fracture Healing and Bone Remodeling у Dogs. J. Orthop. Res. 14: 74-70, 1996. Радіографію всіх переламів виконують до біомеханічних тестів. Механічні властивості загоєних переламів аналізують за деструктивною процедурою згинання у 3-4 точках. Визначають максимальне зусилля, жорсткість, енергію максимального зусилля, дефлексію при максимальному зусиллі і максимальне напруження. Способи лікування абнормального росту клітин у ссавців Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавців (включаючи людину), який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки винаходу, як це було описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, яка є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин. В одному з втілень цього способу абнормальним ростом клітин є рак, включаючи (але не лише), рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної частини, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак сечовивідного каналу, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфотичні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки, карциному ниркових клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазми ЦНС, первинну лімфому ЦНС, пухлини спинного хребта, гліому стоволу мозку, пітуїтарну аденому або сполучення одного або більше з перелічених раків. В одному з втілень винахід стосується лікування ракових твердих пухлин у ссавців, який включає ведення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, ефективної у лікуванні зазначеної ракової твердої пухлини. В одному з втілень раковою твердою пухлиною є рак грудей, легенів, прямої кишки, мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (ме-

ланоме), ендокринної системи, матки, яєчок або сечового міхура.

В іншому втіленні зазначеного способу зазначеним абнормальним ростом клітин є доброякісна проліферативна хвороба, включаючи (але не лише), псоріаз, доброякісну простатичну гіпертрофію або рестеноз.

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавців, який включає ведення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, яка є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин, у комбінації з анти-пухлинним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, антибіотики, інгібітори фактору росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомери, модифікатори біологічної реакції, антитіла, цитотоксичні, антигормональні і антиандрогенні агенти.

У ще одному втіленні винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість сполуки винаходу і фармацевтично прийнятної носії.

Винах також стосується фармацевтичної композиції для лікування абнормального росту клітин у ссавців, включаючи людину, яка містить таку кількість сполуки винаходу, як це було описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, яка є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин, і фармацевтично прийнятної носії. В одному з втілень зазначеної композиції зазначеним абнормальним ростом клітин є рак, включаючи (але не лише), рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної частини, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак грудей, карциному фалопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак сечовивідного каналу, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфотичні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки, карциному ниркових клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазми ЦНС, первинну лімфому ЦНС, пухлини спинного хребта, гліому стоволу мозку, пітуїтарну аденому або сполучення одного або більше з перелічених раків. В іншому втіленні зазначеного способу зазначеним абнормальним ростом клітин є доброякісна проліферативна хвороба, включаючи (але не лише), псоріаз, доброякісну простатичну гіпертрофію або рестеноз.

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки винаходу, її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, яка є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин, у комбінації з антипухлинним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, антибіотики, інгібітори факто-

ру росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної реакції, антитіла, цитотоксичні, антигормональні і антиандрогенні агенти.

Винахід також включає фармацевтичну композицію для лікування абнормального росту клітин, яка містить сполуку винаходу, як це було описано вище, або фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки у кількості, що є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин, і інші антипухлинні агенти, вибрані з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, антибіотики, інгібітори фактору росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної реакції, антитіла, цитотоксичні, антигормональні і антиандрогенні агенти.

Винах також стосується способу лікування розладів, пов'язаних з ангіогенезом у ссавців, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю такої кількості сполуки винаходу, описаної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, яка є ефективною у лікуванні зазначеного розладу, у комбінації з одним або більше антипухлинними агентами, переліченими вище. Такі розлади включають ракові пухлин, наприклад, меланому, очні розлади, наприклад, вікове погіршення зору, очний гістоплазмозний синдром і ретинальну неоваскуляризацію, викликану проліферативною діабетичною ретинопатією; ревматоїдний артрит; розлади, пов'язані з втратою кістки, наприклад, остеопороз, хворобу Паже, гуморальну злоякісну гіперкальцемію, гіперкальцемічний метастаз від пухлин до кістки і остеопороз, викликаний глюкокортикоїдами; коронарний рестеноз і деякі мікробні інфекції, включаючи пов'язані з мікробними патогенами, що належать до групи, яку складають аденовірус, гантавіруси, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis*, і *Streptococcus* групи A.

Винахід також стосується способу (і фармацевтичної композиції для нього) лікування абнормального росту клітин у ссавців, який включає таку кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольват або проліків у комбінації з такою кількістю однієї або більше речовин, вибраних з антиангіогенезних агентів, інгібіторів перетворення сигналу і антипроліферативних агентів, які разом є ефективними у лікуванні зазначеного абнормального росту клітин.

Антиангіогенезні агенти, наприклад, інгібітори MMP-2 (матрична металопротеїназа 2), інгібітори MMP-9 (матрична металопротеїназа 9) і інгібітори COX-II (циклооксигеназа II) можуть бути використані разом з сполукою винаходу у способах і фармацевтичних композиціях, описаних тут. Приклади придатних для використання інгібіторів COX-II включають CELEBREX™ (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб), паракоксиб, Vioxx (рофекоксиб), і Arcoxia (еторикоксиб). Приклади придатних для використання інгібіторів матричної металопротеїнази описано у WO 96/33172 (Oct. 24, 1996), WO 96/27583 (March 7, 1996), заявці на європейський патент No. 97304971,1 (July 8, 1997), заявці на європейський патент No. 99308617,2 (Oct. 29,

1999), WO 98/07697 (Febr. 26, 1998), WO 98/03516 (Jan. 29, 1998), WO 98/34918 (Aug. 13, 1998), WO 98/34915 (Aug. 13, 1998), WO 98/33768 (Aug. 6, 1998), WO 98/30566 (Jul. 16, 1998), публікації 606 046 (July 13, 1994), публікації 931 788 (July 28, 1999), WO 90/05719 (May 31, 1990), WO 99/52910 (Oct. 21, 1999), WO 99/52889 (October 21, 1999), WO 99/29667 (June 17, 1999), заявці PCT No. PCT/IB98/01113 (July 21, 1998), заявці на європейський патент No. 99302232,1 (5 March 25, 1999), заявці на патент Великої Британії 9912961,1 (June 3, 1999), умовній заявці на патент США No. 60/148,464 (Aug. 12, 1999), патенті США 5 863 949 (Jan. 26, 1999), патенті США 5 861 510 (Jan. 19, 1999) і публікації 780 386 (June 25, 1997), включених посиланням. Бажаними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є ті, що мають малу або нульову активність до пригнічення MMP-1. Більш бажаними є ті, що селективно пригнічують MMP-2 і/або MMP-9 відносно інших матричних металопротеїназ (тобто MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13).

Інгібіторами MMP, які можуть бути використані у комбінації з сполуками винаходу, є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і сполуки з наведеного далі списку:

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклопентил)-аміно]-пропіонова кислота;

гідроксиамід 3-екзо-3-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти,

гідроксиамід (2R,3R) 1-[4-(2-хлор-4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

гідроксиамід 4-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)-аміно]-пропіонова кислота;

гідроксиамід 4-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід (2R,3R) 1-[4-(4-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метил-етил)-аміно]-пропіонова кислота;

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїл-тетрагідро-піран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота;

гідроксиамід 3-екзо-3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-ендо-3-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти і

гідроксиамід 3-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідрофуран-3-

карбонової кислоти; і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки.

Інгібітори VEGF, наприклад, SU-11248, SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), також можна комбінувати з сполуками винаходу. Ці інгібітори описано, наприклад, у WO 99/24440 (May 20, 1999), заявці PCT PCT/1B99/00797 (May, 1999), у WO 95/2161310 (Aug. 17, 1995), WO 99/61422 (Dec. 2, 1999), патенті США 5 834 504 (Nov. 10, 1998), WO 98/50356 (Nov. 12, 1998), патенті США 5 883 113 (March 16, 1999), патенті США 5 886 020 (March 23, 1999), патенті США 5 792 783 (Aug. 11, 1998), патенті США 6 653 308 (November 25, 2003), WO 99/10349 (March 4, 1999), WO 97/32856 (Sept. 12, 1997), WO 97/22596 (June 26, 1997), WO 98/54093 (Dec. 3, 1998), WO 98/02438 (Jan. 22, 1998), WO 99/16755 (April 8, 1999) і WO 98/02437 (Jan. 22, 1998), включених посиланням. Іншими прикладами специфічних інгібіторів VEGF є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Avastin, анти-VEGF моноклональне антитіло від Genentech, Inc. of South San Francisco, California; і ангіозим, синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California).

Інгібітор рецепторів ErbB2, наприклад, GW-282974 (Glaxo Wellcome Inc.) і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of Woodlands, Texas, USA) і 2B-1 (Chiron), можна вводити у комбінації з сполукою винаходу. Такі інгібітори включають Herceptin, 2C4, і пертузумаб, а також описані у WO 98/02434 (Jan. 22, 1998), WO 99/35146 (July 15, 1999), WO 99/35132 (July 15, 1999), WO 98/02437 (Jan. 22, 1998), WO 97/13760 (April 17, 1997), WO 95/19970 (July 27, 1995), патенті США 5 587 458 (Dec. 24, 1996) і патенті США 5 877 305 (March 2, 1999), включених посиланням. Інгібітори рецептору erbB2, які можуть бути використані у винаході описано також у заявках на патент США No. 60/117 341 (Jan. 27, 1999), і No. 60/117 346 (Jan. 27, 1999), включених посиланням. Іншими інгібіторами рецептору erbB2 є TAK-165 (Takeda) і GW-572016 (Glaxo-Welcome).

Інші сполуки, наприклад, похідні стиrolу також мають властивості інгібітору кінази тирозину, і деякі інгібітори кінази тирозину були ідентифіковані як інгібітори рецептору erbB2. Нещодавно у європейських публікаціях EP 0 566 226 A1 (Oct. 20, 1993), EP 0 602 851 A1 (June 22, 1994), EP 0 635 507 A1 (Jan. 25, 1995), EP 0 635 498 A1 (Jan. 25, 1995) і EP 0 520 722 A1 (Dec. 30, 1992) були описані деякі біциклічні похідні, зокрема, хіназоліну, які мають антиракові властивості, завдяки їх здатності пригнічувати кіназу тирозину. Крім того, у заявці WO 92/20642 (Nov. 26, 1992) описано деякі біс-моно- і біциклічні арильні і гетероарильні сполуки як інгібітори кінази тирозину, які можуть бути використані як інгібітори абнормальної проліферації клітин. У заявках WO96/16960 (June 6, 1996), WO 96/09294 (March 6, 1996), WO 97/30034 (Aug. 21, 1997), WO 98/02434 (Jan. 22, 1998), WO 98/02437 (Jan. 22, 1998) і WO 98/02438 (Jan. 22, 1998) описано заміщені біциклічні гетероароматичні похідні як інгібітори кінази тирозину, які можуть бути використані для цього ж. Іншими заяв-

ками на патент, що стосуються антиракових сполук, є заявки на патент WO00/44728 (Aug. 3, 2000), EP 1029853A1 (Aug. 23, 2000) і WO 01/98277 (Dec. 12, 2001), включені посиланням.

Інші антипроліферативні агенти, придатні для використання з сполуками винаходу, включають інгібітори трансферази протеїну ензимного фарнезилу і інгібітори рецептору кінази тирозину PDGFR, включаючи сполуки, описані у заявках на патент США 09/221946; 09/454058; 09/501163; 09/539930; 09/202796; 09/384339 і 09/383755; і сполуки, описані у попередніх заявках на патент США 60/168207 (Nov. 30, 1999); 60/170119 (Dec. 10, 1999); 60/177718 (Jan. 21, 2000); 60/168217 (Nov. 30, 1999) і 60/200834 (May 1, 2000). Всі ці заявки включені у даний документ посиланням.

Сполука винаходу може бути також використана з іншими агентами, придатними для лікування абнормального росту клітин або раку, включаючи (але не лише) агенти, здатні підсилювати антипухлинні імунні реакції, наприклад, антитіла CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4), і інші агенти, здатні блокувати CTLA4; і антипроліферативні агенти, наприклад, інші інгібітори трансферази протеїну фарнезилу, наприклад, описані роботах, наведених у розділі, що стосується рівня техніки Конкретні антитіла CTLA4, які можуть бути використані у винаході, включають описані у попередній заявці на патент США 60/113,647 (Dec. 23, 1998), включений посиланням.

Сполука згідно з винаходом може бути застосована як єдина терапія або може сполучатись з однією або більше антипухлинними речовинами, наприклад, вибраними з групи, яку складають мітотичні інгібітори, наприклад, вінбластин; алкілювальні агенти, наприклад, цис-платин, оксалиплатин, карбоплатин і циклофосфамід; антиметаболіти, наприклад, 5-флуороурацил, капецитабін, цитозин-арабінозид і гідроксимочевина, або, наприклад, один з антиметаболітів, описаних у європейській заявці на патент No. 239362, а саме, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноніл)-L-глутамова кислота; інгібітори фактора росту; інгібітори клітинного циклу; інтеркалатні антибіотики, наприклад, адриаміцин і блеоміцин; ензими, наприклад, інтерферон; і антигормони, наприклад, антиестрогени, зокрема, Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, зокрема Casodex (4'-ціано-3-(4-флуорфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)пропіоналід).

Сполуки винаходу можуть бути використані індивідуально або у комбінації з одним або більше антираковими агентами або підтримуючими агентами. Наприклад, сполуки винаходу можуть використовуватись з цитотоксичними агентами, наприклад, одним або більше, вибраними з групи, яку складають камптотетин, іринотекан-HCl (Camptosar), едотекарин, SU-11248, епірубін (Ellence), доцетаксель (Taxotere), пацітаксель, ритуксимаб (Rituxan), бевациумаб (Avastin), іма-тоніб-мезилат (Gleevec), Erbitux, гетифініб (Iressa) і їх комбіації. Винахід також включає застосування сполук винаходу разом з гормональною терапією, наприклад, з екземестаном (Aromasin), Lupron,

анастрозолом (Arimidex), тамоксифенцитратом (Nolvadex), Trelstar і їх комбінаціями. Крім того, винахід включає сполуку винаходу, індивідуальну, або у комбінації з одним або більше допоміжними продуктами, наприклад, продуктами, вибраними з групи, яку складають Filgrastim (Neupogen), ондансетрон (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend або їх комбінація. Таке комбіноване лікування можна проводити одночасним, послідовним або індивідуальним дозуванням окремих компонентів терапії.

Сполуки винаходу можуть бути застосовані з антипухлинними агентами, алкілувальними агентами, антиметаболітами, антибіотиками, антипухлинними агентами рослинного походження, похідними камптотецину, інгібіторами кінази тирозину, антитілами, інтерферонами і/або модифікаторами біологічної реакції. Далі наведено необмежувачий перелік прикладів вторинних агентів, які можуть бути використані з сполуками винаходу.

Алкілувальні агенти включають (без обмеження) нітроген-іприт-N-оксид, циклофосфамід, іфосфамід, мельфалан, бусульфан, мітобронітол, карбоксон, тіотепа, ранімустин, німустин, темозоломід, AMD-473, альтретамін, AP-5280, апазикон, бросталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глустостамід, іфостамід, KW-2170, мафосфамід і мітолактон; координовані платиною алкілувальні сполуки включають (не лише) цисплатин, карбоплатин, ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин або сатинплатин;

Антиметаболіти включають (не лише) метотрексат, 6-меркаптопуририбозид, меркаптопурин, 5-флуорурацил (5-FU) індивідуально або у комбінації з лейковорином, тегафуром, UFT, доксіфлуридином, кармофуром, цитабрином, цитабриноктофатом, еноцитабіном, S-1, гемцитабіном, флударабіном, 5-азацитидином, капецитабіномом, кладрибіномом, клофарабіном, децитабіномом, ефлормітином, етинілцитидином, цитозинарабінозидом, гідроксимочевиною, TS-1, мелфаланом, неларибіном, нолатрекседом, окфостатом, динатрійпреметрекседом, пентостатином, політрексолом, ралтітрекседом, тріапіном, триметрекседом, відарабіном, вінкрістином, вінореїбіном або, наприклад, з одним з антиметаболітів, описаних у європейській заявці No. 239362, наприклад, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамовою кислотою;

Антибіотики включають (не лише) акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, ельзамітруцин, епірубіцин, галарубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностантин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимулатер, стрептозоцин, вальрубіцин або циностантин;

Агенти гормональної терапії, наприклад, екземестан (Aromasin), Lupron, анастрозол (Arimidex), доксеркальциферол, фадрозол, форместан, антиестрогени, наприклад, тамоксифенцитрат (Nolvadex) і фульвестрант, Trelstar, тореміфен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол (Femara) або антиандрогенні, наприклад, бікалутамід, флутамід, міфепристон, нілутамід, Casodex® (4'-суано-

3-(4-флуорфенілсульфопіл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)-пропіонанілід) і їх комбінації;

Антипухлинні речовини рослинного походження включають, наприклад, вибрані з мітотичних інгібіторів, наприклад, вінбластин, досетаксель (Taxotere) і пацитаксель;

Цитотоксичні Інгібітори топоізомерази включають один або більше агентів, вибраних з групи, яку складають акларубіцин, амонафід, белотекан, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, дифломотекан, іринотекан-HCl (Camptosar), едотекарин, епірубіцин (Ellence), етопозид, екзатекан, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, пірарубіцин, піксантрон, рубітеккан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан і їх комбінації;

Імунологічні препарати включають інтерферони і численні інші імунопідсилювачі. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2a, інтерферон, альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a або інтерферон гамма-n1. Інші агенти включають PF3512676, фільгастим, лентинан, сифофілан, TheraCys, убенемекс, WF-10, альдослейкін, алемтузумаб, BAM-002, дакарбазин, дакліцумаб, денілейкін, гемтузумабозогаміцин, ібритумомаб, іміквімод, леногастим, лентіан, меланомовакцина (Corixa), мольтграмостим, OncoVAX-CL, саграмостим, тазонермін, теклейкін, тималазин, тозитумомаб, вірулізин, Z-100, епратузумаб, мітумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, Provenge;

Модифікатори біологічної реакції є агенти, що модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні реакції, наприклад, виживання, ріст або диференція тканинних клітин, щоб спрямувати їх до антипухлинної активності. Такі агенти включають крестин, лентинан, сизофіран, піцібаніл або убенімекс;

Інші антиракові агенти включають алітретиноїн, ампліген, атразентан, бексаротен, бортезоміб, Bosentan, кальцитріол, екзисулід, фінастерид, фотемустин, ібандронову кислоту, мільтефозин, мітоксантрон, 1-аспарагіназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксисарбамід, пегаспаргаз, пентостатин, тазаротен, TLK-286, Velcade, Tarceva або третиноїд;

Інші антиангіогенні сполуки включають ацитретин, фентретинід, талідомід, золендронову кислоту, ангіостатин, арлідін, ціленгтід, комбретастатин A-4, ендостатин, галофугінон, ребімастат, ремоваб, Revlimid, скваламін, україн і Vitaxin;

Координовані платиною сполуки включають (не лише) цисплатин, карбоплатин, недаплатин, або оксалиплатин;

Похідні камптотецину включають (не лише) 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, інотекан, SN-38, едотекарин і топотекан;

Інгібіторами кінази тирозину є Iressa або SU5416;

Антитіла включають Herceptin, Erbitux, Avastin або Rituximab;

Інтерферони включають інтерферон-альфа, інтерферон-альфа-2a, інтерферон, альфа-2b, інтерферон-бета, інтерферон-гамма-1a або інтерферон-гамма-n1;

"Абнормальний ріст клітин" тут, якщо не зазначено інше, стосується росту клітин, який відбувається незалежно від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, з втратою контактного пригнічення). Це явище включає абнормальний ріст (1) пухлинних клітин (пухлин), які проліферують через експресію мутованої кінази тирозину або надекспресію рецептору кінази тирозину; (2) доброякісних і злоякісних клітин інших проліферативних хвороб, в яких відбувається аберантна активація кінази тирозину; (3) будь-яких пухлин, що проліферують через рецептори кіназ тирозину; (4) будь-яких пухлин, що проліферують через аберантну активацію кінази серину/треоніну і (6) доброякісних і злоякісних клітин інших проліферативних хвороб, в яких відбувається аберантна активація кінази серину/треоніну.

Сполуки винаходу є потужними інгібіторами протеїнових кіназ тирозину FAK, Aurora-1, Aurora-2 і HgK і тому добре пристосовані до терапевтичного використання як антипроліферативні агенти (наприклад, антиракові), антипухлинні (наприклад, ефективні проти твердих пухлин), антиангіогенетики (наприклад, для припинення або відвертання проліферації кров'яних судин) у ссавців, зокрема, у людини. Сполуки винаходу можуть бути використані як для відвертання, так і для лікування різних гіперпроліферативних розладів людини, наприклад, злоякісних і доброякісних пухлин печінки, нирок, сечового міхура, грудей, шлунку, яєчника, прямої кишки, простати, підшлункової залози, легень, вульви, щитовидної залози, гепатичних карцином, сарком, гліобластом, голови і шиї і інших гіперпластичних станів, наприклад, доброякісної гіперплазії шкіри (псоріаз) і доброякісної гіперплазії простати (наприклад, BPH). Крім того, можна сподіватись, що сполуки винаходу можуть мати активність проти ряду лейкоїдних і лімфоїдних злоякісностей.

В одному з бажаних втілень винаходу рак належить до групи, яку складають рак легень, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної частини, рак шлунку, рак товстого кишечника, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркома м'якої тканини, рак сечовидного каналу, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфотичні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки, карцинома ниркових клітин, карцинома ниркової лоханки, неоплазми ЦНС, первинна лімфома ЦНС, пухлини спинного хребта, гліома стовлу мозку, пітuitarн аденома або сполучення одного або більше з перелічених раків.

У більш бажаному втіленні рак належить до групи, яку складають тверда пухлина, наприклад (не лише), рак грудей, рак легень, рак товстої кишки, рак мозку (наприклад, гліобластома), рак простати, рак шлунку, рак підшлункової залози, рак яєчника, рак шкіри (меланома), рак ендокрин-

ної системи, рак матки, рак яєчок і рак сечового міхура.

Сполуки винаходу можуть також бути використані у лікуванні розладів, в яких беруть участь аберантна експресія взаємодій ліганд/рецептор або активація, або сигнальні явища, пов'язані з різними протеїновими кіназами тирозину. Такі розлади можуть включати нейрональні, гліальні, астроцитні, гіпоталамічні і інші гландулярні, макрофогові, епітеліальні, стромальні і бластокоелічні розлади, пов'язані з аберантною функцією, експресією, активацією або сигналізацією кіназ тирозину erbB. Крім того, сполуки винаходу можуть мати терапевтичну цінність у лікуванні запальних, ангіогенних і імунологічних розладів, викликаних як ідентифікованими, так і неідентифікованими кіназами тирозину, які можуть бути пригнічені сполуками винаходу.

Одним з аспектів винаходу є способи лікування або відвертання станів, що викликають зменшення маси кістки у ссавців (включаючи людину), які включають введення ссавцю, що потребує такого лікування, лікувальної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід, зокрема, стосується способів, спрямованих на умови, коли зниження кісткової маси пов'язане з остеопорозом, слабкістю, остеопорозним переламом, кістковим дефектом, дитячою ідіопатичною втратою кісткової маси, альвеолярною втратою кісткової маси, щелепною втратою кісткової маси, переламом, остеотомією, періодогтитом або вrostанням протезу.

Один з аспектів винаходу стосується способів лікування остеопорозу у ссавців (включаючи людину), які включають введення ссавцю, що потребує такого лікування, лікувальної кількості сполуки винаходу її фармацевтично прийнятної солі.

Інший аспект винаходу стосується способів лікування переламу кістки або остеопорозного переламу у ссавців, які включають введення ссавцю, що потребує такого лікування, лікувальної кількості сполуки винаходу її фармацевтично прийнятної солі.

Термін "остеопороз" включає первинний остеопороз, наприклад, старечий, постменопаузний і юнацький остеопороз, а також вторинний остеопороз, наприклад, остеопороз, викликаний гіпертироїдизмом або синдромом Кашингу (викликаним використанням кортикостероїдів), акромегалією, гіпогонадізмом, дизостеогенезом і гіпофосфоспазмемією.

Термін "лікування", тут, якщо не зазначено інше, означає обертання, послаблення, пригнічення розвитку або відвертання розладу або стану, до яких може бути застосований цей термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування" тут, якщо не зазначено інше, стосується акту лікування, визначеного вище.

Винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, визначені вище, разом з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід, крім того, включає спосіб приготування фармацевтичної композиції згідно з винаходом, який включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, визначених вище, з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

При зазначених терапевтичних застосуваннях дози, що вводяться пацієнту, залежать від сполуки, що використовується, способу введення і розладу, який бажано лікувати. Денна доза сполуки формули (I)/солі/сольвату (активного інгредієнта) може становити від 1мг до 1г, бажано, від 1 мг до 250мг, більш бажано, від 10мг до 100мг.

Винахід також включає композиції тривалого вивільнення.

Способи введення сполук винаходу

Введення сполуки винаходу (активних сполук) можна здійснювати у будь-який спосіб, який забезпечує доставку сполуки до місця дії. Ці способи включають пероральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, інтраваскулярну ін'єкцію або інфузію), топичне і ректальне введення.

Кількість активної сполуки, що підлягає введенню, залежить від пацієнта, що отримує лікування, важкості розладу або стану, способу введення, складу сполуки і вибору лікаря. Ефективна доза становить від приблизно 0,001 до приблизно 100мг на кг маси тіла на день, бажано, від приблизно 1 до приблизно 35мг/кг/день єдиною або розділеною дозою. Для людини масою 70кг це становить від приблизно 0,05 до приблизно 7г/день, бажано, від приблизно 0,2 до приблизно 2,5г/день. У деяких випадках доза може лежати поза зазначеними межами без побічних ефектів за умови, що більші дози розділені на декілька малих доз з введенням протягом дня.

Активну сполуку можна застосовувати як єдину терапію або у сполученні з одним або більше антипухлинними препаратами, наприклад, вибраними з групи, яку складають мітотичні інгібітори, наприклад, вінбластин; алкілувальні агенти, наприклад, цис-платин, оксалиплатин, карбоплатин і циклофосфамід; антиметаболіти, наприклад, 5-флуороурацил, цитозин-арабінозид і гідроксимочевина, або, наприклад, один з антиметаболітів, описаних у європейській заявці на патент No. 239362, а саме, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамова кислота; інгібітори фактора росту; інгібітори клітинного циклу; інтеркалатні антибіотики, наприклад, адриаміцин і блеоміцин; ензими, наприклад, інтерферон; і антигормони, наприклад, антиестрогени, зокрема, Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, зокрема Casodex (4'-ціано-3-(4-флуорфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)-пропіонанілід).

Таке комбіноване лікування можна проводити одночасним, послідовним або індивідуальним дозованим введенням окремих компонентів терапії.

Фармацевтична композиція може мати, наприклад, форму, придатну для перорального введення у вигляді таблеток, капсул, пігулок, порошку, рецептур тривалого вивільнення, розчину, суспен-

зії; для парентеральних ін'єкцій у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії; для топичного введення у вигляді мазі або крему, або для ректального введення у вигляді супозиторію. Фармацевтична композиція може мати форму дозованих одиниць, придатних для одного введення точною дозою. Фармацевтична композиції включає звичайні фармацевтичні носії або ексципієнти і сполуку згідно з винаходом як активний інгредієнт. Крім того, вона може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти тощо.

Типові форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук у стерильному водному розчині, наприклад, водному пропіленгліколі або розчині декстрози. Такі дозовані форми за бажання можуть бути буферовані.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, водні і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, якщо бажано, містити додаткові інгредієнти, наприклад, смакові добавки, зв'язуючі компоненти, ексципієнти тощо. Таблетки для перорального введення містять різні ексципієнти, наприклад, лимонну кислоту, можливо, разом з різними дезінтегрантами, наприклад, крохмалем, альгіновою кислотою і деякими комплексними силікатами і з зв'язуючими агентами, наприклад, сахарозою, желатином і гуміарабіком. Крім того, у таблетках можуть бути додані змащувачі, наприклад, стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу можуть бути використані у м'яких і твердих желатинових капсулах. Бажані матеріали включають лактозу або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколи. До водних суспензій активної сполуки або еліксирів для перорального введення можуть бути додані різні підсолоджувачі або смакові добавки, забарвлювачі або пігменти і, якщо бажано, емульгатори або суспендуєчі агенти разом з розріджувачами, наприклад, водою, етанолом, пропіленгліколем, гліцерином або їх комбінаціями.

Способи приготування фармацевтичних композицій з належною кількістю активної сполуки є відомими або є очевидними для фахівця (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)).

Приклади і приготування, наведені нижче, ілюструють сполуки винаходу і способи їх приготування, не обмежуючи об'єму винаходу. У подальших прикладах молекули з єдиним хіральним центром, якщо не зазначено інше, існують як рацемічні суміші. Молекули з двома або більше хіральними центрами, якщо не зазначено інше, існують як рацемічні суміші діастереомерів. Одиночні енантіомери/діастереомери можуть бути отримані способами, відомими фахівцям.

Приклади

В усіх посиланнях на PXBT у подальших приготуваннях і прикладах передбачено, якщо не зазначено інше, такі умови.

Використовують колонки ZORBAX™ RXC18 (виготовлені Hewlett Packard) розміром 150мм і вн. діаметром 4,6мм. Зразки обробляють на системі

Hewlett Packard-1100. Склад градієнтного розчинника: від 100% ацетату амонію/оцтовокислотний буфер (0,2М) до 100%т ацетонітрилу протягом 10хвил. Система потім переходить до промивного циклу 100%-м ацетонітрилом протягом 1,5хвил. і потім 100%-м буферним розчином протягом 3хвил. Потік у цей період є постійним і становить 3мл/хвил.

Загальна методика

PXBT

При застосуванні PXBT у подальших приготуваннях і прикладах передбачено, якщо не зазначено інше, такі умови.

Використовують колонки ZORBAX™ Eclipse XDB-C18 (виготовлені Agilent) розміром 150мм і вн. діаметром 4,6мм. Зразки обробляють на системі Agilent -1100. Склад градієнтного розчинника: від 100% ацетату амонію/оцтовокислотний буфер (0,2М) до 100% ацетонітрилу протягом 1хвил. Система потім переходить до промивного циклу 100%-м ацетонітрилом і потім 100%-м буферним розчином протягом 2хвил. Потік у цей період є постійним і становить 3мл/хвил.

Далі наведено конкретні способи.

Спосіб А1

Аналіз PXBT отримують, використовуючи колонку Reliasil BDX-C18 (4,6×100мм) з УФ виявленням на 223нм (Спосіб А) або колонку Symmetry C18 (4,6×250мм) з УФ виявленням на 254нм (Спосіб В), використовуючи стандартну програму градієнту.

Час (хвил.)	Потік (мл/хвил.)	%А	%В
0,0	1,0	90,0	10,0
25,0	1,0	10,0	90,0
30,0	1,0	10,0	90,0
0,0	1,5	90,0	10,0
25,0	1,5	10,0	90,0
30,0	1,5	10,0	90,0

А= Вода з 0,05% (об'єм/об'єм) трифлуороцтової кислоти, В= Ацетонітрил з 0,05% (об'єм/об'єм) трифлуороцтової кислоти.

Спосіб А: колонка Xterra MC C 18 (4,6×50мм, 3,5нм). Градієнт: H₂O/CH₃CN/2% NH₄OH у H₂O від 85:10:5 на 0хвил. до 0:95:5 на 5хвил. при 2мл/хвил.

Спосіб В: колонка: Atlantis dC 18 (4,6×50мм, 5нм). Градієнт: H₂O/CH₃CN/1% ТФК у H₂O від 85/10/5 до 25/70/5 протягом 5хвил. при 2мл/хвил.

Спосіб С: колонка Xterra MC C8 (4,6×50мм, 3,5нм). Градієнт: H₂OOCH₃CN/2% NH₄OH у H₂O від 90/5/5 до 35/60/5 протягом 5хвил. при 2мл/хвил.

Спосіб D: колонка: Waters Symmetry C8 (4,6×50мм, 4,6нм). Градієнт: H₂OOCH₃CN/1% ТФК у H₂O від 94:5:1 на 0хвил. до 4:95:1 на 3,5хвил., від 4:95:1 на 3,5хвил. до 4:95:1 на 4хвил. при 2мл/хвил.

Спосіб Е: При застосуванні PXBT у подальших приготуваннях і прикладах передбачено, якщо не зазначено інше, такі умови. Використовують колонки ZORBAX™ Eclipse XDB-C 8 (виготовлені Agilent) розміром 150мм і вн. діаметром 4,6мм. Зразки обробляють на системі Agilent -1100. Склад градієнтного розчинника: від 100% ацетату амо-

нію/оцтовокислотний буфер (0,2М) до суміші 15% ацетату амонію і 85% ацетонітрилу протягом 8хвил., потім 100% ацетонітрилу протягом 1хвил. Система потім переходить на промивний цикл 100%-м ацетонітрил до 100%-го буферного розчину протягом 2хвил. Потік у цей період є постійним і становить 3мл/хвил.

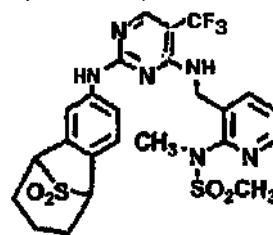
Спосіб F: Якщо використовується хроматографія PX-MC, бажано дотримуватись таких умов. Використовують рідинний маніпулятор Gilson™ 215, з прилаштованою колонкою Varian C8 і насосом Gilson PXBT. Ця система використовує бінарну систему розчинників, яка складається з кислотного розчину (98% води, 1,99% ацетонітрилу і 0,01% мурашиної кислоти) і ацетонітрильного розчину (99,995% ацетонітрилу і 0,005% мурашиної кислоти). Градієнтний розчинник: від суміші 95% кислотного розчину і 5% ацетонітрильного розчину до суміші 80% кислотного розчину і 20% ацетонітрильного розчину протягом 1хвил., потім суміш 50% кислотного розчину і 50% ацетонітрильного розчину протягом 1,3хвил. і потім 100% ацетонітрильного розчину протягом 1,2хвил. Система потім переходить на цикл урівноваження - від 100% ацетонітрильного розчину до суміші 95% кислотного розчину і 5% ацетонітрилу протягом 0,2хвил. Потік у цьому періоді є постійним і становить 1мл/хвил.

Спосіб G: реакції очищують препаративною PXBT на Shimadzu prep PXBT, використовуючи сталеву колонку Waters SunFire C18, 5нм, 3,0×5,0мм. Потік мобільної фази 18,0мл/хвил. - вода (градієнт 95-0%) і ацетонітрил (градієнт 5-100%) з використанням 1% трифлуороцтової кислоти у воді (2,0мл/хвил.) як модифікатора.

Приклад 1

(+/-)

N-(3-[[2-(12,12-діоксо-12л⁶-тіатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил]-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід (1)



1

Операція 1. (+/-) 4-нітро-12-тіатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-12,12-діоксид (C4)

12-тіатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-12,12-діоксид (C3) (див. J. Chem. Soc, Perk. Trans U, 1981(7), 1846) (407мг, 1,96ммоль) обережно розчиняють у 6,00мл холодної H₂SO₄ і отриманий розчин охолоджують до -10°C (NaCl/льодяна ванна) Отриманий коричневий розчин обробляють частково KNO₃(198мг, 1,96ммоль) таким чином, щоб внутрішня реакційна температур не перевищувала -8°C. Реакційну суміш перемішують при приблизно -10°C протягом 5хвил. і вливають у лід. Отриману мутну льодяну суміш перемішують до

таяння усього льоду і отриману водну суміш промивають EtOAc.

Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 і концентрують під зниженим тиском, отримуючи С4 як білокристу тверду речовину (397мг, 1,56ммоль, 80%-й вихід). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{C}_4\text{S}$. GC/MS, кімн. темп. =5,07хвил.; m/z 237, 189 (bp), 174, 161, 141, 128, 115. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,30 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,26 (dd, $J=10,7$, 4,9Гц, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 0,87-0,74 (m, 1H) 1/млн.

Операція 2. (+/-)-12,12-діоксо-12 λ^6 -тіатрицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламін (C5):

Суміш С4 (397мг (1,56ммоль)), EtOH (3,00мл) і циклогексену (790мл, 7,80ммоль) обережно обробляють палладієм на карбоні (832мг, 0,780ммоль) і нагрівають до 60°C. Через тригод. реакційну суміш залишають охолонути до 25°C і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на кремнеземі (40% EtOAc у гексанах), отримуючи С5 як білу тверду речовину (78мг, 0,358ммоль, 23%). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ GC/MS, кімн. темп. =2,94хвил. m/z 159 (bp), 144, 130; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,69-6,67 (m, 2H), 4,06 (d, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 4,02 (d, $J=4,7\text{Гц}$, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 1H) 1/млн.

Операція 3. (+/-) (4-хлор-5-трифлуорметилпіримідин-2-іл)-(12,12-діоксо-12 λ^6 -тіатрицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-амін (C6)

Розчин 2,4-дихлор-5-трифлуорметилпіримідину (78мг, 0,358ммоль) і 1/1 (об'єм/об'єм) суміш $t\text{-BuOH}$ і дихлоретану (400мл) охолоджують до 0°C, обробляють розчином ZnCl_2 (0,715ммоль, 1,0-молярн. в Et_2O) і перемішують при 0°C 30хвил. Суміш обробляють суспензією С5 у 1/1 $t\text{BuOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (800мл) потім краплями діізопропіл-етиламіном (125мл, 0,715ммоль). Через 5хвил. суміш нагрівають до 50°C. Через 4год. реакційну суміш залишають охолонути до 25°C і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок перетирають з MeOH і збирають фільтруванням, отримуючи С6 як білу тверду речовину (52мг, 0,129ммоль, 36%). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ LC/MS (Спосіб F) m/z 402/404 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 10,8 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 7,41 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,42-4,37 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 1H), 0,79-0,60 (m, 1H) 1/млн.

Операція 4

Суміш С6 (51мг; 0,126ммоль) і 1:1 (об'єм/об'єм) $t\text{-BuOH}$ /дихлоретан (500мкл) додають до суміші N-(3-амінометилпіридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід (38мг, 0,139ммоль) і діізопропіл-етиламіну (66мкл, 0,378ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 85°C у герметичній колбі. Через 2год., гарячу реакційну суміш вносять прямо у кремнезем під зниженим тиском, очищають хроматографією (99:1:0,1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$) і концентрують під зниженим тиском, отримуючи 1 як білу тверду речовину (13мг, 0,0223ммоль, 18%). LC/MS (Спосіб F), кімн. темп. =2,26хвил.; m/z 583,2. PXBT, кімн. темп. =6,40хвил.

Приклад 2

N-(3-{[2-(10-метансульфоніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорметилпіримідин-4-іламіно]-метил}піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід (2)

Операція 1. (+/-)-10-метансульфоніл-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2,4,6-трієн (C7)

4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2,4,6-трієн (150мг, 0,734ммоль) (див. WO 01/062736) об'єднують з піридином (3,00мл) і охолоджують до -10°C у NaCl/льодяній ванні. Повільно додають метансульфонілхлорид (74мкл, 0,954ммоль) і суміш залишають досягти зовнішньої температури (копір змінюється на оранжевий). Через 2год. реакційну суміш охолоджують до 0°C і обережно додають воду (500мкл). Суміш концентрують під зниженим тиском і отриману оранжеву тверду речовину об'єднують з мінімальною кількістю 99:1:0,1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$. Отриману оранжеву суміш фільтрують і тверду фазу збирають, отримуючи С7 як кристалічну білу тверду речовину (56мг, 0,230ммоль, 31%-й вихід). Фільтрати очищають на силікагелі (99:1:0,1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$), отримуючи ще С7. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ GC/MS, кімн. темп. =5,53хвил., m/z 282 (M), 128, 122 (bp). ^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 7,54 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 3,48-3,38 (m, 5H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H) 1/млн.

Операція 2. (+/-)-10-метансульфоніл-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2,4,6-трієн-4-іламін (C8)

Суміш С7 (207мг, 0,734ммоль) і 5:4:3 (об'єм/об'єм) діоксин/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5,00мл) обробляють послідовно NH_4Cl (157мг, 2,94ммоль) і порошковим залізом (205мг, 3,67ммоль). Отриману суміш нагрівають до 80°C під незначним потоком нітрогену. Через 3год. реакційну суміш залишають охолонути до 25°C, розріджують EtOAc і H_2O і фільтрують через діатомову землю. Отриману органічну фазу збирають, сушать над MgSO_4 і концентрують під зниженим тиском, отримуючи С8. Цю сполуку використовують без подальшого очищення. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2\text{S}$ LC/MS (Спосіб F) 253,1 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 6,89 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,36 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 4,92 (bs, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,02 (bs, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,72-1,67 (d, $J=10,9\text{Гц}$, 1H) 1/млн.

Операція 3

N-{3-{[2-(4-хлор-5-трифлуорметилпіримідин-4-іламіно)-метил]піридин-2-іл}-N-метил-метансульфонамід (247мг, 0,624ммоль) (див. WO 2005023780) об'єднують з діо-ксином (1,00мл), С8 (158г, 0,624ммоль) і діізопропіл-етиламіном (255мл, 1,47ммоль) і нагрівають до 110°C у слабкому потоці нітрогену. Через 16год. суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок очищають на кремнеземі (95:5:0,5 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$), отримуючи 2 як білу піну (61мг, 0,0997ммоль, 16%). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ LC/MS (Спосіб F) m/z 612,3 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 8,22 (s, 1H) 1/млн.

Приклад 3

(+/-) N-метил-N-{3-{[2-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0 2,7]додека-2(7),3,5-трієн-4-

іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил]-піридин-2-іл)-метансульфонамід (3)

Суміш 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл)-2,2,2-трифлуор-етанону (158г, 0,624ммоль) (див. WO 01/076576A2, WO 01/062736A1, WO 99/35131 і EP 1078637), 1,4-діоксану (1,00мл), N-{3-[(2-хлор-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно)-метил]-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід (247мг, 0,624ммоль) і DIAE (255мл, 1,47ммоль) нагрівають до 110°C у слабкому потоці нітрогену. Через 16год. суміш концентрують і отриманий залишок очищають на кремнеземі (95:5:0,5 CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH), отримуючи (+/-) N-метил-N-(3-[(2-(10-трифлуорацетил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил]-піридин-2-іл)-метансульфонамід (3) як білу піну (78мг, 0,124ммоль, 20%). C₂₆H₂₅F₆N₇O₃S LC/MC (Спосіб F) δ 30,3 (МН⁺); ¹⁹F ЯМР (D₆-DMCO) δ -60,38, -67,99 (1:1) 1/млн.

Приклад 4

(+/-)N-(3-[(2-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил]-піридин-2-іл)-N-метил-метан-сульфонамід(4)

Розчин 3 і ТГФ (2,00мл) обробляють трьома кристалами хлориду бензилтріетиламонію і 40%-м водним NaOH (2,00мл) і отриману двофазну реакційну суміш нагрівають до 70°C у нітрогені. Через 16год. суміш залишають охолонути до 25°C. Органічну фазу збирають і водний шар промивають EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄, концентрують під зниженим тиском і очищають на кремнеземі (92:8:0,8 CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH), отримуючи 32г 4 як білу жовту піну, яку розчиняють у мінімальній кількості CH₂Cl₂ при °C і повільно додають 15мкл (0,0600ммоль) 4,0М HCl у 1,4-діоксині. Отриману білу суспензію перемішують у слабкому потоці нітрогену 1год. і фільтрують, отримуючи гідрохлоридну сіль 4 як білу тверду речовину (25мг, 0,0474ммоль, 38%). C₂₄H₂₆F₃N₇O₂S PXBT, кімн. темп. =5,10хвил.; LC/MC (Спосіб F) m/z 534,4 (МН⁺).

Приклад 5

N-метил-N-(8-[(2-(9-трифлуорацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил]-піридин-2-іл)-метансульфонамід (5)

Операція 1. 2,2,2-трифлуор-1-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (C11)

Розчин 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталіну (див. JOC, 1966(31), 764) у сухому CH₂Cl₂ (40,0мл) і DIAE (1,92мл, 11,0ммоль) охолоджують до 0°C і обробляють трифлуороцтовим ангідридом (1,55мл (11,0ммоль)). Реакційну суміш залишають повільно досягти 25°C у нітрогені. Через 5год. Отриману зелену реакційну суміш охолоджують до 0°C і обробляють 2,00мл води для гасіння залишків ангідриду. Додають водний NaOH (1N) фази відокремлюють. Водний шар промивають CH₂Cl₂ і об'єднану органіку сушать над MgSO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отримане

темне масло обробляють EtOAc, перемішують з активованим вугіллям, фільтрують через діатомову землю і концентрують під зниженим тиском, отримуючи C11 як коричневе масло (1,65г, 6,80ммоль, 68%-й вихід). GC/MC, кімн. темп. =2,22хвил., m/z 241 (M), 213(bp), 116; ¹⁹F ЯМР(D₆-DMCO) δ -71,50 1/млн.

Операція 2. (+/-) 2,2,2-трифлуор-1-(6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (C12)

Розчин трифлуорометансульфонової кислоти (1,20мл, 13,6ммоль) і ДХМ (7,00мл охолоджують до 0°C і обережно обробляють розчином HNO₃ (300мл, 6,80ммоль), під час чого утворюється піна і утворюється тверду речовину. Отриману суміш перемішують ще 15хвил. при 0°C, охолоджують до -78°C і обробляють краплями розчином C11 (1,65г, 6,80ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (10,0мл). Після перемішування протягом 1год. при -78°C суміш гріють до 0°C і залишають відстоюватись на 1год. при 0°C. Реакційну суміш потім обережно вливають у льодяну воду з енергійним перемішуванням і після розплавлення льоду додають CH₂Cl₂. Отриману органічну фазу збирають і водний шар промивають CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий масляний залишок очищають на кремнеземі (20% EtOAc у гексанах), отримуючи C12 як жовту піну (1,05г, 3,69ммоль, 54%-й вихід). C₁₂H₁₀F₃NO APCL m/z 286,1 (M). ¹⁹F ЯМР (D₆-DMCO) δ -71,55 1/млн.

Операція 3. (+/-) 1-(6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-2,2,2-трифлуор-етанон (C13)

Сполуку C13 приготровляють як сполуку C8 (операція 2) Прикладу 2, використовуючи 2,2,2-трифлуор-1-(6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (570мг, 1,99ммоль) замість C7 і отримуючи C13 як темно-жовту піну (430мг, 1,67ммоль, 84%). C₁₂H₁₁F₃N₂O LC/MC (Спосіб F) m/z 257,1 (МН⁺). ¹H ЯМР (D₆-DMCO) δ 6,98 (m (F-сполучення), 1H), 6,57 (s (F-сполучення), 1H), 6,31 (d, J=7,9Гц, 1H), 5,15 (bs, 2H) 1/млн.

Операція 4.

Сполуку 3 приготровляють, як сполуку 3 у Прикладі 3, використовуючи 1-(6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-2,2,2-трифлуор-етанон (180мг, 0,700ммоль) замість 1-(4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл)-2,2,2-трифлуор-етанону, отримуючи 5 як світло-жовту піну (180мг, 0,700, 53%-й вихід). C₂₅H₂₃F₆N₇O₃S PXBT, кімн. темп. =7,31хвил., LC/MC (Спосіб F) m/z 616,3 (МН⁺).

Приклад 6

(+/-) N-метил-N-(3-[(2-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил]-піридин-2-іл)-етансульфонамід (6)

Сполуку 6 приготровляють, як сполуку 4 у Прикладі 4, використовуючи 5 (8мг, 0,0153ммоль) замість 3 і отримуючи 6 як білу тверду речовину (8мг, 0,0153ммоль, 7%-й вихід). C₂₃H₂₄F₃N₇O₂S PXBT, кімн. темп., 4,80хвил.; LC/MC (Спосіб F) m/z 520,320 (МН⁺).

Приклад 7

N-(3-{[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід (7)

Операція 1: (+/-) 6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін (C14)

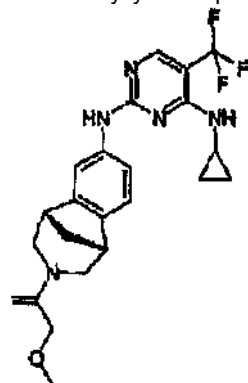
Сполуку C14 приготують, як сполуку 4 у Прикладі 4, використовуючи C12 (480мг, 1,68ммоль) замість 3 і отримуючи C14 як білу тверду речовину (250мг, 1,31ммоль, 78%-й вихід). $C_{10}H_{10}N_2O_2$ LC/MS (Спосіб F) m/z 191,1 (MH^+); 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,08 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,43 (d, $J=7,9$ Гц, 1H) 1/млн.

Операція 2. (+/-) 9-метансульфоніл-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін (C15)

Сполуку C15 приготують, як сполуку C7 (операція 2 Прикладу 2), використовуючи C14 (250мг, 1,31ммоль) замість 4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2,4,6-трієну і отримуючи C15 як кристалічну бежеву тверду речовину (350мг, 1,30ммоль, 99%-й вихід). $C_{11}H_{12}N_2O_4S$, 1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H) 1/млн.

Операція 3. (+/-) 9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламін (C16)

Сполуку C16 приготують, як сполуку C8 у



Операція 1. (+/-)-2,2,2-трифлуор-1-(4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-етанон (C17)

Розчин 1-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-2,2,2-трифлуор-етанону (49,9г, 196ммоль) (4) (див. O'Donnell et al., JOC, 2004 (69,7), 5756-59 і WO 04/063164, WO 99/35131) у трифлуороцтовій кислоті (ТФК) (100мл) охолоджують в ацетон/льодяній ванні і обробляють краплями димлячу HNO_3 протягом 10хв. Отриману реакційну суміш перемішують 1год. і після підвищення температури ванни до $0^\circ C$ її видаляють, надлишок NO_2 видаляють у потоці нітрогену і видаляють ТФК під зниженим тиском. Отриманий залишок вливають у 300мл льодяної води і екстрагують 3×200 мл CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивають насиченим $NaCl$ (1×100 мл) і насиченим $NaHCO_3$. (1×100 мл). Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і пропускають через 200-грамову пробку силікагелю (230-400 меш) з елюентом CH_2Cl_2 (2000мл). Отриманий елюент концентрують під зниженим тиском, отримуючи C17 як блідо-жовту тверду речовину (55,4г, 184ммоль, 94%-й вихід). 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$) δ 1/млн. 2,1(d,

$J=11,2$ Гц, 1H) 2,3 (dd, $J=10,8$, 5,4Гц, 1H) 3,2 (dd, $J=12,9$, 4,6Гц, 1H) 3,4 (d, $J=4,6$ Гц, 2H) 3,7 (m, 1H) 3,8 (m, 1H) 4,1(d, $J=12,9$ Гц, 1H) 7,5 (t, $J=8,5$ Гц, 1H) 8,1(d, $J=7,9$ Гц, 1H) 8,2 (dd, $J=10,8$, 2,1Гц, 1H) 1/млн.

Операція 2. (+/-) 4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн (C18)

Розчин C17 (45,4г, 157ммоль) у ТГФ (300мл) обробляють краплями моногідратом гідроксиду літію (9,4г, 224ммоль) у H_2O (75мл) протягом 10хв. Суміш перемішують 1год. при $25^\circ C$ і суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок обробляють 250мл 1:1 (об'єм/об'єм) водою, насиченою $NaCl$, і концентрованим NH_4OH і екстрагують CH_2Cl_2 (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушать над K_2CO_3 і концентрують під зниженим тиском, отримуючи C18 як оранжеву тверду речовину (32г, 155ммоль, 99%-й вихід). C18 використовують без подальшого очищення. 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$) δ 1/млн. 1,7 (d, $J=0,4$ Гц, 1H) 1,9 (d, $J=10,4$ Гц, 1H) 2,3 (m, 1H) 2,6 (dd, $J=12,3$, 1,9Гц, 2H) 2,9 (m, 2H) 3,0 (d, $J=13,7$ Гц, 2H) 7,4 (d, $J=7,9$ Гц, 1H) 8,0 (s, 1H) 8,0 (dd, $J=8,1$, 2,3Гц, 1H) 1/млн.

Операція 3. Трет-бутил-естер (+/-)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (C19)

До розчину C18 (2,00г, 9,78ммоль) у 10мл ацетонітрилу додають ди-трет-бутилдикарбонат (2,12г, 9,78ммоль) і отриману суміш перемішують при $25^\circ C$ 2год. Суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок розчиняють в етилацетаті (50мл) і промивають насиченим бікарбонатом натрію (2×25 мл) і розсолем (2×25 мл). Об'єднані водні фази екстрагують етилацетатом (50мл) і сушать над сульфатом натрію і концентрують під зниженим тиском. Отриманий жовтий залишок хроматографують на силікагелі (25% EtOAc:гексани) і концентрують під зниженим тиском, отримуючи C19 як безбарвне масло (2,7г, 9,3ммоль, 95%-й вихід). PXBT Rt 7,085хв.; LC/MS (Спосіб F) m/z 305,3 (MH^+); 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$) δ 1/млн. 1,1(s, 9H) 1,9 (d, $J=10,8$ Гц, 1H) 2,2 (m, 1H) 3,1 (m, 1H) 3,2 (d, $J=16,2$ Гц, 3H) 3,8 (m, 2H) 7,5 (dd, $J=11,4$, 8,1Гц, 1H) 8,1 (ddd, $J=5,3$, 8,1, 7,8Гц, 2H) 1/млн.

Операція 4. Трет-бутил-естер (+/-) 4-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (C20)

Суміш C19 (1,34г, 4,27ммоль), етанолу (50мл) і 10% Pd/C (134мг) вносять у гідрогенаційний шейкер Парра і отриману суміш струшують під тиском 45фунт/кв. дюйм (3,16ат) H_2 протягом 2год. при приблизно $25^\circ C$. Отриману суміш фільтрують через Celite® і концентрують під зниженим тиском, отримуючи C20 прозоре масло (1,2г, 3,8ммоль, 89%). PXBT Rt 5,88; LC/MS (Спосіб F) m/z 275,3 (MH^+); 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$) δ 1/млн. 1,2 (d, $J=4,2$ Гц, 9H) 1,7 (d, $J=10,4$ Гц, 1H) 2,0 (m, 1H) 2,9 (m, 3H) 3,1(t, $J=11,4$ Гц, 1H) 3,6 (m, 2H) 4,8 (s, 2H) 6,3 (dd, $J=3,9$, 2,3Гц, 1H) 6,4 (d, $J=4,2$ Гц, 1H) 5 6,8 (t, $J=7,5$ Гц, 1H) 1/млн.

Операція 5. Трет-бутил-естер 4-(4-хлор-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-

трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (C21)

Суміш 5-трифлуорметил-2,6-дихлорпіримідину (9,6г, 44,4ммоль) і 180мл t-BuOH/ДХЕ (1:1) охолоджують до 0°C у нітрогені, обробляють ZnCl₂ (53,3мл, 1М у Et₂O) і перемішують 1год при 0°C. Суміш обробляють краплями розчином C20 (11,6г, 42,3ммоль) у 40мл 1:1 (об'єм/об'єм) t-BuOH/ДХЕ і залишають перемішуватись на 45хвил. при 0°C. Отриману суміш обробляють краплями при 0°C розчином EtN (7,4мл, 53,3ммоль) у 10мл 1:1(об'єм/об'єм) t-BuOH/ДХЕ і залишають нагрітись до 25°C. Суміш перемішують 2год. і концентрують під зниженим тиском. Отриману зелену піну розчиняють у CH₂Cl₂, хроматографують на 500г силікагелю (230-400меш) з елюентом 17% EtOAc/гексан і концентрують під зниженим тиском. Отримане в'язку блідожовте масло (17г) розчиняють у 60мл гексану і перемішують 2год. під час чого відбувається кристалізація. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням, промивають холодним гексаном і сушать, отримуючи C21 як білу тверду речовину (15,3г, 33,8ммоль, 80%-й вихід). PXBT Rt 9,5хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 455,3 (MH⁺); ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1/млн. 1,2 (s, 9H) 1,8 (d, J=10,4Гц, 1H) 2,1 (m, 1H) 3,0 (t, J=10,6Гц, 1H) 3,1 (s, 1H) 3,1 (d, J=12,5Гц, 2H) 3,7 (m, 2H) 7,2 (dd, J=11,0, 8,1Гц, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (s, 1H) 8,7 (s, 1H) 10,6 (s, 1H) 1/млн.

Операція 6. (+/-)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іл)амінгідроклорид (C22)

Розчин C21 (1,0г, 2,2ммоль) у 12мл HCl у 1,4-діоксині (4N) перемішують при приблизно 25°C протягом 30хвил. до утворення осаду. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням, промивають 1,4-діоксином (2×25мл) і сушать під зниженим тиском, отримуючи C22 як білу тверду речовину (912мг, 2,0ммоль, 91%-й вихід). PXBT Rt 5,2хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 355,3 (MH⁺); ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,98 (d, J=11Гц, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,17 (d, J=9Гц, 3H), 3,2 (m, 4H), 7,29 (m, 2H) 7,30 (d, J=4Гц, 1H) 7,57 (m, 2H) 7,66 (bs, 2H) 8,1(s, 1H) 8,77 (s, 1H) 9,45 (bs, 2H) 10,75 (s, 1H) 1/млн.

Операція 7. (+/-)-1-[4-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон (C23)

Суміш метоксиацетилхлориду (140мг, 1,53ммоль), метоксиоцтової кислоти (120мг, 1,53ммоль), DIEA (1,3мл, 7,65ммоль) і 5мл 1,4-діоксину перемішують 10хвил. при 25°C для отримання у situ метилоксиоцтового ангідриду. Додають C22 (460мг, 1,17ммоль) і суміш перемішують при 25°C 1год. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (10мл) і насиченим NaHCO₃ (10мл) і шари відокремлюють. Отриману органічну фазу промивають розсолем (2×20мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на силікагелі з градієнтом 10-30% EtOAc/гексани, отримуючи C23 як білу тверду речовину (480мг, 1,12ммоль, 96%-й вихід). PXBT Rt 6,39хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 427,8 (MH⁺).

Операція 8

Сполуку C23 (100мг, 234ммоль) обробляють циклопропіламіном (26мг, 468ммоль) і DIEA (74мкл, 468ммоль) у 2мл 1,4-діоксину під тиском. Вміст реактора перемішують при 90°C 1год. і отриманий коричневий розчин розріджують 5мл EtOAc і промивають водою. Органічну фазу збирають, концентрують під зниженим тиском і очищають на силікагелі (50% EtOAc/гексани), отримуючи 10 як білу тверду речовину (52,3мг, 0,117ммоль, 50%-й вихід). PXBT Rt 6,5хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 448,1 (MH⁺).

Приклад 11

(+/-)-1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2-дифлуор-етанон (11)

Операція 1. (+/-)-1-[4-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло [6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2-дифлуор-етанон (C24)

Розчин C22 (1г, 2,55ммоль) у ДМФ (5мл) обробляють діізопропілетиламіном (880мкл, 5,00ммоль) і дифлуороцтовою кислотою (200мкл, 3,06ммоль) і перемішують при кімнатній температурі 5хвил. Додають гексафлуорфосфат О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (HATU) (970мг, 2,55ммоль) і суміш перемішують при 25°C 30хвил. Суміш вливають у воду (50мл) і отриманий білий осад збирають фільтруванням, промивають MeOH (20мл) і сушать під зниженим тиском, отримуючи C24 як білий порошок (920мг, 1,94ммоль, 76%-й вихід). PXBT Rt 6,55хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 433,3, 434,6, 435,3 (MH⁺).

Операція 2

Сполуку 11 приготавляють як сполуку 10 в операції 8 Прикладу 10, використовуючи C24 (125мг, 289ммоль) замість C23 і отримуючи 11 як білу тверду речовину (53мг, 116ммоль). PXBT Rt 6,76; APCI m/z 454,1 (MH⁺)

Приклад 12

(+/-)-1-[4-(4-циклопропілметиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2,2-трифлуор-етанон (12)

Операція 1. (+/-)-1-[4-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2,2-трифлуор-етанон (C25)

Суспензію C22 (1г, 2,55ммоль) у CHCl₃ (5мл) обробляють DIEA (1,33мл, 7,65ммоль) і трифлуороцтовим ангідридом (500мкл, 3,06ммоль) і отриманий розчин перемішують при зовнішній температурі протягом 1год. Реакційну суміш розріджують EtOAc (5мл), промивають насиченим NaHCO₃ (2×10мл) і розсолем (2×10мл), сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий коричневий залишок очищають на силікагелі (30% EtOAc/гексани), отримуючи C25 як білу тверду речовину (460мг, 1,02ммоль, 40%-й вихід). PXBT Rt 7,7хвил.; APCI m/z 451,2; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,98 (d, J=11Гц, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,17 (d, J=12Гц, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,59 (d, J=12Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 4,04 (d, J=13Гц, 1H), 7,2

(m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (bs, 1H), 8,75 (d, J=8Гц, 1H), 10,6 (s, 1H) 1/млн.

Операція 2

Сполуку 12 приготують, як сполуку 10 (операція 8 Прикладу 10), реакцією C25 (153мг, 324мкмоль) з циклопропілметиламіном (46 10мг, 648мкмоль), отримуючи 12 як білу тверду речовину (99мг, 0,204ммоль, 63%). PXBT Rt 7,735; APCI m/z 486,4 (MH⁺).

Приклад 13

(+/-)-N²-(10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-N⁴-циклопропіл-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін, дигідрохлоридна сіль (13)

Сполуку 13 приготують, як сполуку 10 у Прикладі 10 реакцією C21 (2,0г, 4,4ммоль) з циклопропіламіном (410мкл, 5,9ммоль) з подальшим видаленням групи ВОО у кислотних умовах, використовуючи 3N MeOH гідрохлорну кислоту і отримуючи 13 як білу тверду речовину (1,89мг, 4,22ммоль, 96%-й вихід). LC/МС (Спосіб F) m/z 376,3 (MH⁺); ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1/млн. 0,8 (m, 4H) 2,0 (d, J=11,2Гц, 2H) 2,2 (d, J=5,0Гц, 1H) 3,0 (d, J=10,4Гц, 4H) 3,2 (t, J=9,3Гц, 4H) 7,3 (d, J=7,9Гц, 2H) 7,8 (s, 2H) 8,5 (s, 1H) 9,7 (s, 1H) 11,3 (s, 1H) 1/млн.

Приклад 14

(+/-)-N⁴-циклопропіл-N²-(10-піридин-2-іл-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (14)

Сполуку 13 (290мг, 645мкмоль) розчиняють у ДМСО (2мл) під тиском у пробірці з гвинтовою кришкою (15мл) і отриманий розчин обробляють DIEA (431мкл, 2,48ммоль) і 2-флуорпіридом (125мг, 1,29ммоль). Реакційний резервуар герметизують і перемішують вміст при 130°C 14год., потім охолоджують до 25°C, вливають у H₂O (30мл) і перемішують 1год., отримуючи оранжевий гумоподібний залишок. H₂O зливають і залишок очищають на силікагелі (40% EtOAc/гексани), отримуючи 14 як білуватий порошок (143мг, 49%-й вихід). PXBT Rt 6,57хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 453,3 (MH⁺)

Приклад 15

(+/-)-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-піридин-3-іл-метанон (15)

Розчин 13 (200мг, 446мкмоль) і DIEA (124мкл, 880мкмоль) у 1,4-діоксині (2мл) обробляють одну частину нікотиніолхлорид-гідрохлоридом (80мг, 446мкмоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 4год. і концентрують під зниженням тиском. Отриманий залишок очищають на кремнеземі (3% CH₃OH/CH₂Cl₂), отримуючи 15 як білу тверду речовину (52мг, 20%-й вихід). PXBT Rt 5,7хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 427 (MH⁺).

Приклад 16

(+/-)-1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2-диметиламіно-етанон (16)

Сполуку 16 приготують, як сполуку 15 у Прикладі 15, реакцією 13 (150мг, 337мкмоль) з N,N-диметилгліцин-гідрохлоридом (127мг,

337мкмоль), отримуючи 16 як білу тверду речовину (62мг, 0,135ммоль, 40%-й вихід). LC/МС (Спосіб F) Rt 1,4хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 461,3 (MH⁺).

Приклад 17

Етиламід (+/-)-4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти (17)

Сполуку 17 приготують, як сполуку 15 у Прикладі 15, використовуючи етилізоціанат (42мкл, 337мкмоль) замість нікотиніолхлорид-гідрохлориду і отримуючи 17 як білу тверду речовину (120мг, 0,270ммоль, 80%-й вихід). PXBT Rt 6,1хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 447,3.

Приклад 18

(+/-)-1-[4-[4-(3-морфолін-4-іл-ацетидин-1-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-етанон (18)

Операція 1. (+/-)-1-[4-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-етанон (C26)

Сполуку C26 приготують, як сполуку 10 в Операції 7 Прикладу 10 реакцією C22 (460мг, 1,17ммоль) з оцтовим ангідридом (91мкл, 1,17ммоль), отримуючи C26 як світло-жовту тверду речовину (309мг, 0,725ммоль, 62%-й вихід). PXBT Rt 6,5хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 427,3 (MH⁺); ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,65 (s, 3H), 1,84 (d, J=11Гц, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,86 (d, J=3Гц, 1H), 3,127 (bs, 2H), 3,4 (d, J=6Гц, 1H), 3,57 (d, J=12Гц, 1H), 4,03 (d, J=12Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8, 8Гц, 1H), 7,36 (d, J=8Гц, 1H), 7,53 (d, J=19Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,58 (s, 1H) 1/млн.

Операція 2. 1-ацетидин-3-іл-морфолін, дигідрохлоридна сіль (C27)

У герметичну пробірку вносять трет-бутилестер 3-метансульфонілокси-ацетидин-1-карбонової кислоти (5,00г, 19,9ммоль) (див. Anderson, et al, JOC, 1972, 37, 3953), ДМСО (10мл), морфолін (5,4г, 59,7ммоль) і DIEA (3,4мл, 19,9ммоль). Суміш нагрівають до 103°C. Через 12год. додають EtOAc (50мл) і отриману суміш фільтрують. Фільтрат промивають 2×100мл води, 2×100мл розсолу, сушать над K₂CO₃ і концентрують. Отриманий залишок очищають на силікагелі (75% EtOAc/гексани) і концентрують, отримуючи прозоре масло (2,8г), яке розчиняють у 1,25N HCl у MeOH і витримують під зворотним холодильником протягом 3год. Суміш концентрують під зниженням тиском і отриманий залишок перетирають з пентаном (20мл), отримуючи C27 (2,0г, 10,05ммоль, 50,5%-й вихід). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,91(d, J=41Гц, 4H), 2,93 (bs, 2H), 3,41 (bs, 3H), 4,04 (m, 3H), 4,32 (m, 4H) 1/млн.

Операція 3

Суміш сполуки C26 (200мг, 503мкмоль), DIEA (350мкл, 2,0ммоль) і C27 (154мг, 503мкмоль) у 1,4-діоксині (2мл) витримують 90°C 12год. Суміш концентрують під зниженням тиском і отриманий залишок очищають на силікагелі (2% CH₃OH/CH₂Cl₂), отримуючи 18 як білу тверду речовину (120мг, 0,236ммоль, 47%-й вихід). LC/МС (Спосіб F) Rt 1,7хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 503,3 (MH⁺).

Приклад 19

N⁴-етил-N²-(10-етил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (19)

Операція 1. (+/-)-10-етил-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн, гідроксидна сіль (C28)

Етиліодид (165мкл, 2,43ммоль) при 25°C додають краплями з перемішуванням до розчину C18 (500мг, 2,43ммоль) в ацетонітрилі (10мл). Реакційну суміш залишають перемішуватись на 12год. при 25°C і отриманий жовтий осад збирають фільтруванням і сушать, отримуючи C28 (540мг, 1,38ммоль, 57%-й вихід). PXBT Rt 3,11хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 231,3 (M⁺); ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1,04 (t, J=7Гц, 3H), 2,09 (d, J=11Гц, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,51 (bs, 2H), 7,62 (d, J=8Гц, 1H), 8,2 (m, 2H) 1/млн.

Операція 2. (+/-)-10-етил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іламін (C29)

У гідрогенаційний шейкер Parr® вносять C28 (1,2г, 5,14ммоль), MeOH (15мл), пластівці NaOH (200мг, 5,14ммоль) і 10% Pd/C (120мг) і вміст реактора струшують під тиском 50фунт/кв. дюйм (311,5ат) H₂ протягом 14год. при приблизно 25°C. Реакційну суміш фільтрують через Celite® і концентрують, отримуючи C29 як білу тверду речовину (860мг, 83%-й вихід). PXBT Rt 2,12хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 202,1; ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1/млн. 0,77 (t, J=7,3Гц, 3H) 1,49 (d, J=10,0Гц, 1H) 2,01 (m, 1H) 2,17 (t, J=9,3Гц, 2H) 2,23 (q, J=7,3Гц, 2H) 2,65 (m, 2H) 2,85 (s, 2H) 4,7 (s, 2H) 6,23 (d, J=7,9Гц, 1H) 6,34 (s, 1H) 6,71 (d, J=7,9Гц, 1H) 1/млн.

Операція 3. (+/-)-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іл)-(10-етил-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-амін, гідрохлоридна сіль (C30)

Сполуку C30 приготавляють, як це описано в Операції 5 Прикладу 10, використовуючи C29 (860мг, 4,27ммоль) замість C20 і отримуючи вільну основну форму C30 (600мг, 1,58ммоль, 37%-й вихід), яку розчиняють у 1N HCl у MeOH (5мл), перемішують 1год. і концентрують, отримуючи C30 (718мг, 1,58ммоль, 100%-й вихід). LC/МС (Спосіб F) Rt 2,4хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 383,2 (M⁺).

Операція 4

Суміш C30 (173мг, 412мкмоль), 1,4-діоксан (2мл), DIEA (215мкл, 1,23ммоль) і 2Метиламін у ТГФ перемішують при 90°C 12год. і концентрують. Отриманий залишок очищають на силікагелі (6-8% CH₃OH/CH₂Cl₂), отримуючи 19 як світло-жовту тверду речовину (30мг, 18%-й вихід). PXBT Rt 5,48хвил.; LC/МС (Спосіб F) m/z 392,3 (M⁺).

Приклад 20

(-)-2-метокси-1-{4-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]}-(1R,8S)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл}-етанон (20)

Операція 1. (-)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн (C31)

Рацемічну C18 (13,68г, 67ммоль) розрізняють хіральною хроматографією, використовуючи роз-

чин 50/50 етанол/гептан на колонці ChiralPak AD (10см×50см), потік 450мл, 6,84г в ін'єкції. Оптичне повертання кожного ізолятованого енантіомера обчислюють, використовуючи поляриметр JASCO®:

пик 1: Rt=14,44хвил. [α]_D -12,93° (c=0117, CH₂Cl₂), (-)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн (C31) (6,5г, 32,1ммоль, 96%-й вихід)

пик 2: Rt=20,56хвил. [α]_D +12,85° (c=,0115, CH₂Cl₂), (+)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн (C32) (6,5г, 32,1ммоль, 96%-й вихід).

Операція 2. (-)-(4-йодо-феніл)-(1R,8S)-(4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-метанон (C33)

Суміш C31 (1,3г, 4,89ммоль) і 4-йодобензоїлхлориду (1,0г, 4,89ммоль) у MeCN (10мл) перемішують при 25°C 2год. Отриманий осад збирають фільтруванням, промивають холодним MeCN (10мл) і сушать під зниженим тиском, отримуючи C33 як білу тверду речовину (1,35г, 2,88ммоль, 59%-й вихід). 100мг C33 кристалізують з теплового етанолу. Отримані орторомбічні кристали перевіряють однокристальною рентгенівською кристаллографією для підтвердження структури C33. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1/млн. 2,0 (t, J=11,0Гц, 1H) 2,2 (d, J=5,425Гц, 1H) 3,1 (dd, J=12,0, 5,0Гц, 1H) 3,2 (s, 1H) 3,4 (d, J=18,3Гц, 1H) 4,4 (d, J=12,0Гц, 1H) 6,6 (d, J=4,6Гц, 2H) 7,4 (d, J=7,9Гц, 1H) 7,5 (d, J=7,9Гц, 1H) 7,7 (t, J=8,1Гц, 4H) 8,0 (s, 1H) 8,1(m, 3H) 1/млн. PXBT Rt 6,9хвил.; [α]_D²¹-59,4° (c=,011, CH₂Cl₂); LC/МС (Спосіб F) m/z 435 (M⁺).

Операція 3. (-)-2-метокси-1-((1R,8S)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-етанон (C34)

Сполуку 34 приготавляють, як сполуку C23 в Операції 7 Прикладу 10, використовуючи C31 (2,00г, 9,79ммоль) замість C22 і отримуючи C34 як білу тверду речовину (1,68г, 62%-й вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1/млн. 2,0 (d, J=11,2Гц, 1H) 2,2 (d, J=5,4Гц, 1H) 2,9 (m, 3H) 3,0 (dd, J=12,7, 3,9Гц, 2H) 3,4 (m, 2H) 3,7 (m, 3H) 4,1(d, J=12,5Гц, 1H) 7,5 (dd, J=16,6, 7,9Гц, 1H) 8,135 (m, 2H) 1/млн. PXBT Rt 4,56хвил.; [α]_D -12,27° (c=0,010, CH₂Cl₂); LC/МС (Спосіб F) m/z 277,3 (M⁺).

Операція 4. (-)-1-((1R,8S)-1-аміно-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-2-метокси-етанон (C35): Сполук 35 приготавляють як сполуку C21в Операції 5 Прикладу 10, використовуючи C34 (1,68г, 6,07ммоль) замість C20, отримуючи C35 як білу тверду речовину (1,5г, 6ммоль, 99%). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 1/млн. 1,8 (d, J=10,4Гц, 1H) 2,1(m, 1H) 2,8 (dd, J=11,4, 6,9Гц, 1H) 3,0 (s, 3H) 3,0 (d, J=5,8Гц, 2H) 3,3 (m, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,7 (m, 2H) 4,0 (m, 1H) 4,8 (s, 2H) 6,3 (m, 1H) 6,4 (dd, J=23, 2Гц, 1H) 6,8 (dd, J=19,9, 7,9Гц, 1H) 1/млн. PXBT Rt 3,054хвил.; [α]_D -11,3° (c=0,009, CH₂Cl₂); LC/МС (Спосіб F) m/z 248,3 (M⁺).

Операція 5. (-)-1-[4-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,8S)-10-аза-10- трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон (C36)

Суміш 5-трифлуорметил-2,6-дихлорпіримідину (1,3г, 6,12ммоль) і (1:1) (об'єм/об'єм) t-BuOH/ДХЕ

(22мл) охолоджують до 0°C у нітрогені і обробляють ZnCl₂ (12,24мл, 1М в Et₂O). Суміш перемішують 1год. при 0°C, потім обробляють C35 (1,5г, 6,12ммоль). Вміст реактора перемішують 45хвил. при 0°C, потім обробляють краплями Et₃N (940мкл, 6,73ммоль). Реакційну суміш залишають нагрітись до 25°C, перемішують 2год. і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок перетирають з CH₃OH, фільтрують і фільтрат концентрують до сухості, отримуючи C36 як білу тверду речовину (1,6г, 3,06ммоль, 50%-й вихід). PXBT Rt 6,39хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 427,8 (MH⁺); [α]_D=10,2°.

Операція 6

Сполуку 20 приготівляють, як сполуку 10 в Операції 8 Прикладу 10, реакції C36 (250мг, 585мкмоль) з 2-метокси-1-етиламіном (104мг, 1,17ммоль), отримуючи 20 як білу тверду речовину (66мг, 24%-й вихід). MS (Спосіб F) Rt 1,9хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 466,3 (MH⁺).

Приклад 21

(+)-2-метокси-1-[4-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-(1S,8R)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-етанон(21)

Операція 1. (+)-2-метокси-1-((1S,8R)-4-нітро-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-етанон (C37)

Сполуку C37 приготівляють, як сполуку C34 в Операції 7 Прикладу 10, використовуючи C32 (2,00г, 9,79ммоль) замість C22 і отримуючи C37 як блідо-жовту тверду речовину (1,68г, 62%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 2,0 (d, J=11,2Гц, 1H) 2,2 (d, J=5,4Гц, 1H) 2,9 (m, 3H) 3,0 (dd, J=12,7, 3,9Гц, 2H) 3,4 (m, 2H) 3,7 (m, 3H) 4,1(d, J=12,5Гц, 1H) 7,5 (dd, J=16,6, 7,9Гц, 1H) 8,1 (m, 2H) 1/млн. PXBT Rt 4,56хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 277,3 MH⁺.

Операція 2. (+)-1-((1S,8R)-4-аміно-10-аза-трицикло [6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл)-2-метокси-етанон (C38)

Сполуку C38 приготівляють, як сполуку C21в Операції 4 Прикладу 10, використовуючи C37 (1,68г, 6,07ммоль) замість C19 і отримуючи C38 як білу тверду речовину (1,5г, 6,0ммоль, 99%-й вихід). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1/млн. 1,8 (d, J=10,4Гц, 1H) 2,1(m, 1H) 2,8 (dd, J=11,4, 6,9Гц, 1H) 3,0 (s, 3H) 3,0 (d, J=5,8Гц, 2H) 3,3 (m, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,7 (m, 2H) 4,0 (m, 1H) 4,8 (s, 2H) 6,3 (m, 1H) 6,4 (dd, J=>23, 2Гц, 1H) 6,8 (dd, J=19,9, 7,9Гц, 1H) 1/млн. PXBT Rt 3,05хвил.; [α]_D +12,05°; LC/MS (Спосіб F) m/z 248,3 (MH⁺).

Операція 3. (+)-1-[4-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно) (1S,8R)-10-аза-трицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон (C39)

Сполуку C39 приготівляють як сполуку C21в Операції 5 Прикладу 10, використовуючи C38 (1,5г, 6,12ммоль) замість C20 і отримуючи C39 як білу тверду речовину (1,7г, 51%-й вихід). PXBT Rt 6,39хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 427,8 (MH⁺); [α]_D=+12,04°.

Операція 4

Сполуку 21 приготівляють, як сполуку 10 в Операції 8 Прикладу 10 реакцією C39 (250мг, 585мкмоль) з 2-метокси-1-етиламіном (104мг,

1,17ммоль), отримуючи 21 як білу тверду речовину (110мг, 0,234ммоль, 40%-й вихід). LC/MS (Спосіб F) Rt 1,9хвил.; LC/MS (Спосіб F) m/z 466,3 (MH⁺).

Приклад 22

(+/-)-N⁴-циклобутил-N²-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (22)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-) 6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоної кислоти (C40)

Розчин моногідрату LiOH (5,4г, 128,6ммоль) у 50мл води додають краплями до розчину (+/-) 6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-трифлуор-ацетаміду (16,65г, 64,3ммоль) у 200мл ТГФ. Отриману суміш перемішують при 25°C 1год. і обробляють ди-т-бутилдикарбонатом (21,1г, 96,5ммоль). Отриману суспензію перемішують 2год. при 25°C і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок розподіляють між 100мл насиченого NaCl і 3×100мл CHCl₃. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриману оранжеву тверду речовину пропускають через 250-грамовку пробку силікагелю (230-400меш) з елюентом 5% EtOAc/гексани і збирають 250мл фракцій. Фракції, що містять C40, об'єднують і концентрують, отримуючи рацемат C40 як блідо-жовту тверду речовину (14,4г, 50,2ммоль 78%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,18 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,18 (m, 1H) 1/млн.

Операція 2

200г (0,685моль) C40 розрізняють, використовуючи препаративну хіральну хроматографію з колонкою ChiralCel OJ 10×50см; розмір часток 20нм; потік: 400мл/хвил.; виявлення: УФ 300нм; вхідна концентрація: 20мг/мл в IPA/гептан 50/50; об'єм інжекції: 106мл; мобільна фаза: IPA/гептан 15/85; час процедури 17хвил./інжекцію. Інжекції об'єднують по дві фракції збирають для кожної інжекції - одну для енантіомера 1 ((-) ізомер) і іншу - для енантіомера 2 ((+) ізомер). Розділення дає енантіомери:

93,5г трет-бутил-естеру 6-нітро-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоної кислоти (C41) (енантіомерно чистий (-) ізомер рацемічної сполуки C40). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,21(m, 2H), 1,29 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 5,19 (m, 2H), 7,56 (d, J=8Гц, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,18 (d, J=3Гц, 1H) 1/млн. [α]_D (CH₂Cl₂)=-14,0°.

93,5г трет-бутил-естеру 6-нітро-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоної кислоти (C42) (енантіомерно чистий (+) ізомер рацемату C40). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,21(m, 2H), 1,30 (s, 9H), 2,02 (m, 2H), 5,19 (m, 2H), 7,56 (d, J=8Гц, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,18 (d, J=3Гц, 1H) 1/млн. [α]_D (CH₂Cl₂)=+12,9°.

Операція 3. Трет-бутил-естер (+/-)-6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоної кислоти (C43)

Сполуку C43 приготівляють, як сполуку C20 в Операції 4 Прикладу 10, використовуючи C40 (5,0г, 17,2ммоль) замість C19 і отримуючи C43 як сіру тверду речовину (4,4г, 17,0ммоль, 99%-й вихід). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ 6,89 (d, J=7,75Гц,

1H), 6,51 (d, J=1,56Гц, 1H), 6,27 (dd, J=7,75Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,84 (t, J=3Гц, 1H), 1,92 (d, J=7,26Гц, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,13 (d, J=6,22Гц, 2H); МС: 2613 (МН⁺); РХВТ R_t: 5,9хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 4. Трет-бутил-естер (+/-)-6-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С44)

Сполуку С44 приготують, як сполуку С21в Операції 5 Прикладу 10, використовуючи С43 (1,5г, 5,76ммоль) замість С20 і отримуючи С44 як білу тверду речовину (2,14г, 84%). Регіохімія підтверджується рентгенівської кристалографією. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 10,6 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,39 (dd, J=3,95Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,31Гц, 1H), 4,99 (d, J=8,68Гц, 2H), 1,97 (d, J=8,3Гц, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,16 (d, J=7,0Гц, 2H). МС: 441,0/443,0 (МН⁺); РХВТ R_t: 8,50хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 5. Трет-бутил-естер (+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С45)

Сполуку С44 приготують, як сполуку 10 в Операції 8 Прикладу 10 реакцією С44 (0,4г, 0,9ммоль) з циклобутиламіном (0,16г, 2,72ммоль), отримуючи С45 як білу тверду речовину (2,88г, 89%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,6 (s, 1H), 8,179 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 8 7,2 (d, J=8Гц, 1H); 7,01 (d, J=6,7Гц, 1H), 4,985 (t, J=4Гц, 2H), 4,616 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,20 (m, 2H); МС: 476,3 (МН⁺); РХВТ R_t: 8,8хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 6. (+/-)-N⁴-циклобутил-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (С46)

Розчин С45 (2,73г, 5,74ммоль) і HCl (3М у MeOH, 20мл) нагрівають 50°C. Через 2год. суміш концентрують під зниженим тиском, розріджують EtOAc і отримують тверду речовину, яку збирають фільтруванням, отримуючи С46 як білу тверду речовину (2,4г, 93%). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 10,9 (br, 1H), 9,6 (d, J=7,9Гц, 1H), 9,37 (d, J=7,9Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (br, 1H), 7,77 (d, J=1Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J=7,9Гц, 1H), 6,6 (br, 1H), 5,21-5,18 (m, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 6H), 1,7-1,61(m, 2H), 1,37 (d, J=8,3Гц, 2H); МС: 5 376,1(МН⁺); РХВТ R_t: 5,3хвил.; (РХВТ) чистота: 100%

Операція 7

Метансульфонілхлорид (24мг, 0,21ммоль) додають до розчину С46 (75мг, 0,17ммоль) і DIEA (65мг, 0,5ммоль) у ДХМ (4мл). Через 20хвил. реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок очищають колонною флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH 99:1), отримуючи 22 як білу тверду речовину (65мг, 86%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,7 (br, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,2 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,03 (d, J=6,7Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,61(m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 6H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (m, 2H); МС: 454,0 (МН⁺); РХВТ R_t: 7,11хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Приклад 23

(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (23)

Ацетил хлорид (13,1мг, 0,17ммоль) додають до розчину С46 (75мг, 0,17) і DiEA (65мг, 0,5ммоль) у CH₂Cl₂ (4мл). Через 20хвил. суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок очищають колонною флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), отримуючи 23 як білу тверду речовину (44мг, 107ммоль, 63%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,3-5,2 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 2,26-1,97 (m, 6H), 1,9 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,3-1,16 (m, 2H); МС: 418,1(МН⁺); РХВТ R_t: 6,71хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Приклади 24-28

Сполуки Прикладів 24-28 (табл. 1) приготують, як сполуку 23 у Прикладі 23.

Приклад 29

(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-30 1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-піролідін-1-іл-метанон (29)

Операція 1. 4-нітро-феніл-естер (+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С47)

Сполуку С47 приготують, як сполуку 24 у Прикладі 24, використовуючи 4-нітрофенілхлороформат (0,45г, 2,23ммоль) замість метилхлороформату і отримуючи С47 як білу тверду речовину (1,0г, 83%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,43 (br, 1H), 7,36 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,036 (d, J=6,7Гц, 1H), 5,44 (br, 1H), 5,22 (br, 1H), 4,6 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 6H), 1,64 (br, 2H), 1,33 (br, 2H) 1/млн. МС: 541,4 (МН⁺); РХВТ R_t: 8,5хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 2

Розчин С47 (90мг, 0,17ммоль), піролідін (18мг, 0,25ммоль) і DIEA (43мг, 0,33ммоль) у ДМФ (2мл) нагрівають до 50°C. Через 2год. суміш розріджують H₂O і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на Biotage® flash 12S (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), отримуючи 29 як білу тверду речовину (34мг, 43%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,5 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,34 (m, 10 1H), 7,15 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,0 (d, J=6,7Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,6 (br, 1H), 3,2 (br, 4H), 2,25-2,11(m, 4H), 2,04-2,03 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 6H), 1,17-1,15 (m, 2H) 1/млн. МС: 473,5 (МН⁺)

Приклад 30

Циклопропіламід (+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин -2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (30)

Операція 1. 4-нітро-феніл-естер циклопропіл-карбамової кислоти (С48)

4-нітрофеніл хлорформат (1,7г, 8,7ммоль) додають до розчину циклопропіламіну (0,5г, 8,7ммоль) і DIEA (2,2г, 17,1ммоль) у ТГФ (25мл).

Через 20хвил. реакційну суміш гасять with H₂O і шари відокремлюють. Водний шар екстрагують EtOAc і об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок кристалізують з гексани/EtOAc, отримуючи С48 як біло-жовту тверду речовину (0,2г, 0,87ммоль, 10%-й вихід). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8,2 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,4 (m, 2H) 1/млн. PXBT Rt: 5,2хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Розчин С46 (0,1г, 0,22ммоль), С48 (75мг, 0,34ммоль) і DIEA (115мг, 0,15мл) у ДМФ (1мл) перемішують при 25°C 2год. Суміш розподіляють між EtOAc і H₂O і шари відокремлюють. Органічний шар промивають водою, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на Biotage® flash 12S (CH₂Cl₂/MeOH 99:1), отримуючи 30 як білу тверду речовину (73г, 71%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 9,5 (br, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,15 (d, J=1Гц, 1H), 7,0 (1, J=6,7Гц, 1H), 6,8 (d, J=3,6Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,6 (br, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 0,3 (m, 2H) 1/млн. MS: 459,5 (MH⁺); PXBT Rt: 6,63хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 31

(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-морфолін-4-іл-етанон (31)

Морфолін (38мг, 0,22ммоль) додають до розчину 28 (50мг, 0,11ммоль) і DIEA (29мг, 0,22ммоль) у ТГФ (2мл) і отриману суміш перемішують 2 дні при приблизно 25°C. Суміш розподіляють між EtOAc і H₂O і шари відокремлюють. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на Biotage® flash 12M (CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2), отримуючи 31 як білу тверду речовину (30мг, 55%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 9,6 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J=23Гц, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,6 (br, 1H), 3,5 (s, 4H), 3,1-3,0 (m, 2H), 2,36-2,11 (m, 9H), 1,95 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,25 (m, 2H) 1/млн. MS: 503,2 (MH⁺); PXBT Rt: 6,3хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 32

(+/-)-N⁴-циклопропіл-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (32)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С49)

Сполуку С49 приготівляють, як сполуку С45 в Операції 5 Прикладу 22, реакцією С44 (0,5г, 1,13ммоль) з циклопропіламіном (77мг, 1,36ммоль), отримуючи С49 як білу тверду речовину (0,41г, 80%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, J=8Гц, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,92 (d, J=6Гц, 2H), 2,8 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,14 (d, J=8Гц, 2H), 0,74 (d, J=7Гц, 2H), 0,65 (d, J=3Гц, 2H) 1/млн. MS: 462,1 (MH⁺); PXBT Rt: 8,2хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 32 приготівляють, як сполуку С46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи С49 (0,38г, 0,83ммоль) замість С45 і отримуючи 32 як білу тверду речовину (0,36г, 100%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 10,8 (br, 1H), 9,47 (d, J=8Гц, 1H), 9,31 (d, J=8Гц, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,7 (d, J=7Гц, 1H), 7,42 (d, J=8Гц, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,8 (br, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 0,74 (m, 2H) 1/млн. MS: 362,1 (MH⁺).

Приклад 33

(+A)-N⁴-циклопентил-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1(4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (33)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-6-(4-циклопентиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С50)

Сполуку С50 приготівляють, як сполуку С44 в Операції 4 Прикладу 22, реакцією С44 з циклопентиламіном (119мг, 1,35ммоль), отримуючи С50 як білу тверду речовину (0,38г, 70%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,5 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 1,9 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,29 (s, 9H), 1,15 (m, 2H) 1/млн. MS: 490,1 (MH⁺); PXBT Rt: 9,1хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2.

Сполуку 33 приготівляють, як сполуку С46 у Прикладі 22, використовуючи С50 (341мг, 0,697ммоль) замість С45 і отримуючи 33 як білу тверду речовину (0,32г, 100%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 10,7 (br, 1H), 9,54 (d, J=8,3Гц, 1H), 9,4 (d, J=7,7Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,39 (m, 2H) 1/млн. MS: 390,1 (MH⁺).

Приклад 34

(+/-)-N⁴-метил-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (34)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С51)

Сполуку С51 приготівляють, як сполуку С45 в Операції 5 Прикладу 22, реакцією С44 (1,0г, 2,27ммоль) з метиламіном (2,0М розчин у ТГФ, 2,2мл, 4,54ммоль), отримуючи С51 як білу тверду речовину (0,85г, 86%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,92 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,19 (m, 2H); MS: 436,5 (MH⁺) 1/млн. PXBT Rt: 7,7хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 34 приготівляють як сполуку С46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи С51 (0,85г, 1,95ммоль) замість С45 і отримуючи 34 як білу тверду речовину (0,79г, 99%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (br, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,37 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (br, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 2,98 (d,

J=4Гц, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,40 (m, 2H) 1/млн. МС: 336,5 (МН⁺).

Приклад 35

(+/-) N⁴-(2-метокси-етил)-N⁴-метил-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трфлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (35)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-6-[4-[(2-метокси-етил)-метиламіно]-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C52)

Сполуку C52 приготавляють, як сполуку C45 в Операції 5 Прикладу 22, реакцією C44 (1,0г, 2,27ммоль) з (2-метокси-етил)-метил-аміном (0,4г, 4,54ммоль), отримуючи C52 як білу тверду речовину (1,0г, 89%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,67 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,7 (br, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,19 (m, 2H) 1/млн. МС: 494,5 (МН⁺); РХВТ Rt: 8,4хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 2. Сполуку 35 приготавляють як сполуку C46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи C52 (0,85г, 1,95ммоль) замість C45 і отримуючи 35 як білу тверду речовину (0,95г, 100%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 10,6 (br, 1H), 9,67 (m, 1H), 9,37 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,49 (m, 2H) 1/млн. МС: 394,5 (МН⁺).

Приклад 36

(+/-)-N⁴-етил-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (36)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C53)

Сполуку C53 приготавляють, як сполуку C45 в Операції 5 Прикладу 22, реакцією C44 (1,0г, 2,27ммоль) з етиламіном (4,54ммоль, 2,27мл, 2,0М розчин у ТГФ), отримуючи C53 як білу тверду речовину (0,86г, 84%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,17 (m, 5H) 1/млн. МС: 450,5 (МН⁺); РХВТ Rt: 8,11хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 36 приготавляють, як сполуку C46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи C53 (0,86г, 1,9ммоль) замість C45 і отримуючи 36 як білу тверду речовину (0,8г, 99%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 11,0 (br, 1H), 9,64 (m, 1H), 9,38 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,2 (br, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,17 (m, 3H) 1/млн. МС: 350,5 (МН⁺)

Приклад 37

(+/-)-N⁴-(2-метокси-етил)-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (37)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C54)

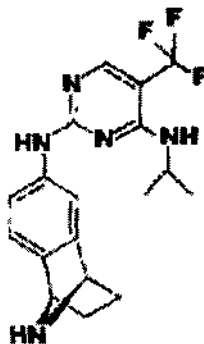
Сполуку C54 приготавляють, як сполуку C45 в Операції 5 Прикладу 22, реакцією C44 (1,0г, 2,27ммоль) з 2-метоксиетиламіном (341мг, 4,5ммоль), отримуючи C54 як білу тверду речовину (1,0г, 93%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,8 (br, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,19 (m, 2H) 1/млн. МС: 480,5 (МН⁺); РХВТ Rt: 7,8хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 37 приготавляють, як сполуку C46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи C54 (1,0г, 2,1ммоль) замість C45 і отримуючи 36 як білу тверду речовину (0,92г, 98%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 10,5 (br, 1H), 9,4 (m, 1H), 9,3 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,3 (br, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,40 (m, 2H) 1/млн. МС: 380,5 (МН⁺).

Приклад 38

(+/-) N⁴-ізопропіл-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-4-діамін-дигідрохлорид (38)



Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C55)

Сполуку C55 приготавляють, як сполуку C45 в Операції 5 Прикладу 22, реакцією C44 (1,0г, 2,27ммоль) з ізопропіламіном (0,27г, 4,5ммоль), отримуючи C55 як білу тверду речовину (0,73г, 69%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,58 (br, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (m, 6H), 1,2 (m, 2H) 1/млн. МС: 464,5 (МН⁺); РХВТ Rt: 8,62хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 38 приготавляють, як сполуку C46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи C55 (0,72г, 1,55ммоль) замість C45 і отримуючи 38 як білу тверду речовину (0,67г, 99%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 11,0 (br, 1H), 9,7 (m, 1H), 9,4 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,24 (m, 6H) 1/млн. МС: 364,5 (МН⁺).

Приклад 39

(+/-)-(4-метокси-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-амін (39)

Сполуку 39 приготавляють, як сполуку 46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи C44

(1,0г, 2,23ммоль) замість С45 і отримуючи 39 як білу тверду речовину (0,9г, 98%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 10,3 (br, 1H), 9,58 (m, 1H), 9,31 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,01(s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,35 (m, 2H); МС: 335,6 (MH^+) 1/млн. РХВТ Rt: 4,72хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Приклад 40

N^4 -циклобутил- N^2 -(1S,4R)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (40)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-аміно-(1S,4R)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С56)

Сполуку 56 приготавляють, як С20 в Операції 4 Прикладу 10, використовуючи С41(4,5г, 15,5ммоль) замість С19 і отримуючи С56 як білу тверду речовину (3,95г, 98%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,10 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,95 (bs, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,86 (m, 1H) 1/млн. РХВТ Rt=5,95, (РХВТ) чистота =100%. $[\alpha]_D^{25}$ С (0,01165)=-7,02°.

Операція 2. Трет-бутил-естер 6-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С57)

Сполуку С57 приготавляють, як сполуку С21 в Операції 5 Прикладу 10, використовуючи С56 (3,8г, 14,6ммоль) замість С20 і отримуючи С57 як білу тверду речовину (4,76г, 74%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,17 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,97 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,61 (bs, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,6 (s, 1H) 1/млн. РХВТ Rt=15 8,49, (РХВТ) чистота =100%. $[\alpha]_D^{25}$ С (0,01035)=-14,8°.

Операція 3. Трет-бутил-естер 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С58)

Сполуку 58 приготавляють, як сполуку 10 в Операції 8 Прикладу 12, реакцією С57 (1,1г, 2,5ммоль) з циклобутиламіном (288мкл, 3,4ммоль), отримуючи С58 як білу тверду речовину (998мг, 84%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,17 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,78 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,59 (bs, 1H) 1/млн. РХВТ Rt=8,77, (РХВТ) чистота =100%.

Операція 4

Сполуку 40 приготавляють, як сполуку С46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи С58 (938мг, 1,98ммоль) замість С45 і отримуючи 40 як тверду речовину кісткового кольору (911мг, 82%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,37 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 4,55 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 6,65 (bs, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,89 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,31(m, 1H), 9,48 (m, 1H), 10,63 (bs, 1H) 1/млн. РХВТ Rt=5,62, (РХВТ) чистота =100%.

Приклад 41

1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанол (41)

Операція 1. (4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іл)-{(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл}-амін-дигідрохлорид (С59)

Сполуку С59 приготавляють, як С22 в Операції 6 Прикладу 10, використовуючи С57 (1,0г, 2,26ммоль) у 1,4-діоксині (2мл) замість С21 і отримуючи С59 як білу тверду речовину (0,93г, 100%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,27 (br, 2H), 8,8 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,41(m, 2H) 1/млн. МС: 339,4 (MH^+); РХВТ Rt: 4,98хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 2. Трет-бутил-естер-(2-[6-(4-хлоро-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-метил-карбамової кислоти 5 (С60)

1,3-діізопропілкарбодіімід (0,14г, 1,1ммоль) додають до розчину N-метил-N-t-Вос-саркозину (0,41г, 2,20ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл). Через 1год. додають С59 (0,46г, 1,10ммоль), потім DIEA (0,43г, 3,30ммоль). Через 30хвил. суміш концентрують і отриманий залишок розподіляють між EtOAc і насиченим водним бікарбонатом натрію. Шари відокремлюють і водний шар екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на Biotage® Flash 40M (гексани/EtOAc=1:1), отримуючи С60 як білу тверду речовину (0,55г, 98%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 10,65 (br, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,6 (br, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,4-5,34 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,7-2,67 (m, 3H), 2,92-1,92 (m, 2H), 1,34-1,17 (ротамери) (s, 9H), 1,25-1,1(m, 2H) 1/млн. МС: 512,4/412,3 (MH^+); РХВТ Rt: 7,4хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Операція 3

Розчин С60 (0,1г, 0,2ммоль), циклопропіламін (0,23мг, 0,40ммоль) і DIEA (78мг, 0,60ммоль) нагрівають до 90°C у герметичній пробірці. Через 5год. суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок розподіляють між EtOAc і H_2O . Шари відокремлюють і органічний шар промивають водою, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на Biotage® Rash 12M (гексани/EtOAc =1:1), отримуючи білу тверду речовину, яку розчиняють у CH_2Cl_2 і додають ТФК (0,23г, 2,0ммоль). Через 20хвил. суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок розчиняють в EtOAc і промивають насиченим водним NaHCO_3 і H_2O . Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском, отримуючи 41 як білу тверду речовину (60мг, 70%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,71 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 3,32-3,12 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,68 (m, 2H) 1/млн. МС: 433,0 (MH^+); РХВТ Rt: 5,0хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.

Приклад 42

N-[2-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил]-N-метил-ацетамід (42)

Оцтовий ангідрид (12мг, 0,12ммоль) додають до розчину 41(50мг, 0,12ммоль) і DIEA (45мг, 0,35ммоль) у ТГФ (5мл). Через 20хвил. суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок очищають на Biotage® Flash 12M ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=98:2$), отримуючи 42 як білу тверду речовину (38мг, 69%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,7 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01(m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 5,36-5,29 (m, 2H), 4,01(m, 2H), 2,89, 2,69 (s,s, 3H), 2,85 (br, 1H), 2,09-1,9 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,2 (m, 2H), 0,8 (m, 2H), 0,68 (m, 2H) 1/млн. МС: 475,0 (MH^+); PXBT Rt: 5,54хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 43

1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанол (43)

Операція 1. Трет-бутил-естер {2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил}-метил-карбамової кислоти (C61)

Сполуку C61 приготують, як сполуку C60 у Прикладі 41, реакцією 40 (0,1мг, 0,223ммоль) з N-метил-N-t-BOC-саркозином (84мг, 0,45ммоль), отримуючи 61 як білу тверду речовину (0,1г, 98%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,6 (br, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (br, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,6 (br, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,25-1,9 (m, 6H), 1,7 (m, 2H), 1,37,1,2 (ротамери) (m, 9H), 1,3 (m, 2H); МС: 547,5/447,4 (MH^+); PXBT Rt: 7,7хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

ТФК (0,15г, 1,3ммоль) додають до розчину C61(0,18г, 0,33ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) Через 1год. суміш концентрують, отриманий залишок розподіляють між EtOAc і насиченим водним NaHCO_3 і шари відокремлюють. Органічний шар промивають H_2O , сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском, отримуючи 43 як білу тверду речовину (0,12г, 82%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,61 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,6 (br, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,25-1,95 (m, 6H), 2,2 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,2 (m, 2H) 1/млн. МС: 447,4 (MH^+); PXBT Rt: 5,5хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 44

N-{2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил}-N-метил-ацетамід (44)

Сполуку 44 приготують, як сполуку 42 у Прикладі 42, використовуючи 40 (70мг, 0,16ммоль) замість 41 і отримуючи 44 як білувату тверду речовину (60мг, 78%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,6 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 4,6 (br, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,9, 2,7 (ротамери) (s, 3H), 2,2 (m, 6H), 1,99 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,2 (m, 2H); МС: 489,0 (MH^+) 1/млн. PXBT Rt: 6,0хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 45

N-{2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-

1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил}-ацетамід (45)

Операція 1. N-{2-[6-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-5 тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил}-ацетамід (C62):

Спосіб А. Сполуку C62 приготують, як сполуку C60 у Прикладі 41, реакцією C59 (0,92мг, 2,23ммоль) з N-ацетилгліцином (0,6г, 2,25ммоль), отримуючи C62 як білувату тверду речовину (0,54г, 55%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 10,68 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,68 (br, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 5,48-10 5,36 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,28-1,11(m, 2H) 1/млн. МС: 442,0/439,9 (MH^+); PXBT Rt: 5,6хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Спосіб В. В іншому варіанті сполука C62 може бути приготувана доданням розчину C41(37,9г, 0,13ммоль) у метанолі (38мл) до розчину тіонілхлориду (47,4мл, 0,650ммоль, 5екв.) у метанолі (380мл) під нітрогеном при 25°C, перемішуванням протягом 18год. і концентруванням під зниженим тиском, з отриманням 6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-HCl як твердої речовини (33,1г, 0,145ммоль, 112%-й вихід (надлишковий вихід зумовлено залишком метанолу).

Суміш n-ацетилгліцину (3,26г, 0,028ммоль, 1екв.), 6-хлор-2,4-диметилокси-в-тріазину (CDMT) (4,69г, 0,027ммоль, 0,97екв.) і ацетонітрилу (50мл) охолоджують до 0°C і обробляють краплями N-метилморфоліном (3,03мл, 0,028ммоль, 1екв.). Через 2год. суміш обробляють твердою C113 (5,00г, 0,028ммоль) і реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури. Через приблизно 18год. суміш фільтрують, концентрують до приблизно півоб'єму і обробляють водою з перемішуванням Отриману суміш фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи N-[2-((1S,4R)-6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-2-оксо-етил]-ацетамід (CAB) (5,30г, 0,018ммоль, 83%-й вихід).

Сполуку C114 (4,2г, 0,015ммоль), 10% паладію на карбоні 50%, зволожений водою (400мг) і етанол (40мл) вносять у реактор Парра і вміст реактора обробляють водородом при 50 фунт/кв. дюйм (3,5ат) при 40°C. Через 1год. суміш фільтрують через броун-мілерит при 40°C і концентрують до сухості, отримуючи N-[2-((1S,4R)-6-аміно 1,2,3,4-30 тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-2-оксо-етил]-ацетамід (C115) (3,43г, 0,013ммоль, 91%-й вихід).

Суміш C115 (0,44г, 17ммоль), дибромід цинку (0,43г, 18ммоль, 1,1екв.), t-бутанол (1,3мл) і дихлоретан (1,32мл) перемішують при кімнатній температурі 30хвил. Суміш обробляють 2,4-дихлор-5-трифлуорметилпіримідином (0,42г, 18ммоль, 1,1екв.), потім тріетиламіном (0,26мл, 18ммоль, 1,1екв.). Через 3год. суміш концентрують і отриманий залишок перетирають з гексанами протягом ночі. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням, отримуючи C62 (0,33г, 0,075ммоль, 44%-й вихід).

Операція 2

Сполуку 45 приготують, як це описан в Операції 8 Прикладу 10, реакцією C62 (0,10г,

0,23ммоль) з циклобутиламином (32мг, 0,45ммоль), отримуючи 45 як білу тверду речовину (39мг, 62%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 9,6 (br, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,39-5,35 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 1H), 2,21-2,0 (m, 5H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,8 (s, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,2-1,1(m, 2H)/млн. PXBT Rt: 8,82хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 46

N^4 -ізопропіл- N^2 -{(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл}-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (46)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С63)

Сполуку С63 приготують, як сполуку С58 в Операції 3 Прикладу 40, використовуючи ізопропіламін (0,16г, 2,27ммоль) замість циклобутиламіну і отримуючи С63 як білу тверду речовину (0,78г, 74%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 9-5 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,2 (m, 6H), 1,1 (m, 2H); МС: 464,6 (MH^+) 1/млн. PXBT Rt: 8,6хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 46 приготують, як сполуку 40 в Операції 4 Прикладу 40, використовуючи С63 (70мг, 0,16ммоль) замість С58, і отримують 46 як білу тверду речовину (0,73г, 99%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 10,8 (br, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (br, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,4 (br, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,24 (m, 6H) 1/млн. МС: 364,5 (MH^+).

Приклад 47

N^4 -етил- N^2 -{(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл}-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (47)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С64)

Сполуку С64 приготують як сполуку С58 в Операції 3 Прикладу 40, використовуючи етиламін (2,0М розчин у ТГФ, 2,27мл, 4,5ммоль) замість циклобутиламіну і отримуючи С64 як білу тверду речовину (1,0г, 98%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,6 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,17 (m, 5H); МС: 450,5 (MH^+) 1/млн. PXBT Rt: 8,0хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 47 приготують, як сполуку 40 в Операції 4 Прикладу 40, використовуючи С64 (1,0г, 2,22ммоль) замість С58 і отримуючи 47 як білу тверду речовину (0,87г, 93%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 10,8 (br, 1H), 9,55 (m, 1H), 9,35 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,21(br, 1H), 7,81(m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,17 (m, 3H); МС: 350,5 (MH^+).

Приклад 48

2-аміно-1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (48)

Сполуку 48 приготують, як сполуку 43 в Операції 2 Прикладу 43, реакцією 47 (0,15г, 0,35ммоль) з трет-бутоксикарбоніламіно-оцтовою кислотою (0,12г, 0,71ммоль) і отримуючи 48 бурштинову тверду речовину (45мг, 31%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,6 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 5H); МС: 407,0 (MH^+) 1/млн. PXBT Rt: 4,7хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Приклад 49

N^4 -пропил- N^2 -{(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл}-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (49)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С65)

Сполуку С65 приготують, як сполуку С58 в Операції 3 Прикладу 40, використовуючи пропіламін (0,2г, 3,4ммоль) замість циклобутиламіну і отримуючи С65 як білу тверду речовину (1,0г, 2,27ммоль). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,6 (br, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41(m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,17 (m, 2H), 0,91(m, 3H); МС: 463,5 (MH^+) 1/млн. PXBT Rt: 8,35хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 49 приготують, як сполуку 40 в Операції 4 Прикладу 40, використовуючи С65 (0,96г, 2,1ммоль) замість С58 і отримуючи 49 як білу тверду речовину (0,88г, 98%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 11,0 (br, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,37 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,3 (br, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 0,89 (m, 3H) 1/млн. МС: 364,5 (MH^+).

Приклад 50

N^4 -(2-метокси-етил)- N^2 -{(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл}-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (50)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С66)

Сполуку С66 приготують, як сполуку С58 в Операції 3 Прикладу 40, використовуючи 2-метоксиетиламін (256мг, 3,4ммоль) замість циклобутиламіну і отримуючи С66 як блідий сироп (1,02г, 94%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 9,6(br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,8 (br, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,19 (m, 2H); МС: 480,5 (MH^+); PXBT Rt: 7,76хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2

Сполуку 50 приготують, як сполуку 40 в Операції 4 Прикладу 40, використовуючи С66 (1,0г, 2,08ммоль) замість С58 і отримуючи 50 як

білувату тверду речовину (0,88г, 94%). ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 10,8 (br, 1H), 9,57 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,07 (br, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,4 (m, 2H) 1/млн. МС: 10 380,5 (MH^+).

Приклад 51

N^4 -циклобутил- N^2 -(1R,4S)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін, дигідрохлоридна сіль (51)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-аміно-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С67)

Сполуку С67 приготавляють, як сполуку С20 в Операції 4 Прикладу 10, використовуючи С42 (4,5г, 15,5ммоль) замість С19 і отримуючи С67 як білувату тверду речовину (3,59г, 89%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,10 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 4,81(m, 2H), 4,95 (bs, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,86 (m, 1H) 1/млн. $[\alpha]$, $\text{C}(0,01165)=+5,82^\circ$.

Операція 2. Трет-бутил-естер 6-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С68)

Сполуку С68 приготавляють, як сполуку С21в Операції 5 Прикладу 10, використовуючи С67 (3,4г, 13,1ммоль) замість С20 і отримуючи С68 як білу тверду речовину (4,68г (81%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,17 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,97 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,61(bs, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,6 (s, 1H) 1/млн. $\text{PXBT Rt}=8,49$, (PXBT) чистота =100%. $[\alpha]$, $\text{C}(0,01015)=+14,1^\circ$.

Операція 3. Трет-бутил-естер 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С69)

Сполуку С69 приготавляють, як сполуку С45 в Операції 5 Прикладу 22, використовуючи С68 (1,1г, 2,5ммоль) замість С44 і отримуючи С69 як білу тверду речовину (1,17г, 98%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 1,17 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,78 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,59 (bs, 1H), 1/млн. $\text{PXBT Rt}=8,78$, (PXBT) чистота =100%.

Операція 4

Сполуку 51 приготавляють, як сполуку С46 в Операції 6 Прикладу 22, використовуючи С69 (938мг, 1,98ммоль) замість С45 і отримуючи 51, як тверду речовину кисткового кольору (1,08г, >100%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) 1,38 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 4,58 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 7,05 (bs, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,81(s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,29 (m, 1H), 9,42 (m, 1H), 10,25 (bs, 1H) 1/млн. $[\alpha]$, $\text{C}(0,0059)$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2=-8,3^\circ$. $\text{PXBT Rt}=5,10$, (PXBT) чистота =100%.

Приклад 52

N^4 -циклопропіл- N^2 -(1R,4S)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (52)

Сполуку 52 приготавляють, як С45 і С46 в Операціях 5, 6, відповідно, Прикладу 22, реакцією С68 (2,0г, 4,5ммоль) з циклопропіламіном (425мкл,

6,1ммоль) з подальшою обробкою метанольною HCl , отримуючи 52 як білу тверду речовину (1,95г, 99%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ 0,70 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,78 (bs, 1H), 9,42 (m, 1H), 10,65 (bs, 1H), 1/млн. $\text{PXBT Rt}=4,70$, (PXBT) чистота =100%.

Приклади 53-87

Приклади 58-87 приготавляють, як Приклади 23-52.

Приклад 88

N -(2-[6-[4-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-ацетамід

Суспензію N -ацетилгліцину (182мг, 1,56ммоль) у 10мл CH_2Cl_2 обробляють діізопропілкарбодіімідом (eDIC) (140мкл, 0,9ммоль) в атмосфері нітрогену і суміш перемішують 1год. при 25°C . Отриману суспензію обробляють 57 (300мг, 0,9664ммоль) і потім DIEA (787мкл, 4,52ммоль) і перемішують протягом ночі при 25°C . Суміш концентрують під зниженим тиском і залишок розділяють між $1 \times 25\text{мл}$ EtOAc і $3 \times 20\text{мл}$ 50% насиченим NaHCO_3 . Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриману пастоподібну тверду речовину розчиняють у 3мл ізопропанолу, обробляють метансульфоновою кислотою (43мкл, 0,664ммоль) і концентрують. Отриману білу піну суспендують у 10мл EtOAc і суміш перемішують при 65°C протягом 1год. Отриману тонку білу тверду речовину збирають, промивають Et_2O і сушать. Тверду речовину перетирають з теплим EtOAc для видалення залишків діізопропілмочевини і отримують 88 як білу тверду речовину (302мг, 79%). (PXBT) чистота =100%. МС для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]=479,2$.

Приклад 89

сіль N -(2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-ацетамід-метансульфонової кислоти (89).

Сполуку 89 приготавляють як сполуку 88 у Прикладі 88 реакцією 51 (500мг, 1,13ммоль) з N -ацетилгліцином (311мг, 2,65ммоль), отримуючи 89 як білу тверду речовину (490мг, 76%). PXBT Rt - 5,84, (PXBT) чистота =100%. МС для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]=475,3$.

Приклад 90

N -(2-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил]- N -метил-ацетамід, гідрохлоридна сіль (90)

Операція 1. N -(2-[6-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил]- N -метил-ацетамід (С70)

Розчин С60 (0,37г, 0,73) у HCl (4,0М у 1,4-діоксин, 5мл) перемішують при 25°C 20хвил. і концентрують. Отриману білу тверду речовину розчиняють у CH_2Cl_2 (5мл) і обробляють оцтовим ангідридом (75мг, 0,73ммоль) і DIEA (0,28г, 2,19ммоль). Через 20хвил. реакцію гасять водою, шари відо-

кремлюють і водний шар екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і концентрують, отримуючи С70 (як білу тверду речовину (0,27г, 82%). МС: 454,0 (МбГ); PXBT Rt: 5,84хвил.; (PXBT) чистота: 100%.

Операція 2. Сполуку С70 (125мг, 0,276ммоль) об'єднують з етиламіном (96мкл, 0,52ммоль) і DIEA (250мкл, 1,44ммоль) у 3мл діоксину у 15-мілілітровій пробірці з гвинтовою кришкою під тиском нітрогену. Суміш гріють до 90°C, перемішують 4год. і охолоджують 25°C. Суміш розріджують 10мл CHCl₃ до розчину суспензії твердої речовини і розчин концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок хроматографують на 15г силікагелю (230-400 меш) з елюентом 4% MeOH/CH₂Cl₂, збираючи 9мл фракцій. Фракції з 90 об'єднують і концентрують. Отриману білу піну (132мг) розчиняють у 3мл EtOAc і обробляють 0,35мл 1N HCl у Et₂O. Тверду речовину збирають і сушать, отримуючи 90 як білу тверду речовину (110мг, 80%). PXBT Rt=5,46, (PXBT) чистота =100%. МС для C₂₂H₂₅F₃N₆O₂: [M+H]=463,3.

Приклад 91

Метил-естер 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (91)

Сполуку 91 приготують, як сполуку 24 у Прикладі 24, реакцією 40 (140мг, 0,313ммоль) з метилхлороформатом (26мкл, 0,340ммоль), і отримуючи 91 як білу тверду речовину (101мг, 74%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,18 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,57 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt=7,66, (PXBT) чистота =100%.

Приклад 92

Метил-естер 6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (92)

Сполуку 92 приготують, як сполуку 24 у Прикладі 24, реакцією 51(140мг, 0,313ммоль) з метилхлороформатом (26мкл, 0,340ммоль), отримуючи 92 як білу тверду речовину (58мг, 37%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,18 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,57 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt=7,66, (PXBT) чистота =100%.

Приклад 93

N⁴-циклобутил-N²-(9-метансульфоніл-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (93)

Сполуку 93 приготують, як сполуку 22 у Прикладі 22 реакцією 40 (140мг, 0,313ммоль) з метансульфонілхлоридом (26мкл, 0,340ммоль), отримуючи 93 як білу тверду речовину (61мг, 43%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,64 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt=7,11, (PXBT) чистота =100%.

Приклад 94

N⁴-циклобутил-N²-(9-метансульфоніл-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (94)

Сполуку 94 приготують, як сполуку 22 у Прикладі 22, реакцією 51 (140мг, 0,313ммоль) з метансульфонілхлоридом (26мкл, 0,340ммоль) і отримуючи 94 як білу тверду речовину (61мг, 43%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,64 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt=7,11, (PXBT) чистота =100%.

Приклад 95

(+/-)-1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (95)

Операція 1. 6-нітро-1,2, 3, 4-тетрагідро-14-епіазано-нафталін-гідрохлорид (С71)

Розчин 40 (3,67г, 12,6ммоль) у HCl (1,26 M у MeOH, 10мл) нагрівають до 50°C протягом 30хвил. і концентрують, отримуючи С71 як рожеву тверду речовину (2,84г, 100%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,89-9,71 (br, 2H), 8,31 (d, J=2,07Гц, 1H), 8,22 (dd, J=2,07, 8,31Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,3Гц, 1H), 5,34 (t, J=3Гц, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H); ¹³C ЯМР (100МГц, DMSO-d₆) δ 148,0, 147,8, 142,6, 124,8, 123,0, 117,3, 60,7, 23,9 1/млн.

Операція 2. (+/-)-1-(6-нітро-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (С72)

Оцтовий ангідрид (2,1г, 20,5ммоль) додають до розчину С71 (3,0г, 15,8ммоль) у EtOAc (30мл). Через 30хвил. утворюється білий осадок Тверду речовину ізолюють фільтруванням, отримуючи С72 як білу тверду речовину (3,3г, 90%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 8,21(d, J=6,5Гц, 1H), 8,11(d, J=7,7Гц, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 8,55-8,51(m, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,35-1,18 (m, 2H) 1/млн. PXBT Rt: 4,58хвил.; (PXBT) чистота: 100%. МС: 232,3 (МН.) 1/млн.

Операція 3. (+/-)-1-(6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (С73)

Суспензію С72 (3,3г, 14,2ммоль) у EtOH (100мл) струшують над 10% Pd/C (0,33г) з гідрогеном при 45фунт/кв. дюйм (3,16ат) при приблизно 25°C. Через 2год. суміш фільтрують через діатомову землю і фільтрат концентрують, отримуючи С73 як білу тверду речовину (2,83г, 97%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 6,90 (d, J=7,7Гц, 1H), 6,53 (br, 1H), 6,28 (d, J=7,3Гц, 1H), 5,75-5,10 (m, 2H), 4,97 (br, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,13-1,10 (m, 1H); PXBTRt: 3,0хвил.; (PXBT) чистота: 100%. МС: 203,2 (МН⁺) 1/млн.

Операція 4. (+/-)-1-[6-(4-хлор-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (С74)

ZnCl₂ (1,0М в Et₂O, 30,3мл, 30,3ммоль) додають краплями до розчину 2,4-дихлор-5-(трифлуорметил)піримідину (5,5г, 25,2ммоль) у t-BuOH/ДХЕ (1:1 (об'єм/об'єм), 200мл) при 0°C. Через 1год. С73 (1,5г, 5,76ммоль) додають краплями і потім TEA (27,7ммоль, 3,8мл). Через 2год. суміш концентрують під зниженим тиском і отриманий залишок розподіляють між EtOAc і водою. Шари

відокремлюють і органічний шар промивають водою. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок кристалізують з EtOAc/гексани, отримуючи С74 як білу тверду речовину (6,15г, 64%). Регіохімія підтверджується рентгенівською кристалографією. ^1H ЯМР (500МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,6 (d, $J=10,3\text{Гц}$, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,68-7,65 (br, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,9 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 5,37-5,31 (m, 2H), 2,1-2,05 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,9 (d, $J=3,6\text{Гц}$, 3H), 1,3-1,21 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H) 1/млн. PXBT Rt: 6,4хвил.; (PXBT) чистота: 100%. MS: 383,4 (MH^+).

Операція 5

Розчин С74 (0,15г, 0,39ммоль), ізопропіламіну (28мг, 0,47ммоль) і DIEA (0,1г, 0,78ммоль) у 1,4-діоксині (2мл) нагрівають до 90°C протягом 1год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок розподіляють між EtOAc і H_2O і шари відокремлюють. Органічний шар промивають H_2O , сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок кристалізують з EtOAc, отримуючи 95 як білу тверду речовину (90мг, 56%). ^1H ЯМР (500МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,58 (br, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, $J=6\text{Гц}$, 1H), 7-26 (d, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7,2 (d, $J=8\text{Гц}$, 1H), 6,46 (d, $J=8\text{Гц}$, 1H), 5,30-5,26 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 15H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 1,29-1,14 (m, 8H) 1/млн. PXBT Rt: 6,55хвил.; (PXBT) чистота: 100%. MS: 406,3 (MH^+)

Приклад 96

Етиламід (+/-)-6-[4-(1-етилкарбамоїл-ацетидин-3-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (96)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-3-[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-ацетидин-1-карбонової кислоти (С88)

Розчин С74 (2,47г, 6,81ммоль) і 1,4-діоксану (15мл) обробляють DIEA (2,36мл, 13,62ммоль) і потім додають трет-бутил-естер 3-аміно-ацетидин-1-карбонової кислоти (1,4г, 8,18ммоль). Суміш нагрівають до 90°C і перемішують 12год. Суміш розріджують EtOAc (25мл) і H_2O (25мл), отримуючи біфазну суміш. Органічну фазу збирають, сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриманий жовтий залишок очищають на силікагелі (60% EtOAc/гексани), отримуючи С88 як білу тверду речовину (3,0г, 85%). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1/млн. 1,2 (m, 2H) 1,3 (s, 9H) 1,9 (m, 4H) 2,0 (m, 1H) 3,9 (m, 2H) 4,0 (d, $J=17,0\text{Гц}$, 2H) 4,7 (d, $J=5,8\text{Гц}$, 1H) 5,3 (m, 2H) 7,2 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,4 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 1H) 7,7 (s, 1H) 8,2 (s, 1H) 9,6 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt=6,55хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 519 (MH^+).

Операція 2. (+/-)- N^4 -ацетидин-3-іл- N^2 -(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид (С89)

Сполуку С88 (2,72г, 5,25ммоль) і 3N HCl у MeOH (15мл) об'єднують і суміш витримують під зворотним холодильником 12год., потім концентрують під зниженим тиском і сушать у вакуумі, отримуючи С89 як білу тверду речовину (2,33г, 99%). PXBT Rt=2,92хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 377 (MH^+).

Операція 3. С89 (125мг, 254ммоль) і 1,4-діоксин (1мл) об'єднують і суміш обробляють етилізоціанатом (36мг, 508ммоль) і DIEA (176мкл, 1,01ммоль). Суміш перемішують при 25°C 15год., розріджують EtOAc (4мл) і розподіляють з H_2O (3×4мл). Органічну фазу збирають, сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Отриманий залишок очищають на силікагелі (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), отримуючи 96 як жовту тверду речовину (35мг, 26%-й вихід). PXBT Rt=4,92хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 519 (MH^+).

Приклад 97

Ізопропіламід (+/-)-3-[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-ацетидин-1-карбонової кислоти (97)

Операція 1. 1-{6-[4-(ацетидин-3-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл}-етанон, трифлуорацетатна сіль (С90)

Сполуку С74 (1,5г, 2,89ммоль) і 15мл 20% ТФК у CHCl_3 вводять у реакцію протягом 15год. при приблизно 25°C і концентрують, отримуючи С90 як в'язке коричневе масло (1,5г, 98%-й вихід), ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,2 (m, 2H) 1,9 (m, 4H) 2,0 (m, 1H) 3,9 (m, 2H) 4,0 (d, $J=17,0\text{Гц}$, 2H) 4,7 (d, $J=5,8\text{Гц}$, 1H) 5,3 (m, 2H) 7,2 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,4 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 1H) 7,7 (s, 1H) 8,2 (s, 1H) 9,6 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt: 3,9хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 419 (MH^+).

Операція 2

Суміш С90 (208мг, 400ммоль), 1,4-діоксин (1мл), DIEA (140мкл, 800ммоль) і ізопропілізоціанат (60мг) перемішують при 25°C 2год. Суміш розріджують 4мл EtOAc і промивають насиченим NaHCO_3 (2×4мл) і розсолем (2×4мл). Органічну фазу збирають, сушать над Na_2SO_4 і концентрують, отримуючи 97 як білувату тверду речовину (50мг, 25%-й вихід). LC/MC (Спосіб F) Rt=2,0хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 504,3 (MH^+).

Приклад 98

Етил-естер (+/-)-3-[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-ацетидин-1-карбонової кислоти (98)

Сполуку 98 приготавляють, як сполуку 97 в Операції 2 Прикладу 97, реакцією С90 (208мг, 400ммоль) 1,4-діоксину (1мл), DIEA (140мкл, 800ммоль) і етилхлороформа-ту (28мкл, 800ммоль), отримуючи 98 як білувату тверду речовину (50мг, 25%-й вихід). PXBT Rt=5,78хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 491,3 (MH^+).

Приклад 99

(+/-)-1-[6-(4-циклобутилокси-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (99)

Сполуку С74 (125мг, 326ммоль) обробляють DIEA (113мкл, 652ммоль) і циклобутанолом (47мг, 652ммоль) і суміш нагрівають до 130°C протягом 16год. Суміш охолоджують до 25°C , розріджують EtOAc (5мл) і промивають H_2O (2×5мл). Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і очищають на силікагелі (30% EtOAc/гексани), отримуючи 99 як світло-коричневу тверду речовину (38мг, 28%-й вихід).

PXBT Rt: 7,1хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 419,2 (MH⁺).

Приклад 100

(-)-(4-етилсульфаніл-5-трифлуорметил-піримідин-2-іл)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-амін, гідрохлоридна сіль (100)

Операція 1. Трет-бутил-естер (-)-6-(4-етилсульфаніл-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C91)

Висушену полум'ям герметичну пробірку заповнюють 1,4-діоксином (5мл) і C57 (700мг, 1,59ммоль). Суміш обробляють етантіолом (118мг, 1,9ммоль) і додають 60%-й гідрид натрію (дисперсія у мінеральному маслі, 82мг, 2,06ммоль). Суміш перемішують при 50°C 1,5год., розріджують EtOAc (10мл) і промивають насиченим NH₄Cl (2×10мл) і розсоллом (2×10мл). Органічну фазу збирають, сушать над Na₂SO₄ і концентрують. Отриманий залишок очищають на силікагелі (20% EtOAc/гексани), отримуючи C91 як білу тверду речовину (730мг, 98%-й вихід). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) 1,2 (m, 3H) 1,27 (m, 2H) 1,3 (m, 9H) 2,0 (d, J=7,5Гц, 2H) 3,2 (q, J=7,1R4, 2H) 5,0 (s, 2H) 7,2 (d, J=7,9Гц, 1H) 7,3 (d, J=7,5Гц, 1H) 7,7 (s, 1H) 8,4 (s, 1H) 10,1(s, 1H) 1/млн. PXBT Rt=9,0хвил.; LC/MC (Спосіб F) m/z 467,3 (MH⁺).

Операція 2

Суміш C91(730мг, 1,56ммоль) і 4N HCl у 1,4-діоксині перемішують при 25°C 1год. Утворюється жовтий осад, який збирають фільтруванням, промивають 1,4-діоксином і сушать під зниженим тиском, отримуючи 100 як жовту тверду речовину (554мг, 95%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) 1,3 (t, J=7,3Гц, 3H) 1,4 (d, J=9,6Гц, 2H) 2,2 (d, J=9,1ГГц, 2H) 3,2 (q, J=7,3Гц, 2H) 5,2 (d, J=14,1Гц, 2H) 7,4 (d, J=7,9Гц, 1H) 7,5 (d, J=7,9Гц, 1H) 7,8 (s, 1H) 8,5 (s, 1H) 9,3 (s, 1H) 9,4 (s, 1H) 10,3 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt=6,6хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 367,3 (MH⁺).

Приклад 101

(-)-1-[6-(4-етилсульфаніл-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (101)

Суспензію 100 (250мг, 620мкмоль) і CH₂Cl₂ (5мл) обробляють DIEA (270мкл, 1,55ммоль), потім додають оцтовий ангідрид (126мкл, 1,24ммоль). Суміш перемішують при 25°C 1год. і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на силікагелі (20% EtOAc/гексани), отримуючи 101 як білу тверду речовину (110мг, 43%-й вихід). PXBT Rt=7,0хвил. LC/MC (Спосіб F) m/z 409,3 (MH⁺).

Приклад 102

N⁴-((1R,2R)-диметиламіно-циклопентил)-N²-((1R,4S)-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (102)

Операція 1. Трет-бутил-естер (1R,4S)-6-[4-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C92)

Сполуку C68 (1,83г, 4,15ммоль) додають до суспензії C93 (918мг, 4,56ммоль) і Na₂CO₃ (2,20г, 20,74ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (30мл, без-

водний). Суміш перемішують при 70°C 16год., охолоджують і вливають у льодяну воду (150мл). Осад видаляють фільтруванням, промивають водою і сушать повітрям. Отриману білу тверду речовину очищають колонною флеш-хроматографією (елюент CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 90:9:1), отримуючи C92 як пінну білу тверду речовину (1,9г, 86%). LC/MC (Спосіб F) Rt: 1,8хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%) M+N=533,5.

Операція 2. HCl (газ) пропускають бульбашками через EtOAc (10мл) до появи диму. Отриманий розчин додають до розчину C92 (1,9г, 3,57ммоль) у EtOH (10мл, абсолютний) і суміш перемішують при 25°C протягом приблизно 14год. Суміш концентрують під зниженим тиском, отримуючи 102 як білувату тверду речовину (1,67г, 3,30ммоль). LC/MC (Спосіб F)

Rt 1,0хвил. (PXBT) чистота (254нм, 90%). M+N= 433,5.

Приклад 103

1{6-[4-((1R,2R)-диметиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон, гідрохлоридна сіль (103)

Суспензію сполуки 102 (1,67г, 3,30ммоль) у CH₂Cl₂ (30мл) обробляють TEA (2,30мл, 16,52ммоль) і оцтовим ангідридом і перемішують при 25°C 1год. Суміш розріджують CH₂Cl₂ і промивають H₂O, NaHCO₃ (насич. водн) і розсоллом. Органічний шар збирають, сушать над Na₂SO₄ і концентрують, отримуючи піну. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 1,29-1,49, 1,5-1,8, 1,95-2,3, 2,0, 2,25, 2,65-2,9, 4,6-4,7, 5,3-5,35, 5,45-5,50, 7,21-7,26, 7,31-7,37, 7,69-7,73, 8,1LC/MC (Спосіб F) Rt 2,2хвил. (PXBT) чистота (254нм, >95%) M+N=475,4. Піну перетворюють у дігідрохлоридну сіль, як це описано в Операції 2 Прикладу 2, отримуючи 103 як білий порошок (1,7г, 94%). LC/MC (Спосіб F) Rt: 1,5хвил., (PXBT) чистота >90%, M+N=475,3.

Приклад 104

N⁴-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентил)-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін (104)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-[4-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C94)

Сполуку C94 приготавляють, як сполуку C92 в Операції 1 Прикладу 102, реакцією C44 (200мг, 0,45ммоль) з (1R,2R)-N,N-диметил-циклопентан-1,2-діаміном (63мг, 0,49ммоль), отримуючи C94 як суміш діастереомерів як світло-коричневу тверду речовину (193мг, 80%). LC/MC (Спосіб F) Rt: 2,17хвил. (PXBT) чистота (254нм, >90%) M+N=533,3.

Операція 2

Сполуку 104 приготавляють, як сполуку 102 в Операції 2 Прикладу 102, використовуючи C94 (90мг, 1,69ммоль) замість C92. Очищення препаративною PXBT дає 104 як суміш діастереомерів у вигляді білої твердої речовини (55мг, 75%-й вихід). LC/MC (Спосіб F) Rt: 1,2хвил. (PXBT) чистота (254нм, >95%). M+N=433,3.

Приклад 105

1-{6-[4-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл}-етанон (105)

Сполуку 105 приготують, як сполуку 103 у Прикладі 103, використовуючи 104 (50мг, 0,12ммоль) замість 102. Очищення флеш-хроматографією (Biotage) з елюентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ дає 105 як суміш діастереомерів у формі прозорого скла (25мг, 44%-й вихід). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) 1,2-1,5, 1,5-1,8, 2,0-2,2, 2,0, 2,25, 2,8-2,9, 4,6-4,7, 5,3-5,4, 5,4-5,5, 7,2, 7,3-7,4, 7,7, 8,1, LC/MS (Спосіб F) Rt: 1,1хвил. (PXBT) чистота (254нм, >95%). $\text{M}+\text{H}=475,3$.

Приклад 106

N^4 -((1R,2R)-диметиламіно-циклопентил)- N^2 -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (106)

Розчин 104 (50мг, 0,12ммоль) у ДМФ (1мл) обробляють ТЕА (64мл, 0,14ммоль) і метансульфонілхлоридом (11мл, 0,14ммоль) і перемішують при 25°C 3год. Суміш вливають у H_2O і екстрагують EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають водою і розсоллом, сушать над Na_2SO_4 і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищують колонною флеш-хроматографією (Biotage) і отримують 106 як суміш діастереомерів у формі прозорого скла (25мг, 44% вихід). LC/MS (Спосіб F) Rt: 1,6хвил. (PXBT) чистота (254нм, >95%). $\text{M}+\text{H}=511,2$.

Приклад 107

N^4 -((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентил)- N^2 -(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (107)

Операція 1. Трет-бутил-естер (1S,4R)-6-[4-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C95)

Сполуку C95 приготують, як сполуку C92 в Операції 1 Прикладу 102, використовуючи C57 (200мг, 0,45ммоль) замість C68 і отримуючи C95 як суміш діастереомерів у формі світлокоричневої твердої речовини (126мг, 52,5%). LC/MS (Спосіб F) Rt: 1,8хвил., (PXBT) чистота (254нм, >90%). $\text{M}+\text{H}=533,3$.

Операція 2

Сполуку 107 приготують, як сполуку 102 в Операції 2 Прикладу 102, використовуючи C95 (126мг, 0,236ммоль) замість C92 і отримуючи 107 як суміш діастереомерів у формі білої твердої речовини (125мг, >100%). LC/MS (Спосіб F) Rt: <0,9, $\text{M}+\text{H}=433,3$.

Приклад 108

1-{(1S,4R)-6-[4-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл}-етанон, дигідрохлоридна сіль (108)

Сполуку 108 приготують, як сполуку 103 у Прикладі 103, використовуючи 107 (125мг, 0,288ммоль) замість 102. Очищення флеш-хроматографією (Biotage) з елюентом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ дає білувату піну, яку перет-

ворюють у дигідрохлоридну сіль, як це описано в Операції 2 Прикладу 102, отримуючи 108 як білу тверду речовину (121мг, 77%). ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 1,1-1,3, 1,5-1,8, 1,8-2,2, 2,6-2,8, 3,8-4,0, 4,6-4,8, 5,3-5,4, 7,2-7,4, 7,6, 7,8, 8,3 1/млн. LC/MS (Спосіб F) Rt: 1,5хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%). $\text{M}+\text{H}=475,2$.

Приклад 109

N -((1R,2R)-2-[2-{1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-циклопентил]-ацетамід (109)

Операція 1. ((1K2P)-2-аміно-циклопентил)-карбамової кислоти Бензил-естер (C96)

Сполуку C96 приготують, як сполуку 103 у Прикладі 103, використовуючи трет-бутил-естер ((1R,2R)-2-бензилоксикарбоніламіно-циклопентил)-карбамової кислоти (100мг, 0,299ммоль) замість 102, отримуючи C96 як білу тверду речовину (92мг, 100%).

Операція 2. Бензил-естер ((1R,2R)-2-ацетиламіно-циклопентил)-карбамової кислоти (C97)

Сполук C97 приготують, як сполуку 103 у Прикладі 103, використовуючи C96 (92мг, 0,299ммоль) замість 102 і отримуючи C97 як білу тверду речовину (82мг, 100%). LC/MS (Спосіб F) Rt: 1,8хвил. (PXBT) чистота (254нм, >95%). $\text{M}+\text{H}=277,3$.

Операція 3. N -((1R,2R)-2-аміно-циклопентил)-ацетамід (C98)

Суміш C97 (82мг, 0,3ммоль), MeOH і паладію на карбоні (10%, каталітичний) струшують на шейкері Parr® при 45фунт/кв. дюйм (3,16ат) H_2 протягом 16год. при приблизно 25°C. Суміш фільтрують через броунмілерит і тверду речовину промивають великою кількістю MeOH . Об'єднані фільтрати концентрують під зниженим тиском, отримуючи C98 як білувату тверду речовину (40мг, 94%).

Операція 4. Трет-бутил-естер 6-[4-((1R,2R)-2-ацетиламіно-циклопентиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (C99)

Сполуку C99 приготують як сполуку 102 в Операції 2 Прикладу 102, використовуючи C44 (144мг, 0,321ммоль) замість C92 і отримуючи C99 як суміш діастереомерів у формі світлокоричневої твердої речовини (55мг, 36%). LC/MS (Спосіб F) Rt: 2,6хвил. (PXBT) чистота (254нм, >95%). $\text{M}+\text{H}=547,3$.

Операція 5. Сполуку 109 приготують, як сполуку 102 в Операції 2 Прикладу 102, розщепленням C99 (55мг, 0,100ммоль) HCl , отримуючи 109 як суміш діастереомерів у формі білої твердої речовини (50мг, 96%). LC/MS (Спосіб F) Rt: 1,0хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%). $\text{M}+\text{H}=447,3$.

Приклад 110

N -((1R,2R)-2-[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-циклопентил]-ацетамід (110)

Сполуку 110 приготують, як сполуку 103 у Прикладі 103, використовуючи 109 (50мг, 0,096ммоль) замість 102 і отримуючи 110 як суміш

діастереомерів у формі білої твердої речовини (37мг, 78%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 1,8хвил., (PXBT) чистота (254нм, >93%). М+Н=489,4.

Приклад 111

N-((1R,2R)-2-[2-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуор-метил-піримідин-4-іламіно]-циклогексил)-ацетамід (111)

Операція 1. N-((1R,2R)-2-аміно-циклогексил)-ацетамід (С100)

Розчин (1R,2R)-1,2-циклогександіаміну (10,0г, 87,9ммоль) і етилацетимідату (11,0г, 88,8ммоль) у EtOH (350мл) витримують під зворотним холодильником протягом 18год. у сухому нітрогені. Реакційну суміш охолоджують до 25°C і концентрують. Отриману білу тверду речовину розчиняють у 1:1 (об'єм/об'єм) суміші EtOH/H₂O, буферованій до рН=7, і витримують під зворотним холодильником протягом 2 днів. Суміш охолоджують до приблизно 25°C і додають 12N HCl з охолодженням і перемішуванням. Отримане в'язке масл розчиняють у 50мл MeOH і перемішують при приблизно 25°C протягом 1год. Отриману суміш фільтрують і концентрують. Отриману пінну тверду речовину перетирають з Et₂O протягом ночі. Отриману тверду речовину збирають фільтруванням, промивають Et₂O (3×50 15мл) і сушать під зниженим тиском, отримуючи С100 як тверду речовину чистоти приблизно 80% (17,2г). Сполуку С100 використовують без подальшого очищення. LC/МС (Спосіб F) Rt: 0,3хвил., М+Н=157,1, М (обчисл.) 156,13.

Операція 2. Трет-бутил-естер 6-[4-((1R,2R)-2-ацетиламіно-циклогексиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С101)

Сполуку С101 приготують, як сполуку С92 в Операції 1 Прикладу 102, реакцією С44 (100мг, 0,223ммоль) з С100 (49мг, 0,250ммоль), отримуючи С101 як суміш діастереомерів у формі білої твердої речовини (91мг, 0,163%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 2,8хвил., (PXBT) чистота (254нм, >85%) М+Н=561,4.

Операція 3

Сполуку 111 приготують, як сполуку 102 в Операції 2 Прикладу 102, використовуючи С101 (91мг, 73ммоль) замість С92 і отримуючи 111 як суміш діастереомерів у формі жовтої твердої речовини (92мг, 100%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 1,2хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%), М+Н=461,3.

Приклад 112

N⁴-((1R,2R)-2-диметиламіно-циклопентил)-N²-(9-метил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (112)

Розчин 111 (38мг, 0,08ммоль) і МР-карбонат (xs) (карбонат з полімерною підтримкою) у MeOH (2мл, безводн.) перемішують при 25°C 2год. Отриману суміш фільтрують і тверду речовину промивають MeOH. Об'єднані фільтрати додають до параформальдегіду (7мг, 0,08ммоль) і отриманий розчин перемішують при 25°C 3год. Розчин обробляють NaBH₄ (9мг, 0,23ммоль), перемішують при приблизно 25°C протягом 16год. і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають флеш-хроматографією з елюентом CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, отримуючи 112 як суміш

діастереомерів у формі білої твердої речовини (6мг, 17%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 1,0хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%). М+Н=447,4.

Приклад 113

N-((1R,2R)-2-[2-(9-метансульфоніл)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-циклопентил)-ацетамід (113)

Сполуку 113 приготують, як сполуку 106 у Прикладі 106, використовуючи 111(30мг, 0,056ммоль) замість 104 і отримуючи 113 як суміш діастереомерів у формі білої твердої речовини (21мг, 71%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 10 2,0хвил., (PXBT) чистота (254нм, 92%). М+Н=525,3.

Приклад 114

Трет-бутил-естер 6-[4-(1,3-дигідро-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (114)

Операція 1. Трет-бутил-естер (6-[4-(1,3-дигідро-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти С103)

Сполуку С103 приготують, як сполуку С92 в Операції 1 Прикладу 102, реакцією С44 (105мг, 0,234ммоль) і (1R,2R)-N,N-диметил-циклопентан-1,2-діамін (С102) (див. патент США 5 371090) (28г, 0,234), отримуючи С103 як білу тверду речовину (108мг, 88%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 2,8хвил., (PXBT) чистота (254нм, 20 84%). М+Н=525,4.

Операція 2. Сполуку 114 приготують, як сполуку С92 в Операції 1 Прикладу 102, використовуючи С103 (108мг, 0,206ммоль) замість С68 і отримуючи, 114 як білу тверду речовину (105мг, 96%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 1,8хвил. (полярний спосіб) (PXBT) чистота (254нм, 95%). М+Н=425,3.

Приклад 115

1-{6-[4-(1,3-дигідро-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл}-етанон (115)

Сполуку 115 приготують, як сполуку 103 у Прикладі 103, використовуючи 114 (105мг, 0,196ммоль) замість 102 і отримуючи 115 як білу тверду речовину (65мг, 71%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 1,9хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%). М+Н=467,3.

Приклад 116

N⁴-((1R,2R)-2-морфолін-4-іл-циклопентил)-N²-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін (116)

Операція 1. Трет-бутил-естер 6-[4-((1R,2R)-2-морфолін-4-іл-циклопентиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти (С104)

Сполуку С104 приготують, як сполуку С92 в Операції 1 Прикладу 102, використовуючи 2-морфолін-4-іл-циклопентиламін (38мг, 0,223ммоль) замість С68 у реакції з С44 (100мг, 0,223ммоль), отримуючи, С104 як суміш діастереомерів у формі білої твердої речовини (130мг, 100%). LC/МС (Спосіб F) Rt: 1,9хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%). М+Н=575,5.

Операція 2

Сполуку 116 приготують, як сполуку 102 в Операції 2 Прикладу 102, використовуючи C104 (130мг, 0,223ммоль) замість C92 і отримуючи 116 як суміш діастереомерів у формі білої твердої речовини (13мг, 10%). LC/МС (Спосіб F) Rt 0,8хвил., (PXBT) чистота (254нм, >95%). M+N=475,3.

Приклад 117

1-[6-(4-етиламіно-S-метил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (117)

Операція 1. 6-нітро-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-гідрохлорид (C105)

Суміш C41(2,50г, 8,61ммоль) і 4N гідроґенхлориду у 1,4-діоксині (100мл, 400ммоль) перемішують при 25°C 40хвил. Суміш концентрують і отриманий залишок сушать під зниженим тиском, отримуючи C105 як коричневий сироп (1,99г, 100%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 9,68 (brs, 2H), 8,36 (d, J=1,5Гц, 1H), 8,26 (dd, J=8,0, 2,0Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,5Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Операція 2. 1-(6-нітро-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (C106)

Суміш C105 (1,99г, 8,61ммоль) і DIEA (2,22г, 17,2ммоль) у CH₂Cl₂ (110мл) обробляють ацетилхлоридом (1,01г, 12,9ммоль) і перемішують при 25°C протягом ночі. Реакційну суміш розріджують CH₂Cl₂ (100мл) і промивають насиченим водним NaHCO₃ (150мл), потім розсоллом (150мл). Органічний шар збирають, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують до сухості, отримуючи C106 як коричневий сироп (1,82г, 91%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 8,13 (m, 2H), 7,41(m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,21(m, 1H), 2,21(m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,40 (m, 2H).

Операція 3. 1-(6-аміно-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон (C107)

Суміш C106 (1,82г, 7,84ммоль) і 10% паладію на карбоні (0,750г, 50% водний розчин (за масою)) у MeOH (55мл) струшують в атмосфері гідроген (50фунт/кв. дюйм (3,5ат) протягом 1,5год. при 25°C. Реакційну суміш фільтрують через діатомову землю і фільтрат концентрують до сухості, отримуючи C107 як білу тверду речовину (1,60г, 100%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,00 (m, 1H), 6,62 (dd, J=14,0, 2,0Гц, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,65 (br s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

Операція 4

Суміш C107 (0,196г, 0,969ммоль), (2-хлор-5-метил-піримідин-4-іл)-етиламін (0,166г, 0,969ммоль), трис(добензілідинацетон)-дипаладій(O) (0,088г, 0,097ммоль) і 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (0,034г, 0,097ммоль) у ТГФ (1мл) обробляють 1M розчином біс(триметилсиліл)аміду літію у ТГФ (2,13мл, 2,13ммоль). Отриману суміш нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 140°C 20хвил. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розріджують MeOH (2мл) і концентрують до сухості. Отриманий залишок очищають препаративною PXBT, потім хроматографією (кремнезем, 1:9 MeOH/EtOAc). Елюенти, що містять 117, об'єднують і концентру-

ють. Отриманий залишок ліофілізують з ацетонітрил/водою, отримуючи 117 як білу тверду речовину (0,134г, 41%). PXBT (Спосіб B1) Rt=4,21, (PXBT) чистота =100%. МС для C₁₉H₂₃N₅O: [M+H]=388

Приклади 118-125

Сполуки Прикладів 118-125 (табл. 1) приготують, як сполуку 117 в Операції 4 Прикладу 117.

Приклад 126

1-[6-(4-етиламіно-5-флуор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (126)

Операція 1. (2-хлор-5-флуор-піримідин-4-іл)-етиламін (C108)

Суміш 2,4-дихлор-5-флуор-піримідину (4,95г, 29,6ммоль), DIEA (7,64г, 59,2ммоль) і 2,0 M розчину EtNH₂ у MeOH (14,8мл, 29,6ммоль) перемішують при 50°C у герметичній посудині 20год. Реакційну суміш охолоджують до 25°C і концентрують. Отриманий залишок розчиняють у EtOAc (200мл) і промивають H₂O (150мл) і розсоллом (150мл). Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок перетирають з гексанами, отримуючи C108 як білу тверду речовину (4,02г, 77%). точка плавл. 56-58°C. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,86 (d, J=3,0Гц, 1H), 5,20 (brs, 1H), 3,57 (m, 1H), 1,29 (t, J=7,5Гц, 3H) 1/млн.

Операція 2.

Суміш C107 (0,200г, 1,00ммоль), C108 (0,187г, 1,00ммоль), трис(добензілідинацетон)-дипаладій(O) (0,090г, 0,100ммоль) і 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (0,035г, 0,100ммоль) у ТГФ (1мл) перемішують 1хвил. при 25°C. Додають 1M розчин біс(триметилсиліл)аміду літію у ТГФ (2,20мл, 2,20ммоль) і суміш нагрівають у мікрохвильовому реакторі при 140°C протягом 20хвил. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури, розріджують MeOH (2мл) і концентрують до сухості. Отриманий залишок очищають хроматографією (кремнезем, 1:1EtOAc/гексани до EtOAc), потім препаративною PXBT, отримуючи 126 як білу тверду речовину (0,112г, 33%). точка плавл. 201-203°C. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,66 (m, 1H), 7,65 (d, J=1,3Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,80 (d, J=3,1Гц, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,91 (brs, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (m, 4H) 1/млн.

Приклад 127

1-[6-(5-флуор-4-ізопропіламіно-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (127)

Операція 1. (2-хлор-5-флуор-піримідин-4-іл)-ізопропіламін (C109)

Суміш 2,4-5 дихлор-5-флуор-піримідин (5,01г, 30,0ммоль), DIEA (7,93г, 60ммоль) і ізопропіламіну (1,77г, 30,0ммоль) у EtOH (15мл) перемішують при 50°C у герметичній посудині протягом 21год. Суміш охолоджують до 25°C і концентрують. Отриманий залишок розчиняють у EtOAc (200мл) і промивають H₂O (200мл) і розсоллом (200мл) Органічну фазу сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають хроматографією (кремнезем, гексани до 3:1 CH₂Cl₂/гексани), отримуючи C109 як жовту тверду

речовину (4,67г, 82%). Точка плавл. 55-57°C. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, J=3,0Гц, 1H), 5,31 (br s, 1H), 3,34 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,5Гц, 6H) 1/млн.

Операція 2

Сполуку 127 приготують, як сполуку 126 в Операції 2 Прикладу 126, використовуючи C109 (0,199г, 1,0ммоль) замість C108, і отримують 127 як білу тверду речовину (0,138г, 39%). PXBT (Спосіб B1) Rt=3,81, (PXBT) чистота =99%. МС для C₁₉H₂₂FIN₅O: [M+H]⁺=356.

Приклад 128

1-[6-(4-циклопропіламіно-5-флуор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (128)

Операція 1. (2-хлор-5-флуор-піримідин-4-іл)-циклопропіламін (C110)

Суміш 2,4-дихлор-5-флуор-піримідину (4,96г, 29,7ммоль), DIEA (7,64г, 59,4ммоль) і циклопропіламіну (1,69г, 29,7ммоль) у ЕЮН (15мл) перемішують при 50°C у герметичній посудині протягом 25год. Суміш охолоджують до 25°C і концентрують. Отриманий залишок розчиняють у EtOAc (200мл) і промивають H₂O (150мл) і розсолем (150мл). Органічну фазу збирають, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок перетирають з гексанами, отримуючи C110 як білувату тверду речовину (4,97г, 89%). Точка плавл. 83-85°C. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,89 (m, 1H), 5,42 (brs, 1H), 2,90 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,63 (m, 2H) 1/млн.

Операція 2

Сполуку 128 приготують як сполуку 126 в Операції 2 Прикладу 126, використовуючи C110 (0,197г, 1,0ммоль) замість C108 і отримуючи 128 як білу тверду речовину (0,033г, 8%). PXBT (Спосіб B1) Rt=10,1, (PXBT) чистота =85%. МС для C₁₉H₂₀FIN₅O: [M+H]⁺=354.

Приклад 129

1-[6-(4-циклобутиламино-5-флуор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон (129)

Операція 1. (2-хлор-5-флуор-піримідин-4-іл)-циклобутиламін (C111)

Суміш 2,4-дихлор-5-флуор-піримідину (4,89г, 29,3ммоль), DIEA (7,79г, 58,6ммоль) і циклобутиламіну (2,08г, 29,3ммоль) у EtOH (15мл) перемішують при 50°C у герметичній посудині протягом 21год. Суміш охолоджують до 25°C і концентрують. Отриманий залишок розчиняють у EtOAc (200мл) і промивають з H₂O (200мл) і розсолем (200мл). Органічну фазу збирають, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищують хроматографією (кремнезем, гексани до 3:1 CH₂Cl₂/гексани), отримуючи C111 як жовту тверду речовину (4,57г, 82%). Точка плавл. 63-65°C. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,87 (m, 1H), 5,33 (brs, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,81 (m, 2H) 1/млн.

Операція 2

Сполуку 129 приготують, як сполуку 126 в Операції 2 Прикладу 126, використовуючи C111 (0,210г, 1,0ммоль) замість C108 і отримуючи 129 як білувату тверду речовину (0,125г, 38%). PXBT (Спосіб B1) Rt=11,1, (PXBT) чистота =99%. МС для C₂₀H₂₂FIN₅O: [M+H]⁺=368.

Приклади 130-355

Приклади 130-355 (табл. 2) приготують описаними вище у Прикладах способами або способами, відомим фахівцям.

Приклад 356

(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламино-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-пропан-2-он (356)

Розчин C46 (92мг, 0,22ммоль) і DIEA (115мг, 0,89ммоль) у ДМФ (2мл) перемішують при 29°C протягом 12год. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і H₂O і шари відокремлюють. Органічний шар збирають, промивають водою, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Очищення отриманого залишку Biotage® Flash 12S (CH₂Cl₂/CH₃OH=99:1) дає 356 як коричневу тверду речовину (50мг, 52%). ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 9,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1(d, J=8Гц, 1H), 7,0 (d, J=7Гц, 1H), 4,6 (br, 1H), 4,17 (t, J=4Гц, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 2H), 1,09 (m, 2H) 1/млн. МС: 432,5 (MH⁺).

Приклад 357

Дигідрохлорид (+/-)-[6-(4-циклобутиламино-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-30 1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-оцтової кислоти (357)

Операція 1. Трет-бутил-естер (+/-)-[6-(4-циклобутиламино-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-оцтової кислоти (C112)

Трет-бутил-естер бром-оцтової кислоти (0,48г, 2,45ммоль) додають до розчину C46 (1,0г, 2,23ммоль) і DIEA (0,86г, 6,7ммоль) у ТГФ (10мл) і ДМФ (10мл). Через 2год. реакційну суміш розподіляють між EtOAc і H₂O і шари відокремлюють. Органічний шар збирають і водний шар екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають H₂O, сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Очищення отриманого залишку на Biotage® Flash 40M (CH₂Cl₂/CH₃OH=97:3) дає C112 як білу тверду речовину (0,93г, 85%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,54 (br, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,12 (d, J=8Гц, 1H), 6,9 (m, 1H), 4,5 (br, 1H), 4,2 (t, J=4 5Гц, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,0 (m, 2H); МС: 490,3 (MH⁺).

Операція 2

Розчин HCl (4N у діоксині, 10мл) і C112 (0,19г, 0,388ммоль) перемішують при приблизно 25°C протягом 4год. Суміш концентрують, отримуючи 357 як білу тверду речовину (0,19г, 100%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,63 (br, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,87 10 (m, 1H), 7,81(br, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 4,0 (s, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,1(m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,47 (m, 2H) 1/млн. PXBT Rt: 4,72хвил.; (PXBT) чистота: 100%. МС: 434,2 (MH⁺).

Приклад 361

(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламино-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-N-метил-ацетамід (358)

Розчин 357 (0,19г, 0,37ммоль) у тіонілхлориді (0,22г, 1,86ммоль) нагрівають до 50°C. Через 2год. суміш концентрують і залишок розчиняють у ТГФ (5мл). Отриманий розчин обробляють DIEA (0,15г, 1,12ммоль) і додають метиламін (2,0М у ТГФ, 0,37мл, 0,75ммоль) і перемішують 2год. при приблизно 25°C. Реакційну суміш гасять водою і екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують під зниженим тиском. Очищення отриманого залишку на Biotage® Flash 12S (CH₂Cl₂/CH₃OH=98:2) дає 358 як коричневу тверду речовину (45мг, 27%). ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,1(s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (br, 1H), 7,4 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,05 (d, J=6Гц, 1H), 4,6 (br, 1H), 4,2(br, 2H), 2,7 (br, 2H), 2,6 (d, J=5Гц, 3H), 2,24-2,11(m, 6H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,15 (br, 2H) 1/млн. PXBT Rt: 5,6хвил.; (PXBT) чистота: 100%. MS: 447,3 (M⁺).

Приклади 359-362

Приклади 359-362 (табл. 3) приготавляють, як сполуку 356 у Прикладі 356.

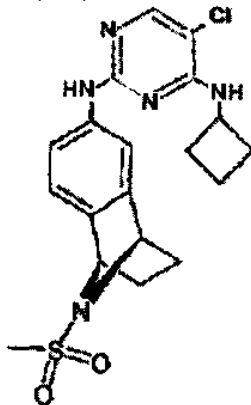
Приклади 363-417

Приклади 363-417 (табл. 4) приготавляють загальними способами, описаними нижче.

Розчин відповідного арилхлориду (0,2ммоль), відповідного аміну (0,3ммоль) і DIEA (0,4ммоль) у 1,4-діоксині (1мл) струшують при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують і отриманий залишок розчиняють у ДХЕ (2мл). Отриманий розчин обробляють полістиролбензальдегідною смолою (2екв.) і струшують протягом ночі. Суміш фільтрують і концентрують. Отриманий залишок розчиняють у ДМСО (1мл), фільтрують і концентрують, отримуючи відповідні продукти.

Приклад 418

5-хлор-N⁴-циклобутил(-N²-9-метансульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-піримідин-2,4-діамін, сіль трифлуороцтової кислоти (418)



418

2,4,5-трихлор-піримідин (0,5М у ДМСО), циклобутиламін (0,5М у ДМСО, 160мкл) і DIEA (чистий, 30мкл) вносять у 8-мілілітрову реакційну посудину, яку закривають і вміст струшують при 25°C протягом 22год. Реакційну суміш концентрують у Genevac, отримуючи 3,3-циклобутиламіно-2,5-дихлор-піримідин. Тверду речовину обробляють C76 (0,5М у ДМСО, 160мкл), концентрують у Genevac і отриманий залишок обробляють EtOAc (160мкл). Посудину закривають і вміст струшують при 75°C протягом 22,5год. Реакційну суміш концентрують у Genevac. Отриманий сирий продукт розчиняють у ДМСО і очищають PXBT, отримуючи 418 (11,9мг, 35%). APCI PX-мC: час утримання 3,00хвил. (Спосіб A), спостережена маса 419,99 [M+H].

Приклади 419-482

Приклади 419-482 (табл. 5) приготавляють, як це описано для 421 у Прикладі 421.

Приклади 483-490

Приклади 483-490 (табл. 6) приготавляють за загальною процедурою описаною нижче.

Сполуку C74 (1мл, 0,05М у NMP, 50ммоль), ацетидин-3-карбонову кислоту (300мкл, 0,5М у NMP, 150ммоль) і чистий DIEA вносять у 8-мілілітрову посудину і вміст струшують при 80°C протягом ночі. Суміш концентрують у Genevac і вміст посудини обробляють ДХЕ (3мл) і насиченим розчином NH₄Cl (2мл). Посудини обертають і центрифугують і верхній шар (2мл) видаляють. Додають насичений розчин NaHCO₃ (2мл), посудину обертають і центрифугують і частину об'ємом 2700мкл видаляють з суміш і переносять у чисту посудину, після чого концентрують, отримуючи сирий продукт. LC/MC (Спосіб F) продукт: Rt=1,96 с. Точна маса 447,1. Вміст посудини обробляють належним аміном (0,5 М у ДМФ, 200мкл), HBTU (0,25М у ДМФ, 400мкл) і чистим DIPEA (50мкл) і струшують при 25°C протягом ночі. Сирий продукт розчиняють у ДХЕ, промивають насиченим розчином NH₄Cl і насиченим розчином NaHCO₃ і концентрують. Отриманий залишок очищають PXBT, отримуючи відповідний продукт.

Винахід не обмежується описаними вище втіленнями. Припустимими є різні модифікації винаходу у додаток до описаних вище, які можуть бути реалізовані фахівцями, базуючись на наведеному вище описі і супроводжуваними малюнками. Такі модифікації входять в об'єм супроводжувачої Формули винаходу. Всі патенти, заявки, публікації, тести, література і ін. матеріал, цитовані тут, включені повністю у цей документ посиланням.

Таблиця 1. Приклади 24 - 28, 53 - 87 і 118-125.

Ех.	IUPAC Name	Реагенти	Спосіб приготування	Вихід, %	Аналізи
24	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоної кислоти метил-естер	C46 і метилхлорформат	23	81	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,5 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,7 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 4H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,7-1,58 (m, 2H), 1,19-1,1 (m, 2H); МС: 434,3 (МН ⁺); РХВТ Rt: 7,65 хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.
25	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоної кислоти ізопропіл-амід	C46 і ізопропілізоціанат	23	64	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,6 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,14 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 0,98 (d, J = 6,7 Гц, 6H); МС: 461,5 (МН ⁺); РХВТ Rt: 6,95 хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.
26	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он	C46 і етилізоціанат	23	51	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,0 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,6 (br, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,27-2,06 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,3 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 1,0 (m, 3H), 0,85 (m, 3H) 1/млн. МС: 446,5 (МН ⁺); РХВТ Rt: 7,3 хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.
27	(+/-)-циклобутил-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	C46 і циклобутилкарбоніл-хлорид	23	65	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,79 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,01 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,3 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,6 (br, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,26-1,84 (m, 12H), 1,7 (m, 2H), 1,26 (m, 2H) 1/млн. МС: 458,5 (МН ⁺); РХВТ Rt: 7,64 хвил.; (РХВТ) чистота: 100%.
28	(+/-)-2-хлор-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C46 і хлороцетовий ангідрид	23	85	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,6 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 2,25-2,1 (m, 5H), 1,98 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,29 (m, 2H) 1/млн. МС: 452,4 (МН ⁺); РХВТ Rt: 7,0 min; РХВТ чистота: 100%.
53	N ⁴ -метил-N ² -(1S,4R)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діаміндигідрохлорид	C57 і метиламін	52	99	РХВТ Rt = 4,04, РХВТ чистота = 100%. МС для C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₅ [M + H] = 336,1.
54	N ⁴ -біцикло[1,1,1]пент-1-іл-N ² -(1S,4R)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид	C57 і 1-амінобіцикло-1,1,1-пентангідрохлорид	52	68	РХВТ Rt = 5,61, РХВТ чистота = 100%. МС для C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₅ [M + H] = 388,3.
55	N ⁴ -метил-N ² -(1R,4S)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид	C68 і метиламін	52	99	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 1,61 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 5,28 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H) 1/млн. РХВТ Rt = 4,04, РХВТ чистота = 100%. МС для C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₅ [M + H] = 336,1.
56	N ⁴ -іл-N ² -(1R,4S)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид	C68 і етиламін	52	95	РХВТ Rt = 4,53, РХВТ чистота = 100%. МС для C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₅ [M + H] = 350,1.

57	N ⁴ -(2-метокси-етил)-N ² -(1R,4S)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид	C68 і 2-метоксиетиламін	52	98	PXBT Rt = 4,51, PXBT чистота = 100%. МС для C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₅ : [M + H] = 380,1
58	N4-циклопропіл-N2-(1S,4R)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін-дигідрохлорид	C57 і циклопропіламін	52	99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,70 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 6,01 (bs, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,95 (bs, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,27 (m, 1H), 9,44 (m, 1H), 10,65 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 4,62, (PXBT) чистота = 100%.
59	6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	40 і етил-ізоціанат	23	99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,90 (t, J = 7 Гц, 3H), 1,11 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,76 (t, J = 6 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,32 (q, J = 2 Гц, 8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,54 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,64, PXBT чистота = 100%.
60	6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід-гідрохлорид	58 і ізопропіл-ізоціанат	23	91	PXBT Rt = 6,44, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 447,3.
61	6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	51 і етил-ізоціанат	23	69	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,90 (t, J = 7 Гц, 3H), 1,11 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,76 (t, J = 6 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,32 (q, J = 2 Гц, 8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,54 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,64, (PXBT) чистота = 100%.
62	6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід-мезилат	52 і ізопропіл-ізоціанат	23	97	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 0,78 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,06 (m, 6H), 1,27 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,93 (bs, 1H), 3,29 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,17 (m, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,45, (PXBT) чистота = 100%.
63	6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід-гідрохлорид	51 і ізопропіл-ізоціанат	23	97	PXBT Rt = 6,45, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 461,4.
64	6-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбоновасід ізопропіл-амід-гідрохлорид	56 (140 мг, 0,331 ммоль) і ізопропіл-ізоціанат	23	99	PXBT Rt = 6,08, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₁ H ₂₅ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 435,3
65	6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід-гідрохлорид	57 і ізопропіл-ізоціанат	23	97	PXBT Rt = 6,98, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₇ F ₃ H ₆ Os: [M + H] = 465,4

66	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	58 і оцтовий ангідрид	23	72	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,65 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,82 (bs, 1H), 5,24 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,67 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,10, (PXBT) чистота = 100%.
67	2-хлор-1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	58 і хлороцтовий ангідрид	23	60	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 0,78 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,94 (bs, 1H), 4,16 (s, 2H), 5,51 (m, 2H), 7,4 (bs, 2H), 7,69 (bs, 1H), 8,16 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,50, (PXBT) чистота = 100%.
68	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2-диметил-пропан-1-он гідрохлорид	58 і піваловий ангідрид	23	39	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,71 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,06 (s, 9H), 1,16 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 5,49 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,08 (bs, 1H), 8,34 (bs, 1H), 10,53 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 7,26, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 446,3.
69	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он.	58 і ізобутил ангідрид	23	89	PXBT Rt = 6,73, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 432,6.
70	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-3-метил-бутан-1-он-гідрохлорид	58 і ізовалеровий ангідрид	23	91	PXBT Rt = 7,09, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 446,3.
71	1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	53 (120 мг, 0,35 ммоль) і оцтовий ангідрид	23	62	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,14 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,87 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 5,27 (m, 2H), 7,09 (bs, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 9,59 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 5,57, (PXBT) чистота = 100%.
72	1-[6-(4-(біцикло[1,1,1]пент-1-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон гідрохлорид	54 і оцтовий ангідрид	23	67	PXBT Rt = 6,73, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 430,3.
73	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон гідрохлорид	58 і метоксиоцтовий ангідрид	23	89	PXBT Rt = 6,06, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ : [M + H] = 434,3.
74	Циклобутил-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	58 і циклобутан-карбонівий ангідрид	23	89	PXBT Rt = 7,06, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₅ O: [M + H] = 444,3.
75	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-диметиламіно-етанон	51 і N,N-диметиламіно-ацетилхлорид-гідрохлорид	23	17	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,20 (4, 4H), 1,66 (m, 2H), 2,10 (m, 10H), 2,99 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,58 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 5,71, (PXBT) чистота = 100%.

76	(5-бромтіофен-2-іл)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	51i 5-бромтіофенкарбоніл-хлорид	23	17	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,27 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 4,56 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,60 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 8,63, (PXBT) чистота = 100%.
77	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	51i ацетилхлорид	23	56	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,82 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,22 (m, 4H), 4,59 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7-36 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,58 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,72, (PXBT) чистота = 100%.
78	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метоксиетанон-гідрохлорид	51i метоксиоцтовий ангідрид	23	97	PXBT Rt = 6,65, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₅ : [M + H] ⁺ = 448,3.
79	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	52 i оцтовий ангідрид	23	62	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,66 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,82 (bs, 1H), 5,23 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,67 (s, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,10, (PXBT) чистота = 100%.
80	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метоксиетанон-гідрохлорид	52 i метоксиоцтовий ангідрид	23	93	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,71 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 5,36 (m, 2H), 5,80 (bs, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,96 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,40 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 6,01, (PXBT) чистота = 100%.
81	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он гідрохлорид	52 i ізобутиловий ангідрид	23	94	PXBT Rt = 6,73, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₅ O: [M + H] ⁺ = 432,2
82	Циклопропіл-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон-гідрохлорид	52 i циклопропан-карбоний ангідрид	23	93	PXBT Rt = 6,64, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₅ J: [M + H] ⁺ = 430,2
83	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метоксиетанон-гідрохлорид	53 i метоксиоцтовий ангідрид	23	99	PXBT Rt = 5,99, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₀ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ : [M + H] ⁺ = 422,3
84	2-метокси-1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон-гідрохлорид	57 i метоксиоцтовий ангідрид	23	99	PXBT Rt = 5,99, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₅ O: [M + H] ⁺ = 422,3
85	2-метокси-1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	55 i метоксиоцтовий ангідрид	23	65	PXBT Rt = 5,47, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ : [M + H] ⁺ = 408,1
86	1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	55 (120 мг, 0,35 ммоль) i оцтовий ангідрид	23	70	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,24 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 5,27 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,59 (bs, 1H) 1/млн. PXBT Rt = 5,55, (PXBT) чистота = 100%

87	Циклопропіл-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон гідролорид	55 і циклопропан-карбоний ангідрид	23	48	PXBT Rt = 6,12, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₅ O [M + H] ⁺ = 404,2
118	1-[6-(4-ізопропіламіно-5-метил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2-хлор-5-метил-піримідин-4-іл)-ізопропіламін	117 (Операція 4)	45	PXBT (Спосіб B1) Rt = 10,7, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O: [M + H] ⁺ = 352
119	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-метил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2-хлор-5-метил-піримідин-4-іл)-циклопропіламін	117 (Операція 4)	20	точка плавл. 108-112°C МС для C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O: [M + H] ⁺ = 350
120	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-метил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2-хлор-5-метил-піримідин-4-іл)-циклобутиламін	117 (Операція 4)	45	PXBT (Спосіб B1) Rt = 11,0, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O [M + H] ⁺ = 365
121	1-[6-(4-етиламіно-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-етиламін	117 (Операція 4)	27	PXBT (Спосіб B1) Rt = 9,72, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O: [M + H] ⁺ = 352
122	1-[6-(4-ізопропіламіно-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-ізопропіламін	117 (Операція 4)	23	PXBT (Спосіб B1) Rt = 9,72, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O: [M + H] ⁺ = 352. PXBT (Спосіб B1) Rt = 10,7, (PXBT) чистота = 100%. МС для C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O: [M + H] ⁺ = 372
123	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-циклопропіламін	117 (Операція 4)	26	PXBT (Спосіб B1) Rt = 10,3, PXBT чистота = 100%. МС для C ₁₉ H ₂₀ ClN ₅ O: [M + H] ⁺ = 370
124	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-циклобутиламін	117 (Операція 4)	7	PXBT (Спосіб A1) Rt = 8,99, PXBT чистота = 100%. МС для C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O: [M + H] ⁺ = 384
125	1-[6-(4-метиламіно-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	C107 і [(2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-метиламін	117 (Операція 4)	25	PXBT (Спосіб B1) Rt = 4,18, PXBT чистота = 100%. МС для C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O: [M + H] ⁺ = 344

Таблиця 2. Приклади 130-355.

Приклад	Сполука	Спосіб пригот.	МС	РРХВТ R _t (хвил.)	Чистота (РХВТ), %	Спосіб РХВТ
130	(+/-)-1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2,2-трифлуоро-етанон	12	472,4	7,42	100	Е
131	(+/-)-1-[4-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2,2-трифлуоро-етанон	12	460,4	7,35	100	Е
132	1-[4-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	462,2			Ф
133	(+/-)-1-[4-(4-циклопропілметил-аміно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2,2-трифлуоро-етанон	12	486,4	7,73	100	Е
134	1-[4-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	436,19			Ф
135	2-метокси-1-[4-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-етанон	20	450,2			Ф
136	1-[4-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-метокси-етанон	20	450,2			Ф
137	2-метокси-1-[4-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-етанон	20	466,2			Ф
138	1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	448,19			Ф
139	1-[4-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	462,2			Ф

140	N-[2-[4-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	463,2			F
141	N-[2-оксо-2-[4-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-етил]-ацетамід	20	477,21			F
142	N-[2-[4-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1S,8R)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	477,21			F
143	(+/-)-N ⁴ -циклопропіл-N ² -(10-піридин-2-іл-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	14	453,19	6,57	100	E
144	(+/-)-1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2-дифлуор-етанон	11	454,16	6,76	100	E
145	(+/-)-1-[1-[4-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2-дифлуор-етанон	11	442,16	6,67	100	E
146	(+/-)-1-[4-(4-циклопропілметил-аміно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2,2-дифлуор-етанон	11	468,17	7,1	100	E
147	N-[2-[(1S,8R)-4-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	493,21			F
148	N-[2-[(1S,8R)-4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-оксо-етил]-ацетамід	20	475,2			F
149	N-[2-[4-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	463,2			F
150	N-[2-оксо-2-[4-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-етилацетамід	20	477,21			F
151	N-[2-[4-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	477,21			F
152	N-[2-[4-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	493,21			F
153	N-[2-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	475,2			F
154	N-[2-[4-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	20	489,21			F
155	(+/-)-N-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти етиламід	17	447,2	6,1	100	E
156	(+/-)-1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-аміно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]етанон	23	418,18	6,1	100	E
157	(+/-)-1-[1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-метокси-етанон	10	448,19	6	100	E
158	(+/-)-1-[4-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]етанон	23	432,19	6,8	100	E
159	(+/-)-1-[4-(4-[(1-гідрокси-циклобутилметил)-аміно]-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]етанон	23	462,2	6	100	E
160	1-[4-[4-(3-морфолін-4-іл-ацетидин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]етанон	23	503,23	5,6	100	E
161	(+/-)-1-[4-(4-гідрокси-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]етанон	23	379,13		100	F
162	(+/-)-1-[4-(4-метиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]етанон	23	392,16	5,5	100	E
163	(+/-)-1-[4-(4-метиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-карбонової кислоти ізопропіламід	17	435,2	6,1	100	E
164	1-[4-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	436,19			F
165	2-метокси-1-[4-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-етанон	20	450,2			F
166	1-[4-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	450,2			F
167	2-метокси-1-[4-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-етанон	20	466,2			F

168	1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-(1R,8S)трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2,4,6-трієн-10-іл]-2-метокси-етанон	20	448,19			F
169	(+/-)-1-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-2-метил-пропан-1-он	69	446,21	6,2	100	E
170	(+/-)-[4-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-піридин-3-іл-метанон	15	481,19	6,6	100	E
171	(+/-)-1-[4-(4-етіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-етанон	23	406,18	6,11	100	E
172	(+/-)-1-[4-(4-циклопропілметил-аміно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-10-іл]-етанон	23	432,19	6,55	100	E
173	(+/-)-N ⁴ -етил-N ² -(10-етил-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	19	392,2	5,48	100	E
174	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-N ² -(10-етил-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	19	418,21			F
175	(+/-)-N ⁴ -циклопропіл-N ² -(10-етил-10-аза-трицикло[6,3,1,0 ^{2,7}]додека-2(7),3,5-трієн-4-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	19	404,2	5,43	100	E
176	(+/-)-1-[6-(4-піперидин-1-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	432,2	7,48	100	E
177	(+/-)-1-[6-(4-циклогексил-аміно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	446,3	7,60	100	E
178	(+/-)-1-[6-(4-ізопропіламіно-аміно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	406,3	6,60	100	E
179	(+/-)-1-[6-(4-диметиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	392,3	6,30	100	E
180	(+/-)-1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	378,3	5,60	100	E'
181	(+/-)-1-[6-(4-морфолін-4-іл-етіламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	477,3	4,20	100	E
182	(V)-1-[6-(4-(3-морфолін)-4-іл-пропіламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	491,3	4,24	100	E
183	(+/-)-1-[6-(4-ацетидин-1-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	404,3	6,50	100	E
184	(+/-)-1-[6-(4-піролідин-1-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	417,4	6,90	100	E
185	(+/-)-1-[6-(4-морфолін-4-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	434,3	5,90	100	E
186	(+/-)-1-[6-(4-(4-метил-піперазин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	447,3	4,10	100	E
187	(+/-)-1-[6-(4-(3-(S)-гідрокси-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	434,3	5,10	100	E
188	(+/-)-1-[6-(4-(2-(R)-гідроксиметил-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	448,3	5,70	100	E
189	(+/-)-1-[6-(4-(2-(S)-гідроксиметил-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	448,3	5,70	100	E
190	(+/-)-1-[6-(4-(2-(R)-метоксиметил-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	462,3	6,90	100	E
191	(+/-)-1-[6-(4-(2-(S)-метоксиметил-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	462,3	6,90	100	E
192	(+/-)-1-[6-(4-(3-(S)-морфолін-4-іл-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	503,3	5,30	100	E
193	(+/-)-1-[6-(4-(3-піролідин-1-іл-ацетидин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	473,3	4,40	100	E
194	(+/-)-N ⁴ -[1-[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-ацетидин-3-іл]-ацетамід	95	461,3	4,84	100	E
195	(+/-)-1-[6-(4-(1-ацетил-ацетидин-3-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	461,3	4,70	100	E
196	(+/-)-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	406,5	6,40	100	E
197	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-(4-морфолін-4-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-амін	95	468,2	6,50	100	E
198	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-[4-(3-(S)-морфолін-4-іл-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл]-амін	93	539,3	5,97	100	E
199	(+/-)-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ ,N ⁴ -диметил-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	93	428,2	6,80	100	E
200	(+/-)-(4-ацетидин-1-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-амін	93	440,2	6,90	100	E

201	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-(4-піролідін-1-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-амін	93	454,2	7,30	100	E
202	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-(4-піперидин-1-іл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-амін	93	468,2	7,80	100	E
203	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл]-амін	93	483,2	4,60	100	E
204	(+/-)-1-[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-піролідин-3-(S)-ол	93	470,2	5,70	100	E
205	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-(4-(2-(R)-метоксиметил-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-амін	93	498,2	7,40	100	E
206	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-[4-(2-(S)-метоксиметил-піролідин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл]-амін	93	498,2	7,40	100	E
207	(+/-)-N ⁴ -циклогексил-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	95	482,2	7,80	100	E
208	(+/-)-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -(3-морфолін-4-іл-пропіл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	93	527,3	4,80	100	E
209	(+/-)-N ⁴ -ізопропіл-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	95	442,2	7,00	100	E
210	(+/-)-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -метил-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	93	414,2	6,10	100	E
211	(+/-)-[1-[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-піролідин-2-(R)-іл]-метанол	93	484,2	6,20	100	E
212	(+/-)-[1-[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-піролідин-2-(S)-іл]-метанол	93	484,2	6,20	100	E
213	(+/-)-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-(4-(3-(S)-метоксиметил-морфолін-4-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)-амін	93	512,2	6,60	100	E
214	(+/-)-N-[1-[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-ацетидин-3-іл]-ацетамід	93	497,2	5,30	100	E
215	(+/-)-1-[3-£2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-ацетидин-1-іл]-етанон	93	497,2	5,14	100	E
216	N-[2-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	45	461,1	5,33	100	E
217	N-[2-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	45	463,2	5,64	100	E
218	N-[2-оксо-2-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етил]-ацетамід	45	463,2	5,59	100	E
219	N-[2-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил]-ацетамід	45	479,2	4,97	100	E
220	1-(6-[4-((1-ізопропіл-1H-піразол-4-ілметил)-метил)-аміно]-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,4-диметил-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	500,4	8,26	100	E
221	1-(1,4-диметил-6-[4-(метил-(2-фенокси-етил)-аміно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	498,4	9,43	100	E
222	4-[1-[2-(9-ацетил-1,4-диметил-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-ацетидин-3-ілокси]-бензонітрил	95	565,3	8,88	100	E
223	N-[1-[2-(9-ацетил-1,4-диметил-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-піролідин-3-іл]-N-етил-ацетамід	95	503,3	7,14	100	E
224	3-[2-(9-ацетил-1,4-диметил-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-циклопентанкарбонової кислоти циклопропіл амід	95	515,3	7,19	100	E
225	3-[2-(9-ацетил-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-циклогексанкарбонової кислоти циклопропіламід	95	529,3	7,30	100	E
226	1-[2-(9-ацетил-(1R,4S)-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-піперидин-3-карбонової кислоти ізопропіл-амід	95	517,3	7,56	100	E
227	1-[2-(9-ацетил-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іл]-піперидин-3-карбонової кислоти циклопропіламід	95	515,3	7,20	100	E
228	2-[2-(9-ацетил-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-циклогексанкарбонової кислоти ізопропіл-амід	95	531,3	8,25	100	E

229	2-[2-(9-ацетил-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-циклогексанкарбонової кислоти циклопропіламід	95	529,3	7,68	100	E
230	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-феніл-метанон	28	480,5	7,80	100	E
231	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2-диметил-пропан-1-он	28	460,6	7,80	100	E
232	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-3-метил-бутан-1-он	28	460,5	7,60	100	E
233	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-бутан-1-он	28	446,5	7,40	100	E
234	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-феніл-етанон	28	494,5	7,70	100	E
235	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-піридин-4-іл-метанон	28	481,5	6,80	100	E
236	1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	28	406,5	6,45	100	E
237	1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	28	406,5	6,53	100	E
238	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	28	418,5	6,70	100	E
239	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	28	392,5	6,00	100	E
240	1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-6-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	28	422,5	5,61	100	E
241	1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он	28	450,5	6,33	100	E
242	2-метил-1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-пропан-1-он	28	406,5	6,24	100	E
243	2-метил-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-пропан-1-он	28	434,5	7,08	100	E
244	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он	28	420,5	6,70	100	E
245	1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он	28	434,5	7,20	100	E
246	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метил-пропан-1-он	28	446,5	7,30	100	E
247	(+/-)-циклобутил-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	28	458,5	7,63	100	E
248	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклопропіл-метанон	28	444,5	7,20	100	E
249	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон	29	448,5	6,61	100	E
250	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклогексил-метанон	29	486,5	8,18	100	E
251	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-циклопентил-етанон	29	486,5	8,23	100	E
252	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклопентил-метанон	29	472,5	7,90	100	E
253	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-пропан-1-он	29	432,5	7,00	100	E
254	2-метокси-1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	29	408,5	5,52	100	E
255	2-метокси-1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	29	452,5	5,60	100	E
256	2-метокси-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	29	436,5	6,36	100	E
257	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон	29	422,5	5,90	100	E
258	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон	29	448,5	6,60	100	E
259	Циклопропіл-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	29	404,5	6,15	100	E
260	Циклопропіл-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	29	448,5	6,20	100	E
261	Циклопропіл-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	29	432,5	7,00	100	E
262	Циклопропіл-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	29	418,5	6,60	100	E
263	[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклопропіл-метанон	29	444,5	7,21	100	E
264	Циклопропіл-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	29	432,5	7,06	100	E

265	1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метокси-етанон	29	436,5	6,48	100	E
266	[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-циклопропіл-метанон	29	444,4	7,22	100	E
267	Циклопропіл-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	29	448,4	6,26	100	E
268	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	25	447,5	6,60	100	E
269	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	461,5	6,95	100	E
270	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти циклопентиламід	25	467,5	7,42	100	E
271	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти трет-бутил-амід	25	475,5	7,55	100	E
272	6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	421,5	5,95	100	E
273	6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	435,5	6,35	100	E
274	6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	461,5	6,95	100	E
275	6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	449,4	6,73	100	E
276	6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	449,3	6,80	100	E
277	6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти ізопропіл-амід	25	465,4	6,06	100	E
278	6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	25	407,5	5,60	100	E
279	6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	25	451,5	5,70	100	E
280	6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	25	435,5	6,37	100	E
281	6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	25	447,5	6,62	100	E
282	6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)]-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	25	435,5	6,47	100	E
283	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-піролідин-1-іл-метанон	26	473,5			E
284	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти диметиламід	26	447,5	7,14	100	E
285	(+/-)-ацетидин-1-іл-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-метанон	26	459,5	7,07	100	E
286	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метиламід	26	433,5	6,30	100	E
287	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон	26	516,5	6,03	100	E
288	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-морфолін-4-іл-метанон	26	489,5	6,92	100	E
289	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти діетиламід	26	475,5	7,90	100	E
290	(+/-)-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-тіоморфолін-4-іл-метанон	26	505,5	7,70	100	E
291	(+/-)-6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти циклобутиламід	26	473,5	7,13	100	E

292	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-морфолін-4-іл-етанон	31	503,2	6,30	100	E
293	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанон	31	447,5			
294	(+/-)-2-ацетидин-1-іл-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	31	473,5	5,66	100	E
295	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-піролідин-1-іл-етанон	31	487,5	6,00	100	E
296	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон	31	530,6	5,50	100	E
297	(+/-)-2-трет-бутиламін-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	31	489,5	6,20	100	E
298	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-ізопропіламіно-етанон	31	475,5	5,80	100	E
299	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-етиламіно-етанон	31	461,5	5,60	100	E
300	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-(1,1-діоксо-6-тіоморфолін-4-іл)-етанон	31	551,5	6,20	100	E
301	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-тіоморфолін-4-іл-етанон	31	519,5	7,10	100	E
302	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-діетиламіно-етанон	31	489,5	6,00	100	E
303	(1R,4S)-1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанон	31	447,5	5,45	100	E
304	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2-дифлуор-етанон	11	428,14			F
305	2,2-дифлуор-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	11	442,16			F
306	2,2-дифлуор-1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	11	442,16			F
307	2,2-дифлуор-1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	11	458,15			F
308	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2-дифлуор-етанон	11	440,14			F
309	1-[6-(4-циклобутиламін-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2-дифлуор-етанон	11	454,16			F
310	2-флуор-1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	410,15			F
311	1-[6-(4-аміно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	364,4	5	100	E
312	1-[6-{4-[(1-гідрокси-(циклобутилметил)-аміно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	448,4	5,2	100	E/F
313	1-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	378,15	4,5	100	E
314	1-[6-{4-[(1-гідрокси-циклопентилметил)-аміно]-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	462,2	5,4	100	E/F
315	1-[6-(4-піролідин-1-іл-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	418,18	5,42	100	E
316	1-[6-(4-циклопентилокси-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	99	433,18	7,6	100	E
317	2,2-дифлуор-1-[6-(4-[(S)-1-(тетрагідро-фуран-2-іл)метил]-аміно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	11	484,17			F
318	2,2-дифлуор-1-[6-(4-[(R)-1-(тетрагідро-фуран-2-іл)метил]-аміно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	11	484,17			F
319	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2,2-трифлуор-етанон	12	446,13			F
320	2,2,2-трифлуор-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	12	460,15			F
321	2,2,2-трифлуор-1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,1,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	12	460,15			F
322	2,2,2-трифлуор-1-[6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1(S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	12	476,14			F

323	1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2,2-трифлуор-етанон	12	458,13			F
324	1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2,2,2-трифлуор-етанон	12	472,15			F
325	2-флуор-1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл аміно)-(1R,4S)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	440,16			F
326	1-[6-(4-(1,3-дигідро-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	467,17	6,14	100	E
327	2-флуор-1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	410,15			F
328	N-(2-[6-(4-(1,3-дигідро-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-ацетамід	95	524,19	5,34	100	E
329	1-[6-(4-фенілсульфаніл-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	100	457,3	8,15	100	E
330	3-[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-S-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-ацетидине-1-карбонової кислоти етиламід	97	490,3	5,6	100	E
331	1-(6-[4-(циклопентилметил-аміно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-етанон	95	446,3	7,4	100	E
332	1-[6-[4-(циклопропілметилметил-аміно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	418,3	6,4	100	E
333	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	392,4	5,96	100	E
334	1-[6-(4-(3-морфолін-4-іл-ацетидин-1-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іл)аміно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	18	489,3	5,4	100	E
335	1-[6-(4-{(S)-1-(тетрагідро-фуран-2-іл)метил}-аміно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	95	448,3	5-92	100	E
336	2-флуоро-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	424,17			F
337	2-флуоро-1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	424,17			F
338	2-флуор-1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	440,16			F
339	2-флуор-1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	422,15			F
340	2-флуоро-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	436,17			F
341	(+/-)-N ⁴ -циклопропіл-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	93	440,0			
342	(+/-)-1-[6-(4-циклопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	404,2			
343	(+/-)-N ⁴ -циклопентил-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	93	468,0			
344	(+/-)-1-[6-(4-циклопентиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	23	432,2			
345	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-2-диметиламіно-етанон	23	461,3			
346	(+/-)-оцтова кислота-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил-естер	23	476,3			
347	(+/-)-оцтова кислота-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-(1,1-диметил-оксо-етил-естер	23	504,5			
348	N-(2-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-ацетамід	45	449,1	5,21	100	E
349	N-(2-[6-(4-метиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-ацетамід	45	435,0	4,84	100	E
350	(+/-)-N-(2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил)-ацетамід	45	475,5	5,81	100	E
351	(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-оксо-етил-карбамової кислоти трет-бутил-естер	45	533,5/4 33,5	7,40	100	E
352	1-[6-(4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл)-2-метиламіно-етанон	41	451,0	4,67	100	E
353	1-[6-(4-етиламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанон	41	421,0	4,94	100	E
354	1-[6-(4-ізопропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-2-метиламіно-етанон	41	435,0	5,30	100	E
355	2-метиламіно-1-[6-(4-пропіламіно-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-(1S,4R)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	41	435,0	5,28	100	E

Таблиця 3. Приклади 359-362.

Приклад	Сполука	Спосіб приго-	МС	РХВТ R _t (хвил.)	Чистота (РХВТ),%	Спосіб РХВТ
359	(+/-)-1-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-3,3-	359	474,4	7,02	100	Е
360	(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-1-	359	494,3	7,30	100	Е
361	(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-N,N-	359	461,4	5,77	100	Е
362	(+/-)-2-[6-(4-циклобутиламіно-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-ацетамід	359	433,3	5,27	100	Е

Таблиця 4. Приклади 363-417.

Приклад	Сполука	МС	Чистота (РХВТ), %	Чистота (ELSD), %	R _t хвил.)	Спосіб РХВТ
363	(+/-)-N-(3-[(2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно)-метил]-6-метил-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	562,46	89	95	2,58	G
364	(+/-)-N ² -(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -(2-метокси-етил)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	518,38	86	100	2,43	G
365	(+/-)-N-(3-[(2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно)-метил]-6-метил-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	547,43	80	92	2,52	G
366	(+/-)-N ⁴ -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ² -(2-метокси-етил)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	548,43	94	93	2,49	G
367	(+/-)-N-(3-[(2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно)-метил]-6-метил-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	561,49	85	94	2,70	G
368	(+/-)-1-[6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	561,49	83	90	2,73	G
369	(+/-)-6-[4-[(2-(метансульфоніл-метил-аміно)-6-метил-піридин-3-ілметил)-аміно]-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	408,49	89	94	2,28	G
370	(+/-)-6-[4-(2-метокси-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	448,46	95	100	2,34	G
371	(+/-)-N ² -(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -(3-метансульфоніл-бензил)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	422,47	83	96	2,41	G
372	(+/-)-N-[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-циклогексанол	461,47	95	98	2,12	G
373	(+/-)-4-[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-циклогексанол	449,33	96	95	2,26	G
374	(+/-)-1-[6-[4-(3-метансульфоніл-бензиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	456,38	84	97	2,22	G
375	(+/-)-1-[6-[4-(4-гідрокси-циклогексиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	416,46	82	98	2,46	G
376	(+/-)-6-[4-(4-гідрокси-циклогексиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	568,35	95	100	2,92	G
377	(+/-)-6-[4-(3-метансульфоніл-бензиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	597,38	94	92	3,06	G
378	(+/-)-6-[4-(4-гідрокси-циклогексиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	598,37	100	100	2,99	G
379	(+/-)-N ² -(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -(2-метокси-1-метил-етил)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	611,44	81	100	3,28	G

380	(+/-)-N-(3-{[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-феніл)-N-метил-метансульфонамід	599,37	100	100	3,04	G
381	(+/-)-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -(2-метокси-1-метил-етил)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	615,40	89	100	3,16	G
382	(+/-)-N-(3-{[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-феніл)-N-метил-метансульфонамід	458,36	100	100	2,80	G
383	(+/-)-1-{6-[4-(2-метокси-1-метил-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	498,36	96	97	2,72	G
384	(+/-)-6-(4-{3-(метансульфоніл-метил-аміно)-бензиламіно}-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	472,35	100	100	2,98	G
385	(+/-)-6-[4-(2-метокси-1-метил-етиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	499,40	71	74	2,68	G
386	(+/-)-N-(3-{[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	506,33	100	100	2,66	G
387	(+/-)-N ⁴ -(1-етил-піролідин-2-ілметил)-N ² -(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	466,34	100	100	3,10	G
388	(+/-)-N-{3-[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	576,44	100	100	2,86	G
389	(+/-)-N ⁴ -(1-етил-піролідин-2-ілметил)-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	532,39	91	97	2,70	G
390	(+/-)-N-(3-{[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іл]аміно]-метил}-піридин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	561,42	94	97	2,83	G
391	(+/-)-1-(6-[4-{(1-етил-піролідин-2-ілметил)-аміно}-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	562,41	92	100	2,74	G
392	(+/-)-6-(4-{[2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піридин-3-ілметил]-аміно}-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	575,20	100	100	2,99	G
393	(+/-)-6-(4-{[2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піридин-3-ілметил]-аміно}-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	563,40	95	97	2,78	G
394	(+/-)-N-{2-[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-3-метил}-феніл)-N-метил-метансульфонамід	422,40	97	100	2,58	G
395	(+/-)-N-(2-{[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-5-метил-феніл)-N-метил-метансульфонамід	449,39	96	95	2,42	G
396	(+/-)-6-(4-{2-(метансульфоніл-метил-аміно)-4-метил-бензиламіно}-6-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	470,37	100	100	2,46	G
397	(+/-)-N-(2-{[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-3-метил-феніл)-N-метил-метансульфонамід	590,12	73	84	2,90	G
398	(+/-)-2-{[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іл]-метил-аміно}-N,N-диметил-ацетамід	591,44	79	79	2,79	G
399	(+/-)-N-(2-{[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-3-метил-феніл)-N-метил-метансульфонамід	604,51	85	90	3,07	G
400	(+/-)-N-(2-{[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-3-метил-феніл)-N-метил-метансульфонамід	592,43	92	97	2,88	G
401	(+/-)-6-[4-(2-(метансульфоніл-метил-аміно)-6-метил-бензиламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	465,42	42	42	2,67	G
402	(+/-)-N-(3-{[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піразин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	478,44	29	31	2,49	G
403	(+/-)-N ² -(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-N ⁴ -(2-метансульфоніл-етил)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	492,43	44	36	2,54	G
404	(+/-)-N-(3-{[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил}-піразин-2-іл)-N-метил-метансульфонамід	499,40	47	36	2,53	G
405	(+/-)-N ⁴ -(2-метансульфоніл-етил)-N ² -(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорметил-піримідин-2,4-діамін	459,42	80	84	2,94	G

406	(+/-)-N-(3-{[2-(9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорметил-піримідин-4-іламіно]-метил-піразин-2-іл}-N-метил-метансульфонамід	592,43	88	100	3,22	G
407	(+/-)-1-[6-[4-(2-метансульфоніл-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-іл]-етанон	548,38	97	100	3,04	G
408	(+/-)-6-[4-{[3-(метансульфоніл-метил-аміно)-піразин-2-ілметил]-аміно}-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	577,44	90	* 100	3,17	G
409	(+/-)-6-[4-{[3-(метансульфоніл-метил-аміно)-піразин-2-ілметил]-аміно}-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	591,44	88	100	3,33	G
410	(+/-)-6-[4-(2-метансульфоніл-етиламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	591,44	87	100	3,39	G
411	(+/-)-N-(3-{[2-(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-4-флуор-феніл)-N-метил-метансульфонамід	579,15	100	100	3,12	G
412	(+/-)-N ⁴ -біцикло[1,1,1]пент-1-іл-N ² -(9-етил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	595,40	96	100	3,25	G
413	(+/-)-N-(4-флуоро-3-{[2-(9-метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-4-іламіно]-метил}-феніл)-N-метил-метансульфонамід	438,40	100	100	2,95	G
414	(+/-)-N ⁴ -біцикло[1,1,1]пент-1-іл-N ² -метансульфоніл-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл)-5-трифлуорометил-піримідин-2,4-діамін	478,42	96	98	2,84	G
415	(+/-)-6-[4-[2-флуоро-5-(метансульфоніл-метил-аміно)-бензиламіно]-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти етиламід	465,41	96	100	2,73	G
416	(+/-)-6-[4-[2-флуоро-5-(метансульфоніл-метил-аміно)-бензиламіно]-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	486,33	100	100	2,80	G
417	(+/-)-6-[4-(біцикло[1,1,1]пент-1-іламіно)-5-трифлуорометил-піримідин-2-іламіно)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-9-карбонової кислоти метил-естер	446,41	100	100	3,25	G

Таблиця 5. Приклади 419-482.

Приклад	Назва IUPAC	МС	R _t (хвил.)	Спосіб РХВТ
419	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-6,7-диметокси-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]хіназолін-2,4-діамін	496,06	2,86	A
420	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]хіназолін-2,4-діамін	436,00	2,97	A
421	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-6,7-дифлуоро-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]хіназолін-2,4-діамін	472,03	3,28	A
422	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-7,8-диметокси-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]хіназолін-2,4-діамін	496,04	2,95	A
423	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-5-метіл-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]піримідин-2,4-діамін	400,03	2,73	A
424	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-6,7-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2,4-діамін	444,12	2,87	A
425	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-5,6-диметил-N ² -нафталін-6-ілпіримідин-2,4-діамін	413,95	2,88	A
426	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідин-2,4-діамін	425,98	2,89	A
427	(+/-)-N-циклобутил-N-[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін-2,4-діамін	440,04	3,13	A
428	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-5-етил-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]піримідин-2,4-діамін	414,00	2,92	A
429	(+/-)-5-хлор-N ⁴ -циклобутил-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]піримідин-2,4-діамін	419,99	3,00	A
430	(+/-)-N ⁴ -циклобутил-N ² -[9-(метилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]піримідин-2,4-діамін	386,02	2,56	A
431	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопропіл-6-флуорпіримідин-2,4-діамін	354,21	1,84	B
432	(+/-)-N-[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопропіл-5-метилпіримідин-2,4-діамін	350,27	1,96	B
433	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопропіл-5-етилпіримідин-2,4-діамін	364,22	2,14	B
434	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклобутилпіримідин-2,4-діамін	350,22	2,06	B
435	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклобутил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	368,23	2,04	B

436	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклобутил-5-метилпіримідин-2,4-діамін	364,22	2,17	B
437	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклобутил-5-етилпіримідин-2,4-діамін	378,27	2,35	B
438	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопентилпіримідин-2,4-діамін	364,24	2,23	B
439	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопентил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	382,24	2,19	B
440	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопентил-5-метилпіримідин-2,4-діамін	378,25	2,35	B
441	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклопентил-5-етилпіримідин-2,4-діамін	392,3	2,54	B
442	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -ізопропілпіримідин-2,4-діамін	338,24	1,96	B
443	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -ізопропіл-піримідин-2,4-діамін	356,24	1,93	B
444	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -ізопропіл-5-метил-піримідин-2,4-діамін	352,25	2,08	B
445	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-етил-N ⁴ -ізопропілпіримідин-2,4-діамін	366,26	2,25	B
446	(+/-)-транс-4-[(2-{[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно}-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанол	412,25	1,58	B
447	(+/-)-транс-4-[(2-{[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно}-5-метилпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанол	408,29	1,70	B
448	(+/-)-транс-4-[(2-{[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно}-5-етилпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанол	422,29	1,86	B
449	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -(циклопропілметил)піримідин-2,4-діамін	350,23	2,04	B
450	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -(циклопропілметил)-5-метилпіримідин-2,4-діамін	364,23	2,14	B
451	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -циклобутил-піримідин-2,4-діамін	384,15	2,17	B
452	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -циклопентилпіримідин-2,4-діамін	398,22	2,36	B
453	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -ізопропілпіримідин-2,4-діамін	372,18	2,07	B
454	(+/-)-транс-4-[(2-{[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно}-5-хлорпіримідин-4-іл)аміно]циклогексанол	428,22	1,70	B
455	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -(циклопропілметил)піримідин-2,4-діамін	384,22	2,14	B
456	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -[3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)пропіл]-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	450,28	2,91	C
457	(+/-)-[1-{(2-{[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно}-5-флуоро-піримідин-4-іл)аміно]циклопентил}метанол	412,24	2,77	C
458	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -[2-(5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]піримідин-2,4-діамін	423,25	2,07	C
459	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -(2-метокси-1-метилетил)піримідин-2,4-діамін	386,25	2,79	C
460	(+/-)-9-ацетил-N-[5-флуор-4-[(2S)-2-метоксиметил]піролідин-1-іл]піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	412,24	3,28	C
461	(+/-)-9-ацетил-N-[4-{(3aS,6aR)-1,1-діоксигексагідро-5H-піроло[3,4-d]ізотіазол-5-іл]-5-флуорпіримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	459,19	2,50	C
462	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -[(1S)-2-метокси-1-метилетил]піримідин-2,4-діамін	386,25	2,80	C
463	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -(3-[метил(феніл)аміно]пропіл)піримідин-2,4-діамін	461,28	3,64	C
464	(+/-)-9-ацетил-N-[5-флуоро-4-[3-(метилсульфоніл)піролідин-1-іл]піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	446,18	2,55	C
465	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -циклогексил-N4-[2-(диметиламіно)етил]-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	467,33	3,65	C
466	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -(1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентил-піримідин-2,4-діамін	426,25	3,37	C
467	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -біцикло[1,1,1]пент-1-іл-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	380,2	3,20	C
468	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-флуор-N ⁴ -[1-(2,2,2-трифлуоретил)піперидин-4-іл]піримідин-2,4-діамін	479,24	3,32	C
469	(+/-)-(3S)-1-(2-{[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно}-5-флуорпіримідин-4-іл)піперидин-3-карбоксамід	425,23	2,45	C
470	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлоро-N ⁴ -(3-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)пропіл)піримідин-2,4-діамін	466,24	3,12	C
471	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -[(3R)-1-бензилпіролідин-3-іл]-5-хлорпіримідин-2,4-діамін	469,24	3,58	C

472	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл]етил-піримідин-2,4-діамін	439,21	2,27	С
473	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -(2-метокси-1-метилетил) піримідин-2,4-діамін	402,19	3,12	С
474	(+/-)-9-ацетил-N-[5-хлор-4-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	428,22	3,52	С
475	(+/-)-9-ацетил-N-[5-хлор-4-[(3aS,6aR)-1,1-діоксидогексагідро-5Н-піроло[3,4-d]ізотіазол-5-іл]піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-6-амін	475,16	2,70	С
476	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -[(1S)-2-метокси-1-метилетил]піримідин-2,4-діамін	402,18	3,11	С
477	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -[3-метилфеніл]амінопропілпіримідин-2,4-діамін	477,25	3,86	С
478	(+/-)-9-ацетил-N-[5-хлор-4-[3-(метилсульфоніл)піролідин-1-іл]піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	462,17	2,76	С
479	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -[(1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентил]піримідин-2,4-діамін	442,23	3,76	С
480	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-N ⁴ -біцикло[1,1,1]пент-1-іл-5-хлорпіримідин-2,4-діамін	396,19	3,45	С
481	(+/-)-N ² -[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]-5-хлор-N ⁴ -[1-(2,2,2-трифлуороетил)піперидин-4-іл]піримідин-2,4-діамін	495,22	3,58	С
482	(+/-)-(3S)-1-(2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-хлорпіримідин-4-іл)піперидин-3-карбоксамід	441,21	2,67	С

Таблиця 6. Приклади 483-490.

Приклад	Назва IUPAC	МС	R _t (хвил.)	Спосіб РХВТ
483	(+/-)-9-ацетил-N-[4-(3-[[2S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]карбоніл]ацетидин-1-іл)-5-(трифлуорометил)піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	544,241	2,00	D
484	(+/-)-1-[2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-(трифлуорометил)піримідин-4-іл]-N-[(1S)-2-метокси-1-метилетил]ацетидин-3-карбоксамід	518,225	1,67	D
485	(+/-)-1-[2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-(трифлуорометил)піримідин-4-іл]-N-(2-метоксиетил)ацетидин-3-карбоксамід	504,21	1,74	D
486	(+/-)-1-[2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-(трифлуорометил)піримідин-4-іл]-N-циклобутилацетидин-3-карбоксамід	500,215	1,99	D
487	(+/-)-1-[2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-(трифлуорометил)піримідин-4-іл]-N-циклопропілацетидин-3-карбоксамід	486,199	1,82	D
488	(+/-)-9-ацетил-N-[4-(3-(морфолін-4-ілкарбоніл)ацетидин-1-іл)-5-(трифлуорометил)піримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-амін	516,21	2,19	D
489	(+/-)-1-[2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-(трифлуорометил)піримідин-4-іл]-N,N-диметилацетидин-3-карбоксамід	474,199	1,79	D
490	(+/-)-1-[2-[[9-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-епіазано-нафталін-6-іл]аміно]-5-(трифлуорометил)піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)ацетидин-3-карбоксамід	500,215	1,97	D

В описі до патенту на винахід графічні зображення подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

Підписне

Тираж 26 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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