



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88638

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

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

(54) БЕТА-КАРБОЛІНИ, КОРИСНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

1

2

(21) а200611756

(22) 08.04.2005

(24) 10.11.2009

(86) PCT/US2005/013812, 08.04.2005

(31) 60/560,892

(32) 09.04.2004

(33) US

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

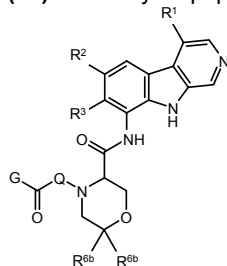
(72) ХЕППЕРЛЕ МІХЕЛЬ Е., US, ЛІУ ДЖУЛІ
ФІЛДС, US, СУСІ ФРАНСУА, US, ПРАКАШ РАМАН,
US, ЛІТТЛ ДЖЕРЕМІ Д., US, ФЛЕМІНГ ПОЛ Е., US,
РЕЙНОЛДС ДОМІНІК, US, ХАРРИМАН ДЖЕРАЛДІН
С.Б., US

(73) МІЛЛЕННІУМ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 01/68648

WO 2004/092167

(57) 1. Сполука формули III-A-aa:



III-A-aa

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій

Q являє собою -CH₂- або -CH(R⁹)-;G являє собою -NR⁴R⁵ або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R¹⁰;R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₂алкіл, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;R² являє собою водень, гало, C₁₋₄аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;R³ являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;R⁴ являє собою водень або необов'язково заміщену C₁₋₆аліфатичну групу;R⁵ являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, необов'язково надалі заміщеної C₁₋₆аліфатичної групи, -CF₃, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C₁₋₆аліфатичної групи;кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної C₁₋₄аліфатичної групи або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичної групи, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;кожний R⁸ являє собою незалежно необов'язково заміщену C₁₋₄аліфатичну групу;кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичної групи, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;R⁹ являє собою C₁₋₃аліфатичну групу;кожний R¹⁰ незалежно вибирають з =O, R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹ або два випадки R¹⁰, взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;кожний R¹¹ незалежно вибирають з -CF₃, гало, -OR^{7a}, -CN, -SR^{8a}, -S(O)₂R^{8a}, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})₂, -N(R^{7a})C(O)R^{7a}, -N(R^{7a})CO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂, -NR^{7a}SO₂R^{7a}, -N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})₂ або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з

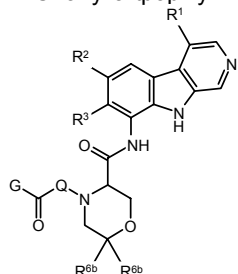
(13) C2

(11) 88638

(19) UA

C₁₋₆ аліфатичної групи, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;
 Т являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг; і
 V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

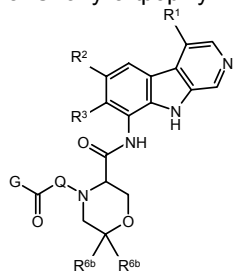
2. Сполука формули III-A-aa



III-A-aa

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій
 Q являє собою -CH₂- або -CH(R⁹)-;
 G являє собою -NR⁴R⁵ або 3-7-членне гетероциклільне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R¹⁰;
 R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₂алкіл, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;
 R² являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;
 R³ являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;
 R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу;
 R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, яка необов'язково заміщена гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂; кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C₁₋₆аліфатичної групи;
 кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичної групи або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;
 R⁸ являє собою C₁₋₄аліфатичну групу;
 R⁹ являє собою C₁₋₃аліфатичну групу;
 кожний R¹⁰ незалежно вибирають з =O, R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹;
 кожний R¹¹ незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичної групи, -CF₃, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;
 T являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг; і
 V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

3. Сполука формули III-A-aa



III-A-aa

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій
 Q являє собою -CH₂- або -CH(R⁹)-;

G являє собою -NR⁴R⁵ або 3-7-членне гетероциклільне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R¹⁰;
 R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₂алкіл, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;
 R² являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;
 R³ являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;
 R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу;
 R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂; кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C₁₋₆аліфатичної групи;
 кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичної групи або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;
 R⁸ являє собою C₁₋₄аліфатичну групу;
 R⁹ являє собою C₁₋₃аліфатичну групу;
 кожний R¹⁰ незалежно вибирають з R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹;
 кожний R¹¹ незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичної групи, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;
 T являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг; і
 V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

4. Сполука за будь-яким з пп.1, 2 або 3, в якій гетероциклільне кільце, представлене G, являє собою азотовмісне гетероциклільне кільце.

5. Сполука за будь-яким з пп.1, 2 або 3, в якій гетероциклільне кільце, представлене G, являє собою азотовмісне N-зв'язане гетероциклільне кільце.

6. Сполука за п.1, в якій

Q являє собою -CH₂-;

G являє собою -NR⁴R⁵ або 3-10-членне моноциклічне або біциклічне гетероциклільне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₂алкіл, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₄аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу;

R⁵ являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, необов'язково надалі заміщеної C₁₋₆аліфатичної групи, -CF₃, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸,

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;
кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C_{1-3} аліфатичної групи;
кожний R^7 незалежно вибирають з водню або не-
обов'язково заміщеної C_{1-4} аліфатичної групи або
два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з
азотом для того, щоб утворити необов'язково за-
міщене 3-6-членне гетероарильне або гетероцик-
лільне кільце;
кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або
необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з
 C_{1-4} аліфатичної групи, арилу, гетероарила, гете-
роциклілу або карбоциклілу, або два R^{7a} на одна-
ковому атомі азоту взяті разом з азотом для того,
щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне
гетероарильне або гетероциклільне кільце;
кожний R^8 являє собою незалежно необов'язково
заміщену C_{1-4} аліфатичну групу;
кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково
заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичної
групи, арилу, гетероарила, гетероциклілу або кар-
боциклілу;
кожний R^{10} незалежно вибирають з $=\text{O}$, R^{11} , T-R^{11}
або V-T-R^{11} або два випадки R^{10} , взяті разом з
атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють не-
обов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне
3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклі-
льне або карбоциклільне кільце;
кожний R^{11} незалежно вибирають з $-\text{CF}_3$, гало,
 $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{8a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{7a}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^{7a}$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ або
необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з
 C_{1-6} аліфатичної групи, арилу, гетероарила, гете-
роциклілу або карбоциклілу;
Т являє собою нерозгалужений або розгалужений
 C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і
V являє собою $-\text{O}$ -, $-\text{N}(\text{R}^7)$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(\text{O})$ -, $-\text{S}(\text{O})_2$ -,
 $-\text{C}(\text{O})$ - або $-\text{CO}_2$ -.
7. Сполука за П.3, в якій:
Q являє собою $-\text{CH}_2$ -;
G являє собою $-\text{NR}^4\text{R}^5$ або 5-6-членне гетероцик-
лільне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R^{10} ;
 R^1 являє собою водень, гало, C_{1-2} алкіл, аміно або
(C_{1-2} алкіл) $_{1-2}$ аміно;
 R^2 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичну гру-
пу, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;
 R^3 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичну гру-
пу, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;
 R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичну групу;
 R^5 являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язко-
во заміщену гало, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$ або $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;
кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або
 C_{1-3} аліфатичної групи;
кожний R^7 незалежно вибирають з водню або
 C_{1-4} аліфатичної групи або два R^7 на однаковому
атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб
утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероци-
клільне кільце;
 R^8 являє собою C_{1-4} аліфатичну групу;
кожний R^{10} незалежно вибирають з R^{11} , T-R^{11} або
 V-T-R^{11} ;
кожний R^{11} незалежно вибирають з

C_{1-6} аліфатичної групи, гало, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$ або $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;
Т являє собою нерозгалужений або розгалужений
 C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і
V являє собою $-\text{O}$ -, $-\text{N}(\text{R}^7)$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(\text{O})$ -, $-\text{S}(\text{O})_2$ -,
 $-\text{C}(\text{O})$ - або $-\text{CO}_2$ -.
8. Сполука за П.6, в якій:
Q являє собою $-\text{CH}_2$ -;
G являє собою $-\text{NR}^4\text{R}^5$ або 5-6-членне гетероцик-
лільне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R^{10} ;
 R^1 являє собою водень, гало або метил, аміно або
(C_{1-2} алкіл) $_{1-2}$ аміно;
 R^2 являє собою водень, гало, C_{1-4} аліфатичну групу
або C_{1-2} галоалкіл;
 R^3 являє собою водень, гало або C_{1-2} алкокси;
 R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичну групу;
 R^5 являє собою:
а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з
арила, гетероарила, гетероциклілу або карбоцик-
лілу, або
б) C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену
за допомогою:
гало, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ або ари-
льної, гетероарильної, гетероциклільної або кар-
боциклільної групи, необов'язково надалі заміще-
ної C_{1-6} аліфатичної групи, $-\text{CF}_3$, гало, $-\text{OR}^7$, $-\text{CN}$,
 $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;
 R^{6b} являє собою водень або метил;
кожний R^7 незалежно вибирають з водню або не-
обов'язково заміщеної C_{1-4} аліфатичної групи або
два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з
азотом для того, щоб утворити необов'язково за-
міщене 3-6-членне гетероарильне або гетероцик-
лільне кільце;
кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або
необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з
 C_{1-4} аліфатичної групи, арилу, гетероарила, гете-
роциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на одна-
ковому атомі азоту взяті разом з азотом для того,
щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне
гетероарильне або гетероциклільне кільце;
кожний R^8 являє собою незалежно необов'язково
заміщену C_{1-4} аліфатичну групу;
кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково
заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичної
групи, арилу, гетероарила, гетероциклілу або кар-
боциклілу;
кожний R^{10} незалежно вибирають з $=\text{O}$, R^{11} , T-R^{11}
або V-T-R^{11} або два випадки R^{10} , взяті разом з
атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють не-
обов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне
3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклі-
льне або карбоциклільне кільце;
кожний R^{11} незалежно вибирають з $-\text{CF}_3$, гало,
 $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{8a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{7a}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^{7a}$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{7a}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ або
необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з
 C_{1-6} аліфатичної групи, арилу, гетероарила, гете-
роциклілу або карбоциклілу;

Т являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

9. Сполука за П.7, в якій:

Q являє собою -CH₂-;

G являє собою -NR⁴R⁵ або 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має 1-2 кільцеві гетероатоми, які вибирають з кисню або азоту, необов'язково заміщене 1-2 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало або метил, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень, гало або C₁₋₂аліфатичну групу;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу;

R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R^{6b} являє собою водень або метил;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичної групи або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

R⁸ являє собою C₁₋₄аліфатичну групу;

кожний R¹⁰ незалежно вибирають з R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹;

кожний R¹¹ незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичної групи, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

10. Сполука за П.8, в якій сполука являє собою (S)-III-A-aa.

11. Сполука за П.9, в якій сполука являє собою (S)-III-A-aa.

12. Сполука за П.10, в якій:

G являє собою -NR⁴R⁵ або 5-6-членне моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало або метил;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₄аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень; R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу;

R⁵ являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ або арильної, гетероарильної, гетероциклічної або карбоциклічної групи, необов'язково надалі заміщеної C₁₋₄аліфатичної групи, -CF₃, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸,

-SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

R^{6b} являє собою водень або метил;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної C₁₋₄аліфатичної групи або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичної групи, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

кожний R⁸ являє собою незалежно необов'язково заміщену C₁₋₄аліфатичну групу;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичної групи, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

кожний R¹⁰ незалежно вибирають з =O, R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹ або два випадки R¹⁰, взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклічне або карбоциклічне кільце;

кожний R¹¹ незалежно вибирають з -CF₃, гало, -OR^{7a}, -CN, -SR^{8a}, -S(O)₂R^{8a}, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})₂, -N(R⁷)C(O)R^{7a}, -N(R⁷)CO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂, -N(R⁷)SO₂R^{7a}, -N(R⁷)C(O)N(R^{7a})₂ або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₆аліфатичної групи, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

13. Сполука за П.11, в якій:

G являє собою -NR⁴R⁵ або 5-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало або метил;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичну групу, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу;

R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸,

-C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R^{6b} являє собою водень або метил;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичної групи або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

R⁸ являє собою C₁₋₄аліфатичну групу;

кожний R¹⁰ незалежно вибирають з R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹;

кожний R¹¹ незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичної групи, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, -C(O)- або -CO₂-.

14. Сполука за П.13, в якій G вибирають з необов'язково заміщеного піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, піролідинілу або -NR⁴R⁵; R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу; i R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, 5-6-членний гетероциклі або C₁₋₆гідроксіалкіл.

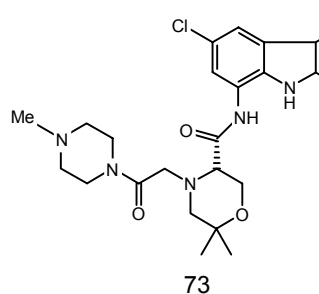
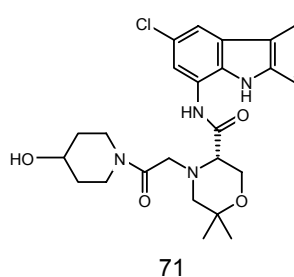
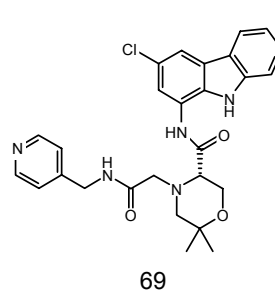
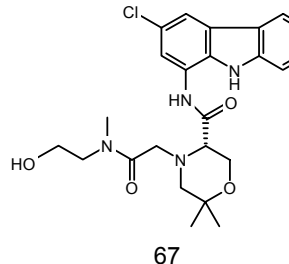
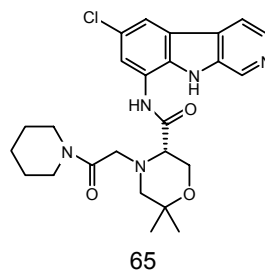
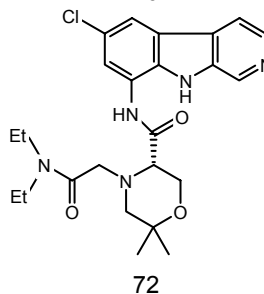
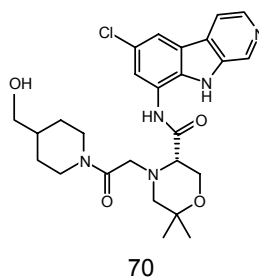
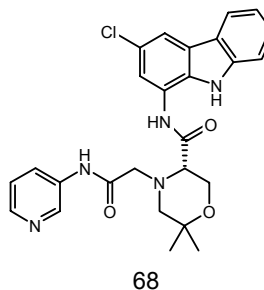
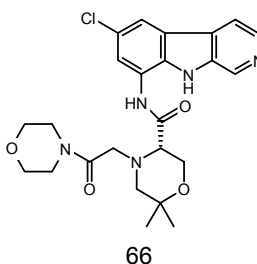
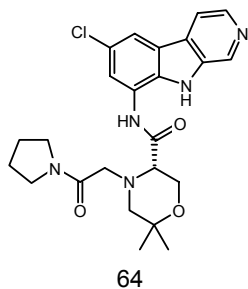
15. Сполука за П.14, в якій необов'язково заміщена піперидинільна, піперазинільна, морфолінільна або піролідинільна група являє собою необов'яз-

ково заміщений N-піперидиніл, N-піперазиніл, N-морфолініл або N-піролідиніл.

16. Сполука за П.14, в якій:

G є незаміщеним або заміщеним 1-2 групами, які незалежно вибирають з групи, яка складається: C₁₋₃алкілу, HO-алкілу, алкоксикарбонілу, моно- або діалкіламінокарбонілу і HO₂C-алкілу; i R^{6b} являє собою метил.

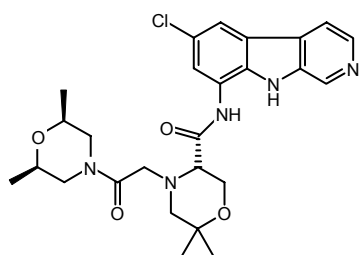
17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яку вибирають з:



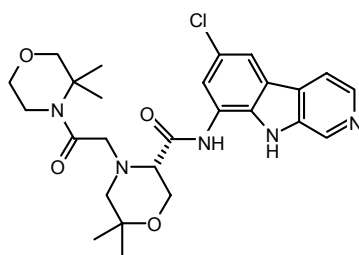
11

88638

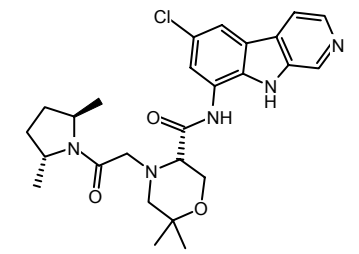
12



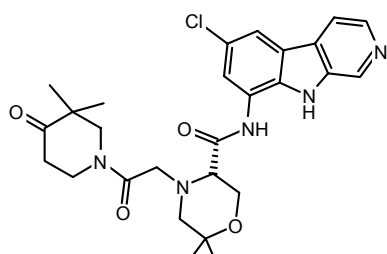
74



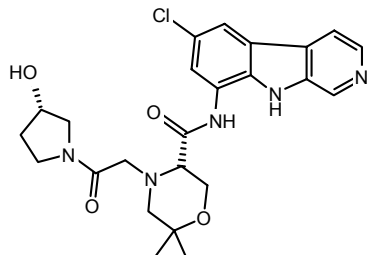
76



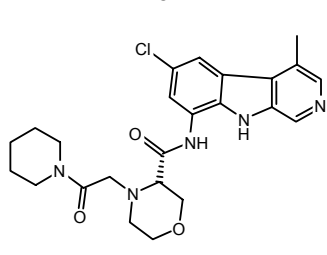
78



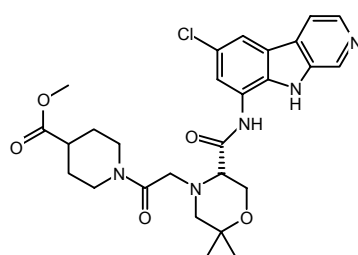
80



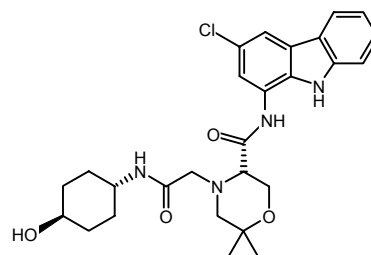
82



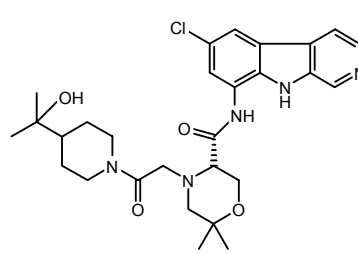
84



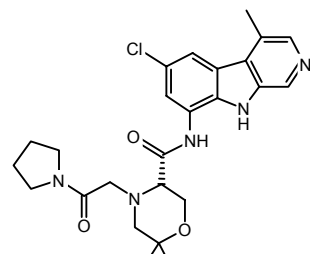
75



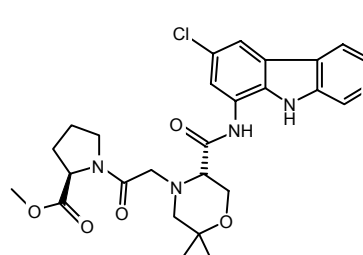
77



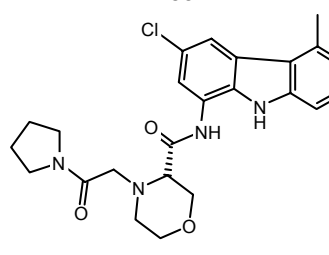
79



81



83

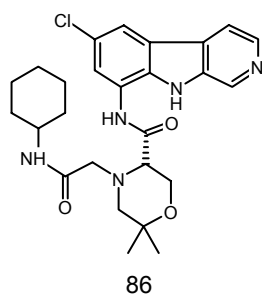


85

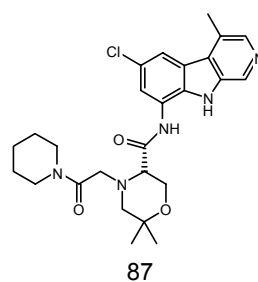
13

88638

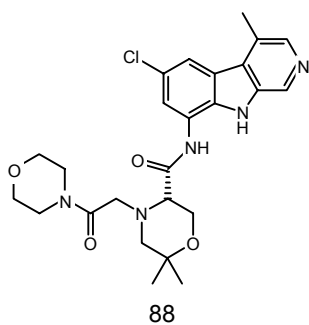
14



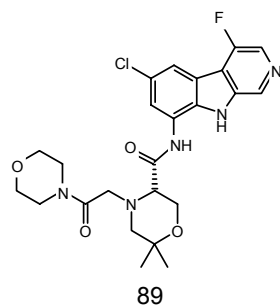
86



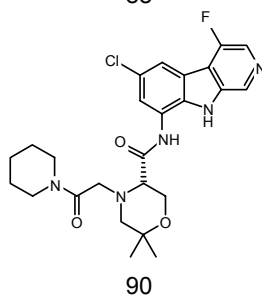
87



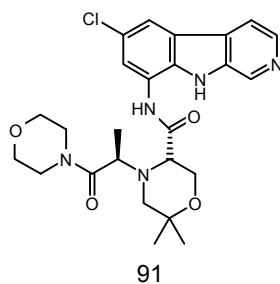
88



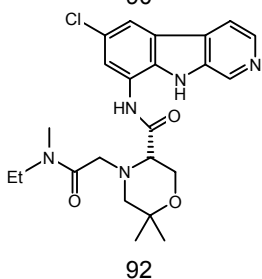
89



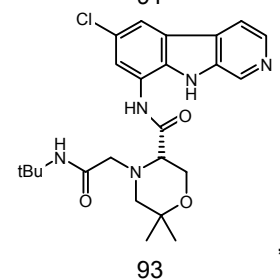
90



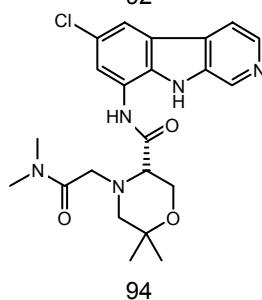
91



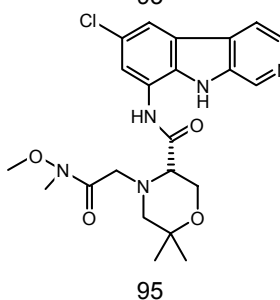
92



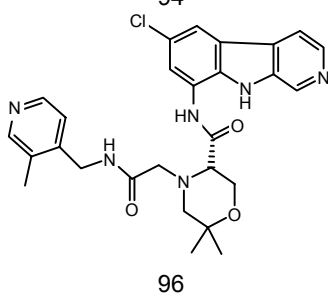
93



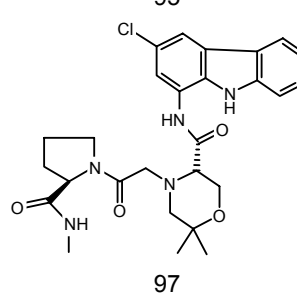
94



95



96

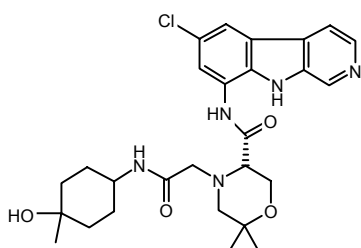


97

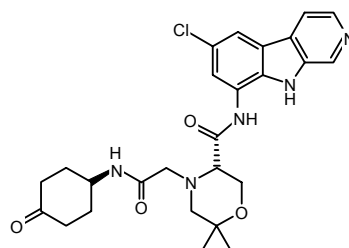
15

88638

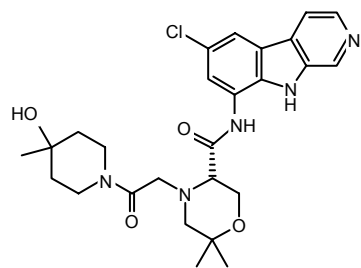
16



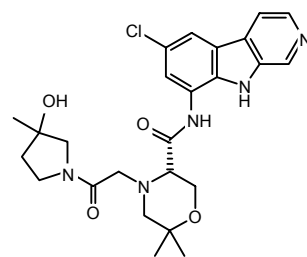
98



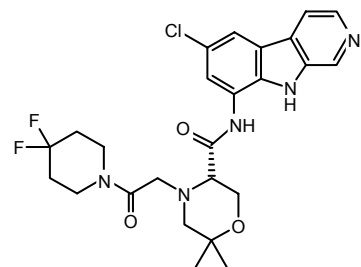
99



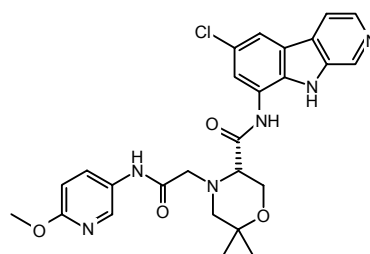
100



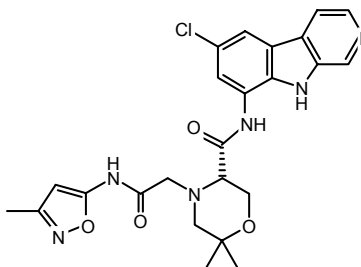
101



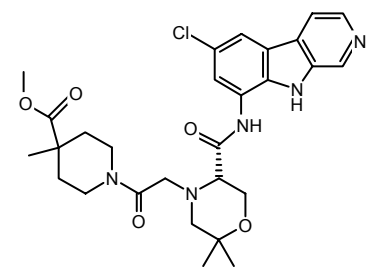
102



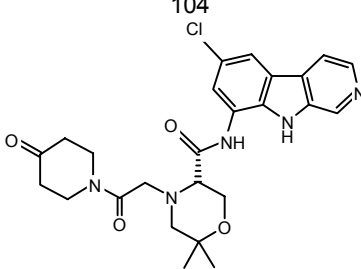
103



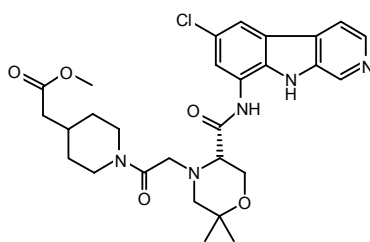
104



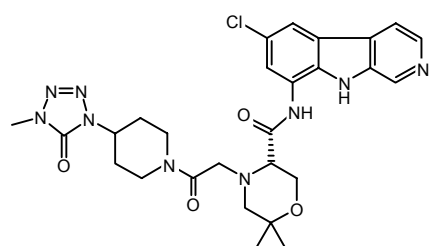
105



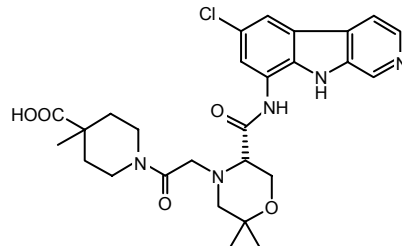
106



107



108

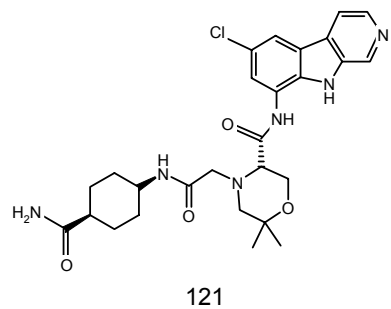
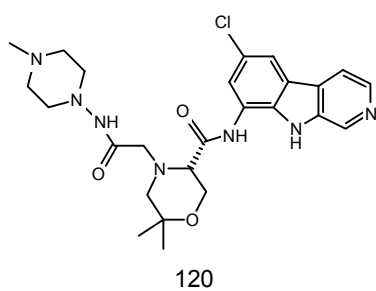
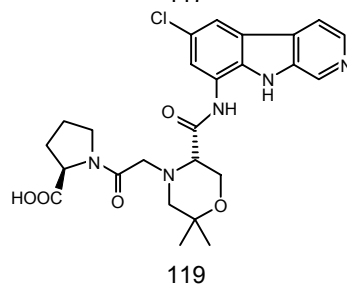
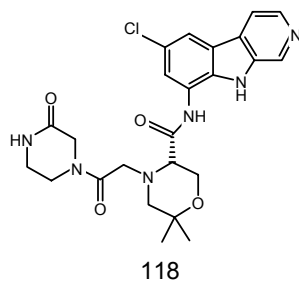
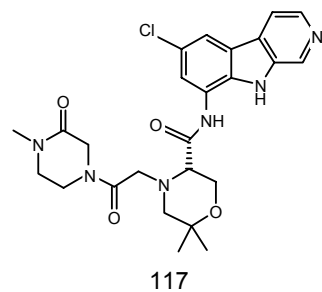
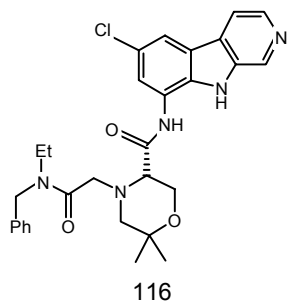
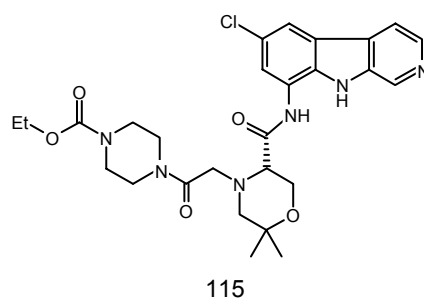
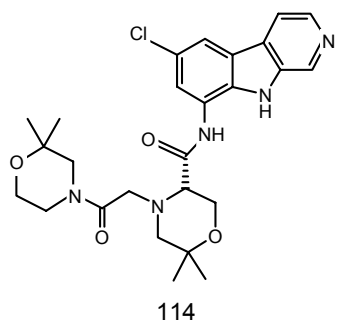
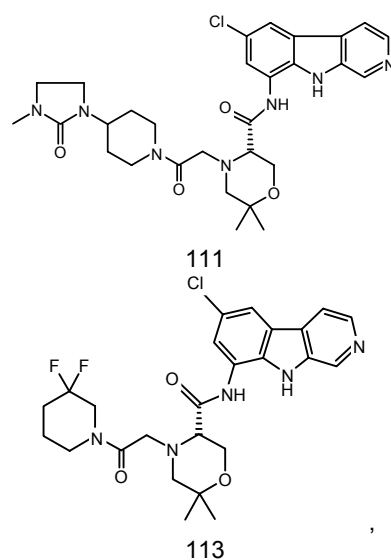
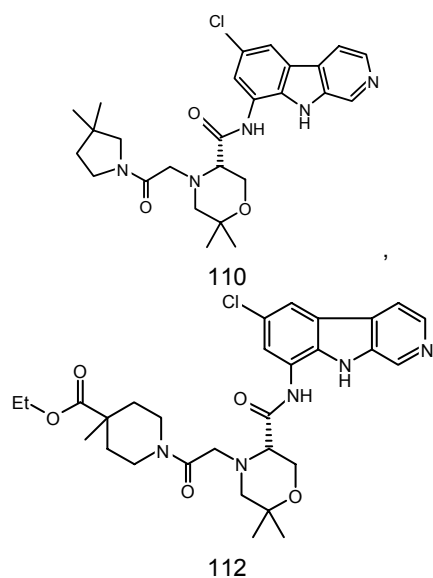


109

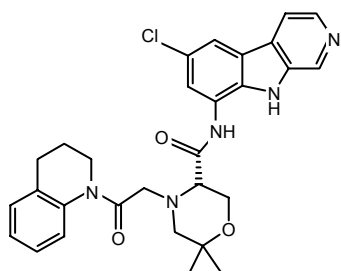
17

88638

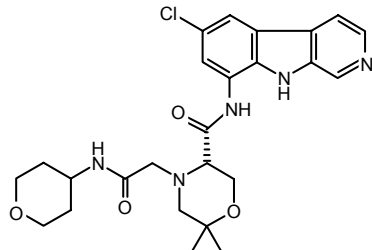
18



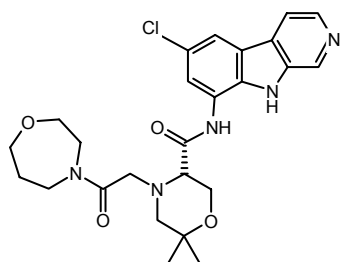
19



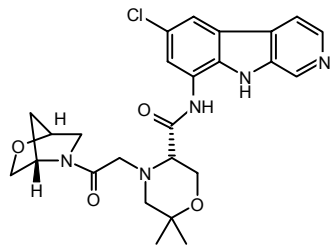
122



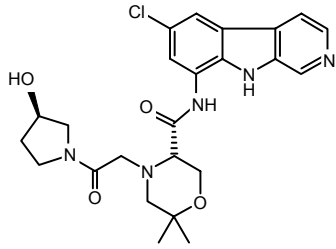
124



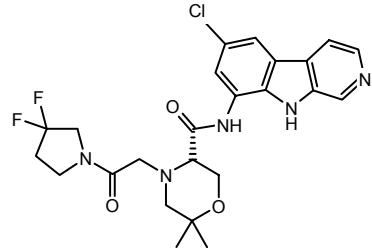
126



128



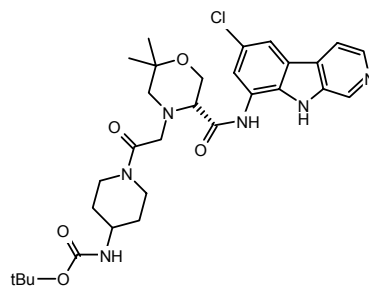
130



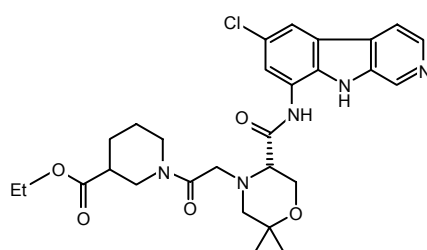
132

88638

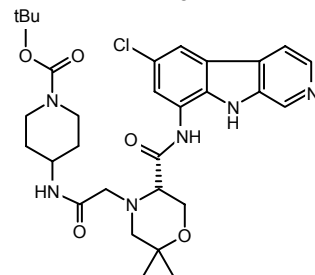
20



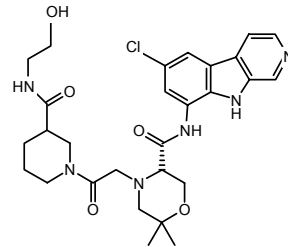
123



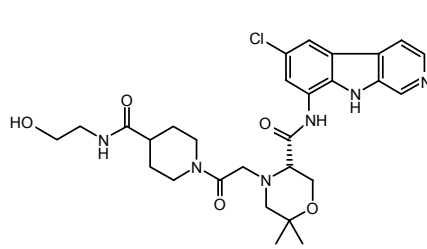
125



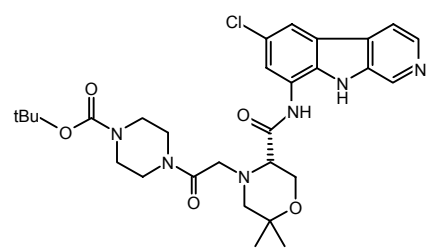
127



129

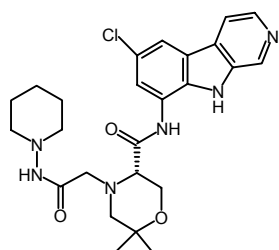


131

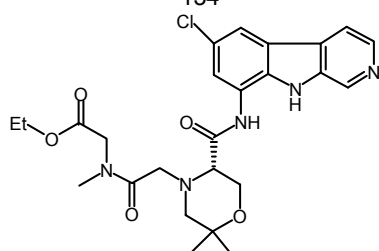


133

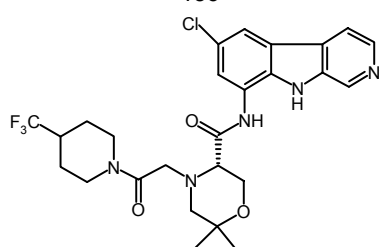
21



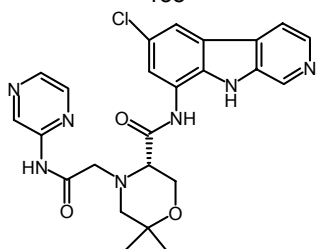
134



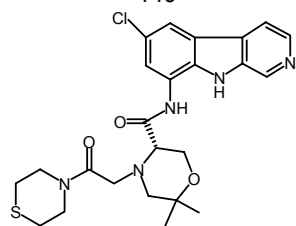
136



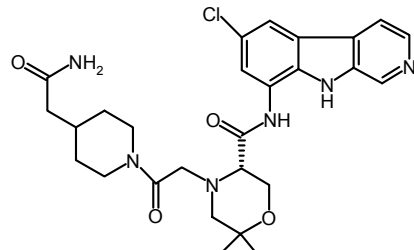
138



140



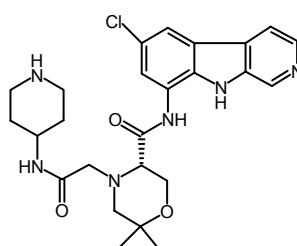
142



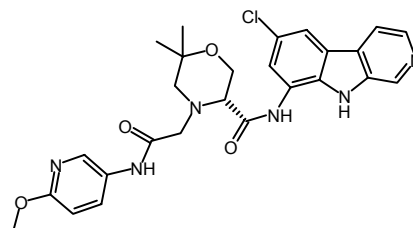
144

88638

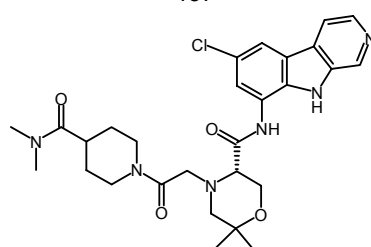
22



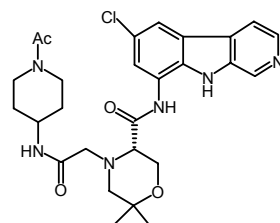
135



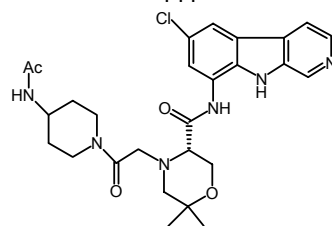
137



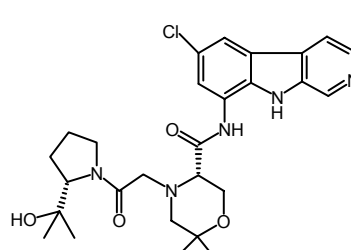
139



141

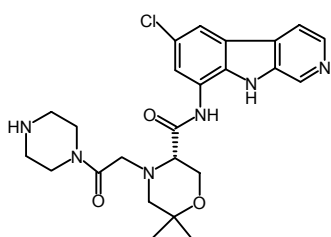


143

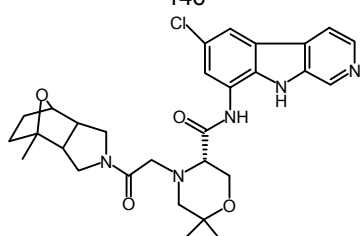


145

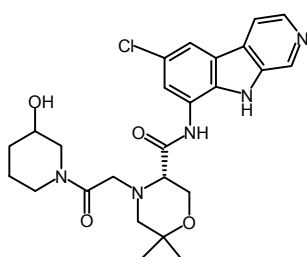
23



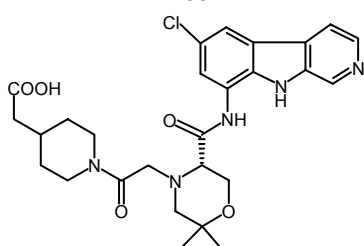
146



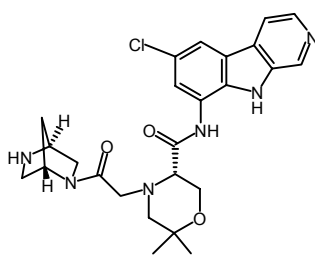
148



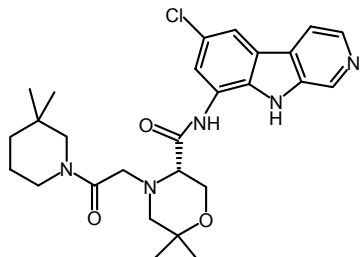
150



152



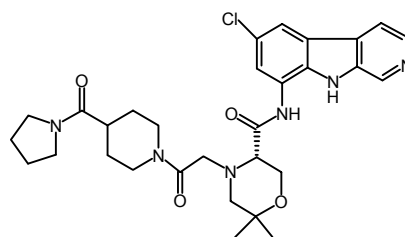
154



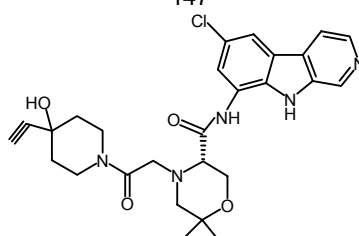
156

88638

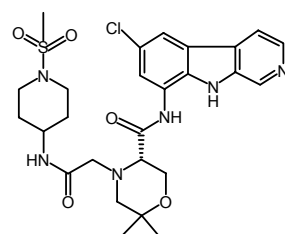
24



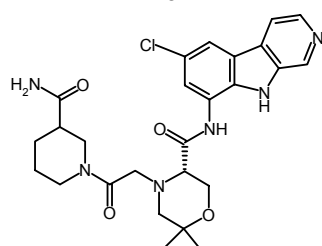
147



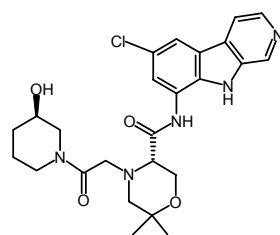
149



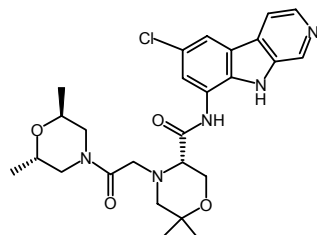
151



153

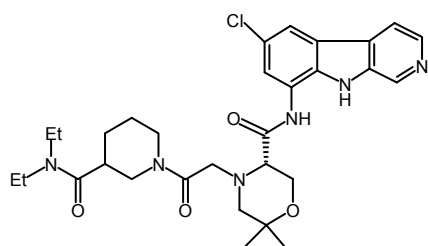


155

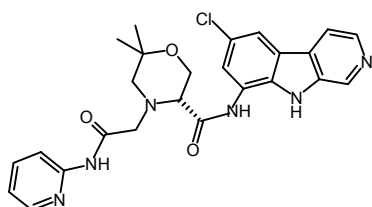


157

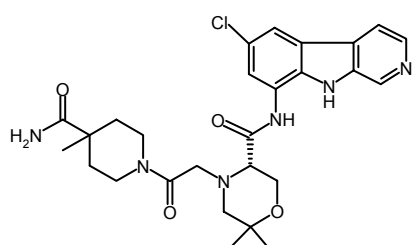
25



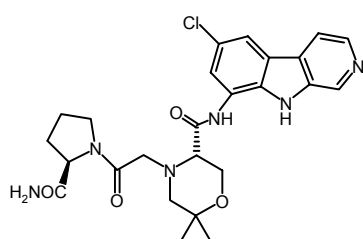
158



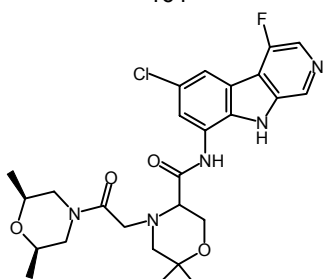
160



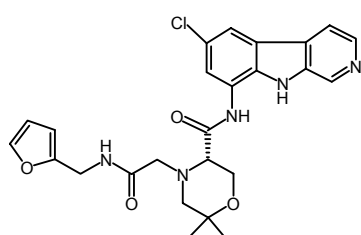
162



164



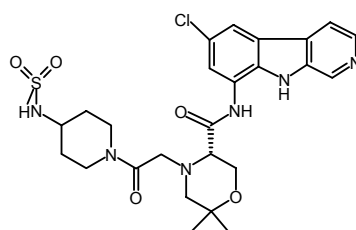
166



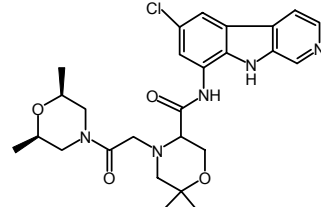
168

88638

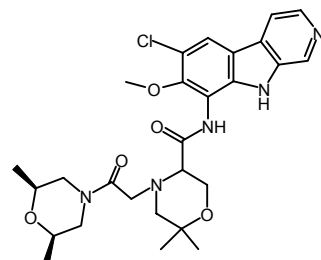
26



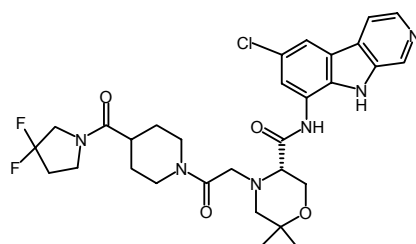
159



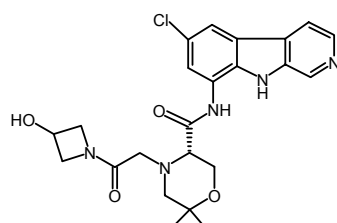
161



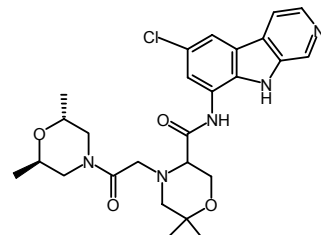
163



165

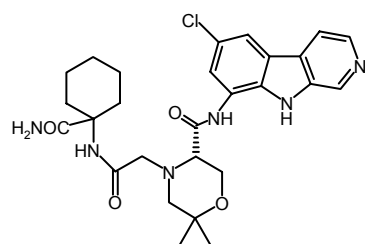


167

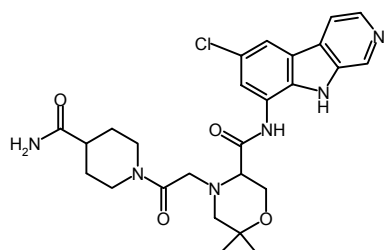


169

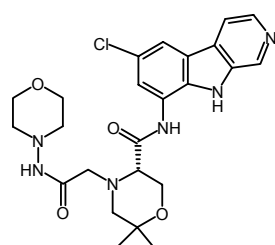
27



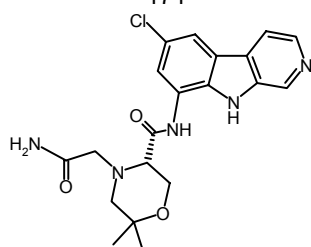
170



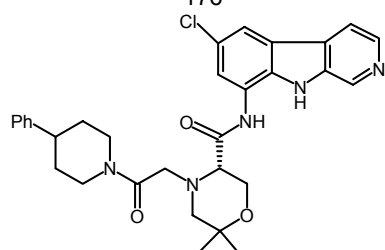
172



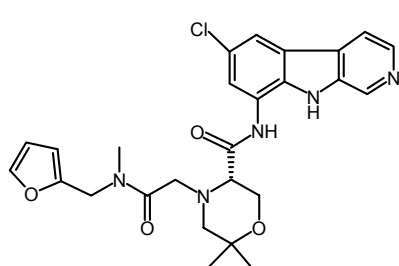
174



176



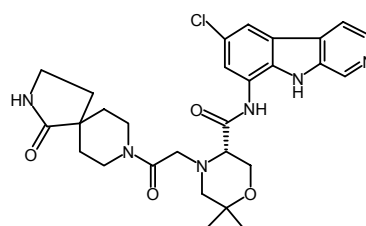
178



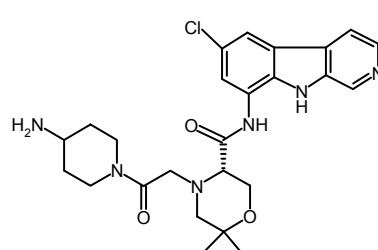
180

88638

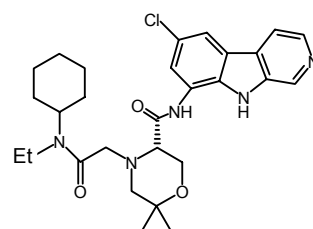
28



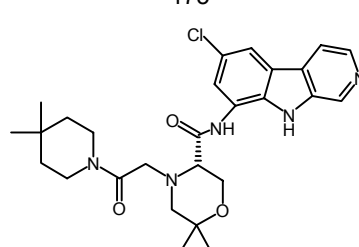
171



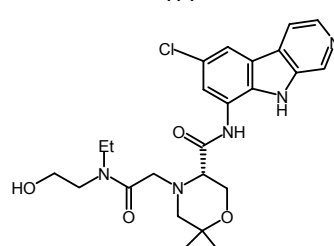
173



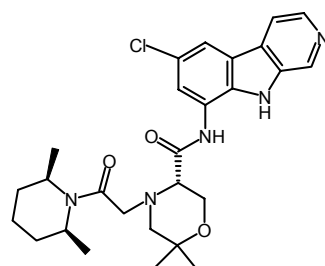
175



177

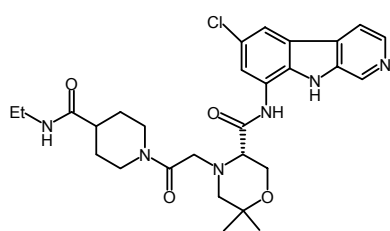


179

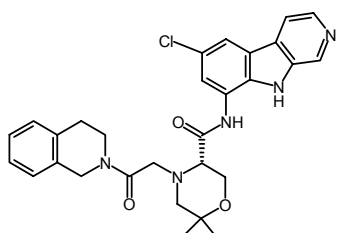


181

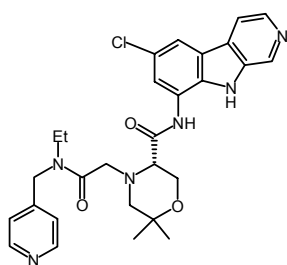
29



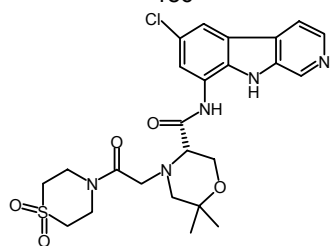
182



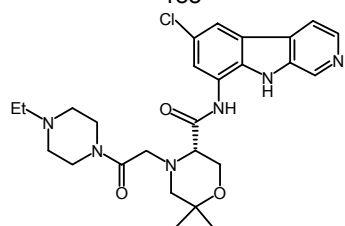
184



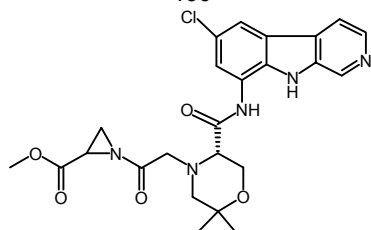
186



188



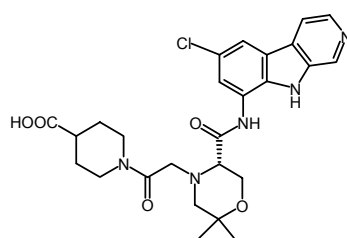
190



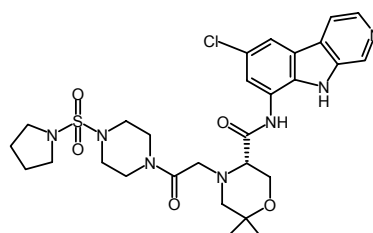
192

88638

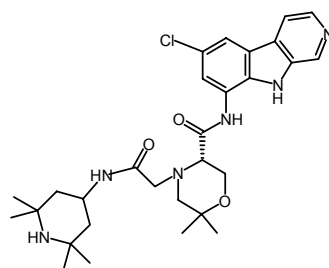
30



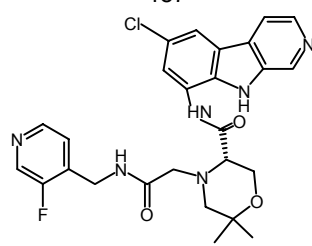
183



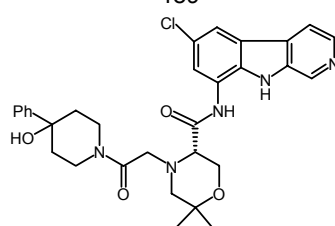
185



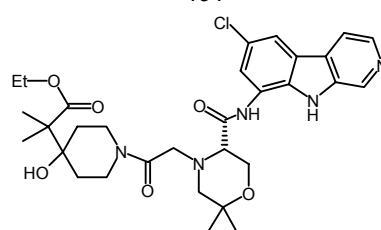
187



189

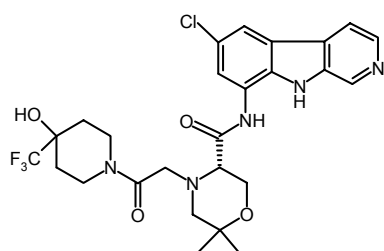


191

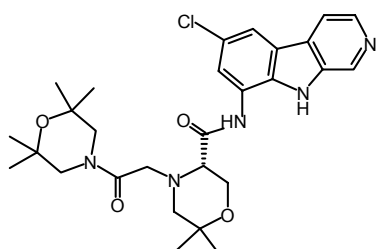


193

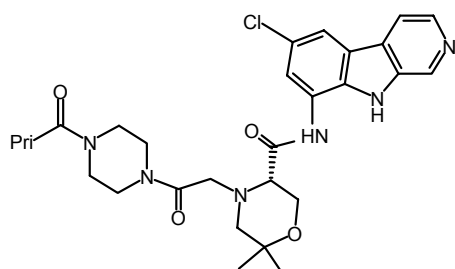
31



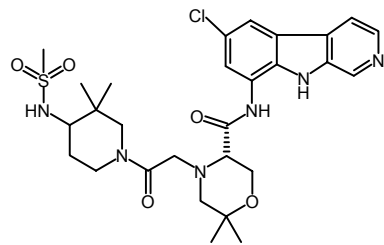
194



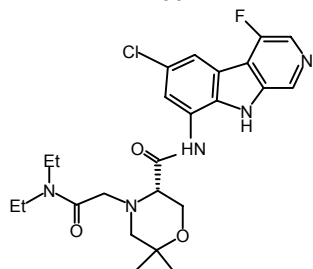
196



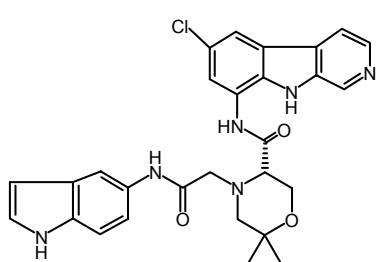
198



200



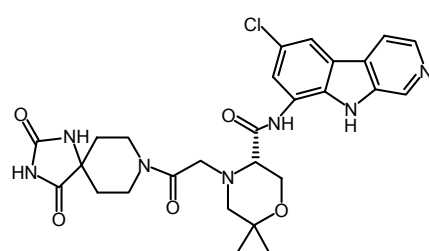
202



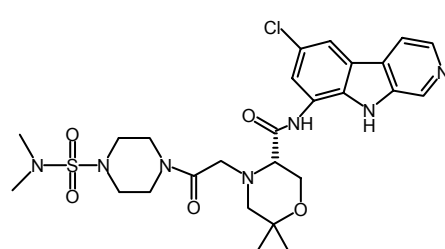
204

88638

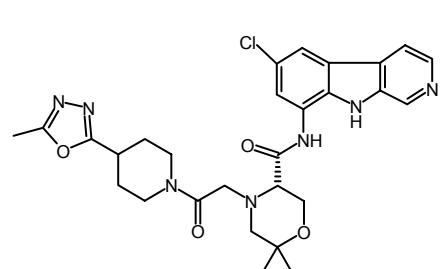
32



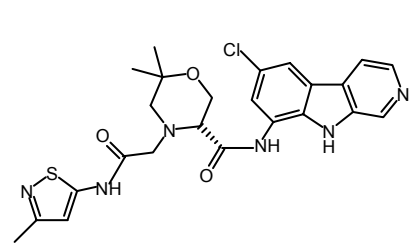
195



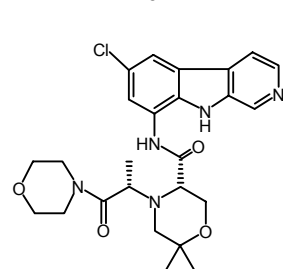
197



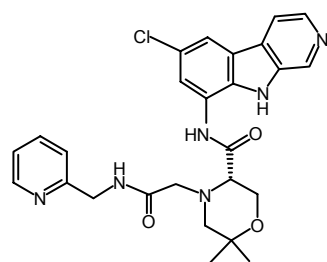
199



201



203

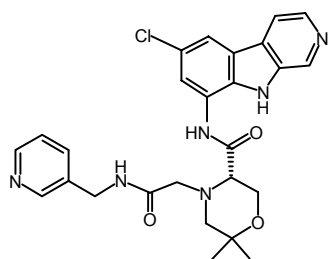


205

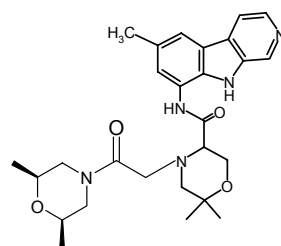
33

88638

34

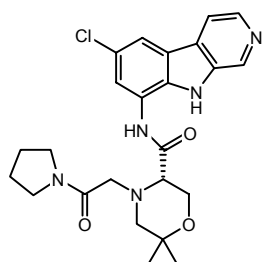


206

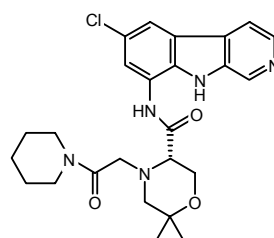


207

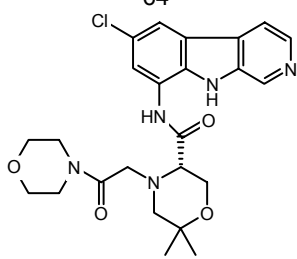
18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яку вибирають з:



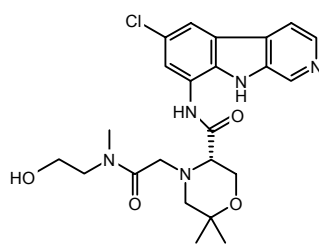
64



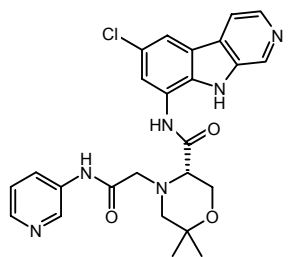
65



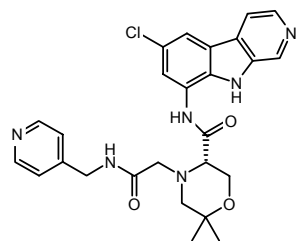
66



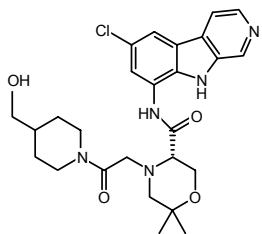
67



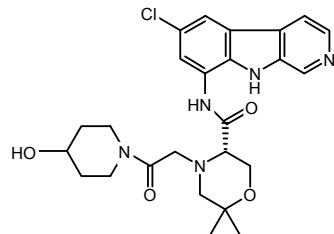
68



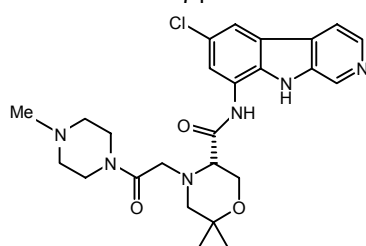
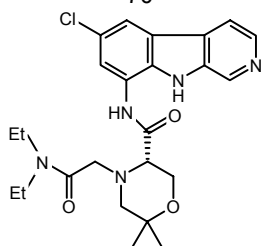
69



70



71

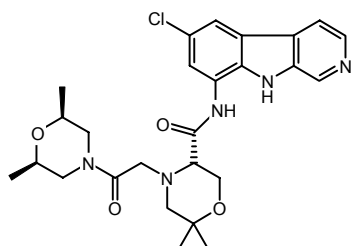


35

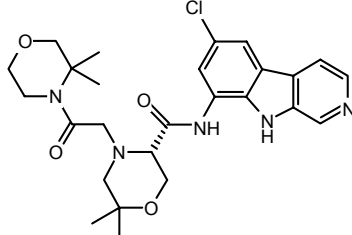
88638

36

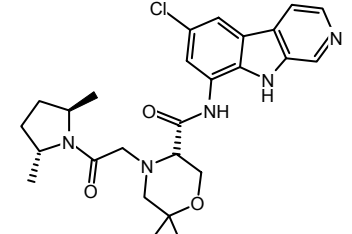
72



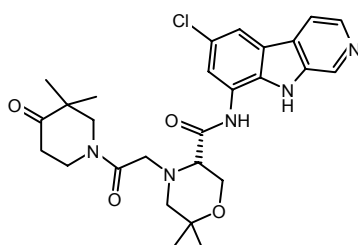
74



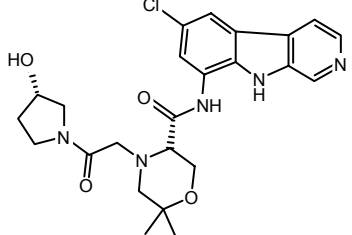
76



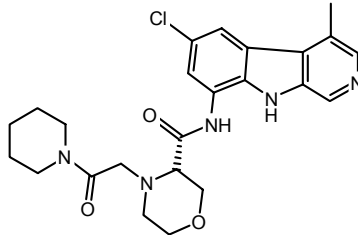
78



80

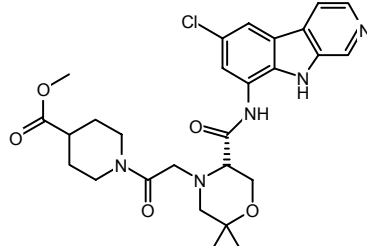


82

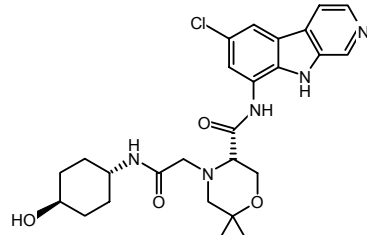


84

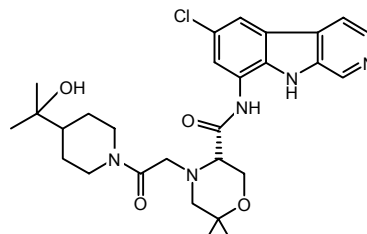
73



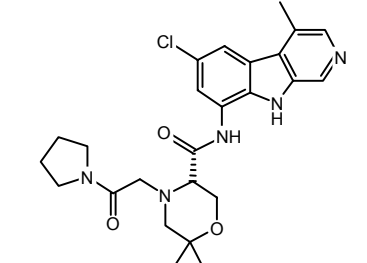
75



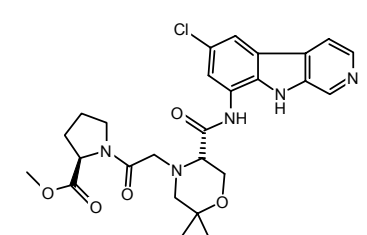
77



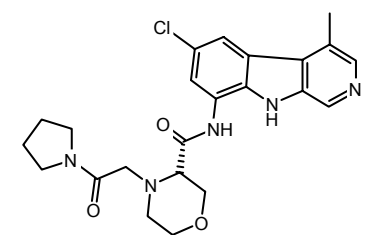
79



81



83

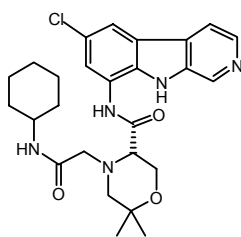


85

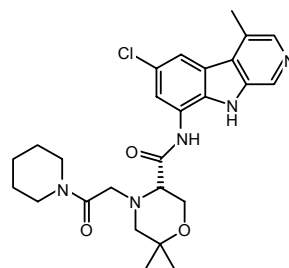
37

88638

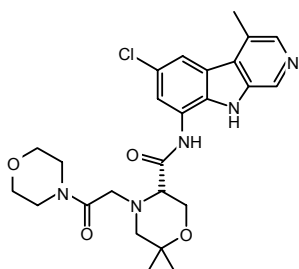
38



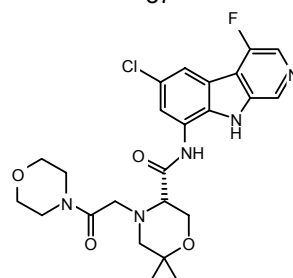
86



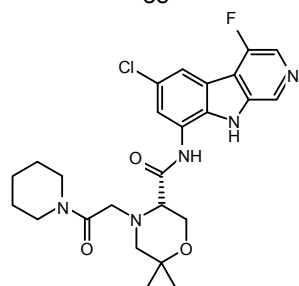
87



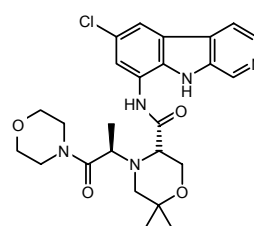
88



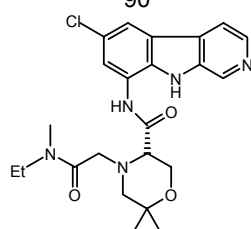
89



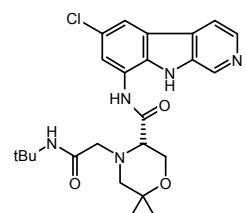
90



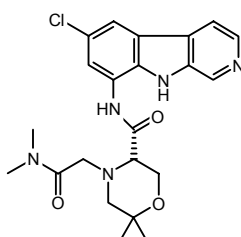
91



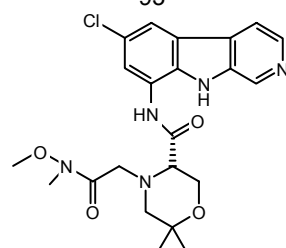
92



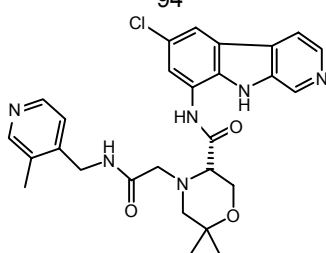
93



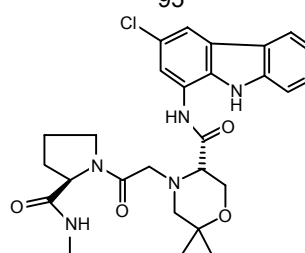
94



95



96

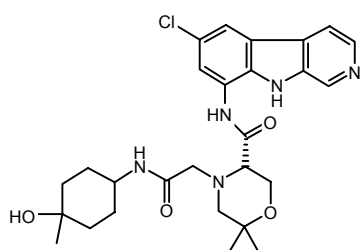


97

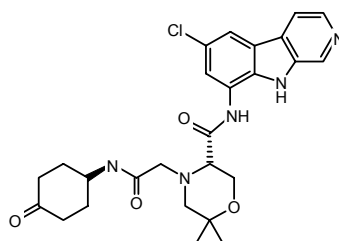
39

88638

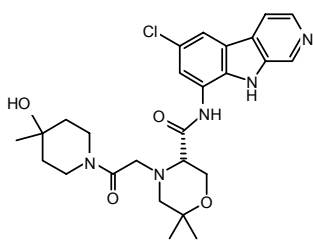
40



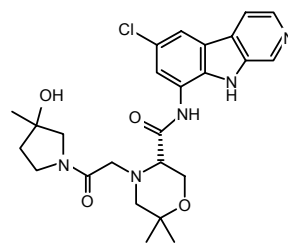
98



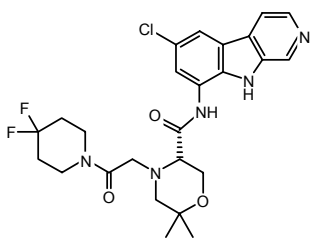
99



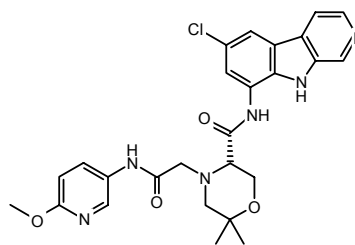
100



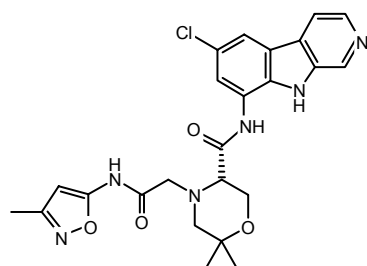
101



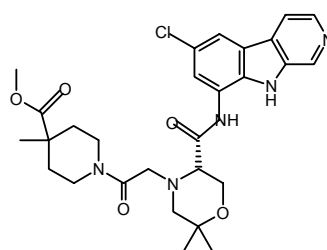
102



103

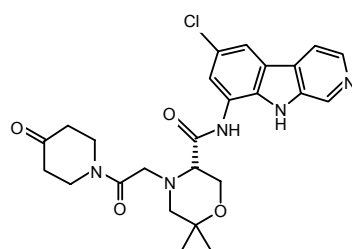


104



105

або



106

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп.1, 2 або 3 і фармацевтично прийнятний носій.

20. Спосіб лікування запального захворювання або захворювання, пов'язаного з імунною системою, у пацієнта, в якому вводять вказаному пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1, 2 або 3.

21. Спосіб за п.20, в якому захворювання являє собою ревматоїдний артрит, астму, псоріаз, псоріатичний артрит, хронічне обструктивне захворю-

вання легень, запальне захворювання кишок або розсіяний склероз.

22. Спосіб за п.19, в якому захворювання являє собою ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, астму або хронічне обструктивне захворювання легень.

23. Спосіб лікування раку у пацієнта, в якому вводять вказаному пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1, 2 або 3.

24. Спосіб за п.23, в якому рак являє собою лімфому, множинну мієлому, остеолітичний кістковий

метастаз, рак голови або шиї, рак легені, рак простати або рак підшлункової залози.

25. Спосіб за п.22, в якому рак являє собою лімфому.

Даний винахід відноситься до бета-карболінових сполук, їх фармацевтичних композицій і способів застосування композицій для лікування захворювання. Сполуки є особливо корисними для лікування запального захворювання і раку.

Транскрипційний (нуклеарний) фактор NF-κB є членом сімейства білків Rel, і являє собою звичайно гетеродимер, який складається з p50 і p65 субодиниць. NF-κB невід'ємно присутній в цитозолі та інактивується своїм зв'язком з одним з сімейства IκB інгібіторів. Palombella et al., WO 95/25533, розкриває, що шлях убікутин-протеасома відіграє суттєву роль в регулюванні активності NF-κB, будучи відповідальним за обробку p105 до p50 і деградацію інгібіторного білка IκB-α. Chen et al., Cell 84:853 (1996), розкриває, що перед деградацією IκB-α зазнає селективного фосфорилювання на залишках серину 32 і 36 мультиодиничним IκB кіназним комплексом (IKK). IκB-α фосфорилюють за допомогою IKK, що має дві каталітичні субодиниці, IKK-1 (IκB кіназа α або IKK-α) і IKK-2 (IκB кіназа β або IKK-β). Після фосфорилювання, IκB націлюють на убікутинізацію і деградацію 26S протеасомом, дозволяючи транслокацію NF-κB в ядро, де він зв'язується зі специфічними ДНК послідовностями у промоторах генів-мішеней і стимулює їх транскрипцію. Інгібітори IKK можуть блокувати фосфорилювання IκB і надалі їх подальші вихідні впливи, особливо ті, які пов'язані з транскрипційними факторами NF-κB.

Білкові продукти генів під регулюючим впливом NF-κB включають цитокіни, хемокини, молекули неспецифічної адгезії клітин і білки, що опосередковують клітинне зростання і регулювання. Важливо, велика кількість цих прозапальних білків також може діяти або аутокринно або паракринно, щоб надалі стимулювати активацію NF-κB. Крім того, NF-κB відіграє роль у зростанні нормальних і злоякісних клітин. До того ж, NF-κB являє собою гетеродимерний транскрипційний фактор, який може активувати велику кількість генів, які кодують, між іншим, для прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-2, TNFα або IL-6. NF-κB присутній в цитозолі клітин, утворюючи комплекс з нативним інгібітором IκB. Стимулювання клітин, наприклад цитокінів, веде до фосфорилювання і наступної протеолітичної деградації IκB. Ця протеолітична деградація веде до активації NF-κB, який згодом мігрує в ядро клітини і активує велику кількість прозапальних генів.

Rinehart et al., U.S. Pat. №4,631,149 (1986), розкриває бета-карболінові сполуки, корисні, як противірусні, антибактеріальні і протипухлинні агенти.

26. Спосіб інгібування IKK у пацієнта, в якому вводять вказаному пацієнту сполуку за будь-яким з пп.1, 2 або 3.

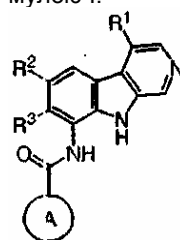
27. Спосіб інгібування IKK в біологічному зразку, в якому піддають контактуванню вказаний зразок зі сполукою за будь-яким з пп.1, 2 або 3.

Ritzeler et al., WO 01/68648, розкриває бета-карболінові сполуки з IκB кіназа інгібуючою активністю для застосування у лікуванні запального захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит), остеоартриту, астми, інфаркту міокарда, хвороби Альцгеймера, ракових захворювань (потенціювання цитотоксичних терапій) і атеросклерозу.

Буде корисним забезпечити нові інгібітори IKK, які володіють хорошими терапевтичними властивостями, особливо для лікування запальних захворювань і раку.

Загальний опис сполук за даним винаходом:

Даний винахід забезпечує сполуки, які являють собою інгібітори IKK-2, і відповідно є корисними для лікування запальних захворювань і раку. Сполуки за даним винаходом представлені формулою I:



або їх фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

Кільце A вибирають з групи, яка складається з:

(a) піридинільного або піримідинільного кільця, заміщеного (i) -CH₂C(O)-G і 0-1 R^{6a} або (ii) 1-2 R^{6a}, і

(b) морфолінільного, піперидинільного, піперазинільного, піролідинільного, піранільного, тетрагідрофуранільного, циклогексильного, циклопентильного або тіоморфолінільного кільця, заміщеного (i) -C(R⁹)₃, -W-G або -G, (ii) 0-4 R^{6b} і (iii) 0-1 оксогрупами на кільцевому вуглеці або 0-2 оксогрупами на кільцевій сірці;

кожний R^{6a} незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичного, гало, C₁₋₆алкокси або аміно;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C₁₋₃аліфатичного або -N(R⁷)₂, і два R^{6b} на однаковому вуглеці або на сусідніх вуглецях необов'язково взяті разом з проміжним(и) вуглецем(ями) для того, щоб утворити 5-6-членне кільце, яке має 1-2 кільцеві гетероатоми, вибрані з N, O або S;

W являє собою -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- або -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂;

Q являє собою -C(R⁹)₂- або -C(R⁹)₂C(R⁹)₂;

G являє собою -OH, -NR⁴R⁵, -N(R⁹)CONR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃аліфатичний), -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆аліфатичний), -N(R⁹)CO(гетероцикл), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 3-10-членне моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце, в якому кожний гетероари-

льний, арильний і гетероциклічний фрагмент G не обов'язково заміщений 1-4 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₃аліфатичний, аміно, ціано, (C₁₋₃алкіл)₁₋₂аміно, C₁₋₃алкокси, -CONH₂, -NHCOCF₃ або -CH₂NH₂;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₄аліфатичний, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень, гало, C₁₋₆галоалкіл, гідрокси, аміно, ціано або не обов'язково заміщену групу, яку вибирають з C₁₋₆аліфатичного, C₁₋₆алкокси, (C₁₋₆алкіл)₁аміно, C₁₋₆тіоалкілу, морфолінілу, піперазінілу, піперидинілу або піролідинілу;

R⁴ являє собою водень, 3-7-членний гетероциклік або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою:

а) водень;

б) не обов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

с) C₁₋₆аліфатичну групу, не обов'язково заміщену:

гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ або арильною, гетероарильною, гетероциклічною або карбоциклічною групою, не обов'язково надалі заміщеною C₁₋₆аліфатичним, -CF₃, гало, -OR, -CN, -SR, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або не обов'язково заміщеного C₁₋₄аліфатичного або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити не обов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або не обов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити не обов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

кожний R⁸ незалежно являє собою не обов'язково заміщений C₁₋₄аліфатичний;

кожний R^{8a} незалежно являє собою не обов'язково заміщену групу, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

кожний R⁹ незалежно вибирають з водню або C₁₋₃аліфатичного;

кожний R¹⁰ незалежно вибирають з оксо, -R¹¹, -T-R¹¹ або -V-T-R¹¹ або два випадки R¹⁰, взяті разом з атомом(и), до якого вони прикріплені, утворюють не обов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклічне або карбоциклічне кільце;

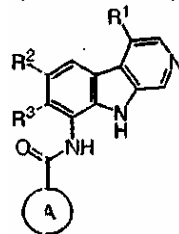
кожний R¹¹ незалежно вибирають з -CF₃, гало, -OR^{7a}, -CN, -SR^{8a}, -S(O)₂R^{8a}, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})₂, -N(R^{7a})C(O)R^{7a}, -N(R^{7a})CO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂-N(R^{7a})SO₂R^{7a}, -N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})₂ або не обов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₆аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою прямий або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг;

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-; і

R¹² являє собою водень або амінокислотний бічний ланцюг.

В іншому втіленні, сполуки даного винаходу представлені формулою I:



або їх фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

Кільце A вибирають з групи, яка складається з: (а) піридинільного або піримідинільного кільця, заміщеного (i) -CH₂C(O)-G і 0-1 R^{6a} або (ii) 1-2 R^{6a}, і

(б) морфолінільного, піперидинільного, піперазинільного, піролідинільного, піранільного, тетрагідрофуранільного, циклогексильного, циклопентильного або тіоморфолінільного кільця, заміщеного (i) -C(R⁹)₃, -W-G або -G, (ii) 0-4 R^{6b} і (iii) 0-1 оксогрупами на кільцевому вуглеці або 0-2 оксогрупами на кільцевій сірці;

кожний R^{6a} незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичного, гало, C₁₋₆алкокси або аміно;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C₁₋₃аліфатичного або -N(R⁷)₂, і два R^{6b} на однаковому вуглеці або на сусідніх вуглецях не обов'язково взяті разом з проміжним(и) вуглицем(ями) для того, щоб утворити 5-6-членне кільце, яке має 1-2 кільцеві гетероатоми, вибрані з N, O або S;

W являє собою -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- або -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂;

Q являє собою -C(R⁹)₂- або -C(R⁹)₂C(R⁹)₂;

G являє собою -OH, -NR⁴, -N(R⁹)CONR⁴, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃аліфатичний), -N(R⁹)COCF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆аліфатичний), -N(R⁹)CO(гетероциклік),

N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 3-7-членне гетероциклічне кільце або 5-6-членний гетероарил, в якому кожний гетероарильний, арильний і гетероциклічний фрагмент G не обов'язково заміщений 1-3 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₃аліфатичний, аміно, ціано, (C₁₋₃алкіл)₁₋₂аміно, C₁₋₃алкокси, -CONH₂, -NHCOCF₃ або -CH₂NH₂;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₃аліфатичний, CF₃;

R³ являє собою водень, гало, C₁₋₆аліфатичний, C₁₋₆галоалкіл, C₁₋₆алкокси, гідрокси, аміно, ціано або (C₁₋₆алкіл)₁₋₂аміно;

R⁴ являє собою водень, 3-7-членний гетероциклік або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою водень, C₁₋₆аліфатичну групу або 3-7-членне гетероциклічне кільце, яке має 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O або S, де R⁵ не обов'язково заміщене гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або не обов'язково заміщеного C₁₋₄аліфатичного або

два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 5-6-членне гетероарильне або гетероцикльське кільце;

кожний R^8 незалежно вибирають з C_{1-4} аліфатичного;

кожний R^9 незалежно вибирають з водню або C_{1-3} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з оксо, $-R^{11}$, $-T-R^{11}$ або $-V-T-R^{11}$;

кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

T являє собою прямий або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг;

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$; і

R^{12} являє собою водень або амінокислотний бічний ланцюг.

2. Сполуки і Визначення:

Сполуки за даним винаходом включають ті, які загально описані вище, і надалі проілюстровані класами, підкласами і видами, розкритими тут. Як використано тут, наступні визначення повинні застосовуватись, якщо інше не зазначено. З метою даного винаходу, хімічні елементи ідентифікують відповідно до Періодичної таблиці елементів, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Додатково, загальні принципи органічної хімії розкриті у "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Термін "аліфатичний", як використано тут, означає нерозгалужені, розгалужені або циклічні C_{1-12} вуглеводні, які є повністю насиченими або які містять одну або більше одиниць ненасичення, але які не є ароматичними. Наприклад, придатні аліфатичні групи включають заміщені або незаміщені лінійні, розгалужені або циклічні алкільні, алкенільні, алкінільні групи і їх суміші, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл. Терміни "алкіл", "алкокси", "гідроксіалкіл", "алкоксіалкіл" і "алкоксикарбоніл", використані окремо або як частина більшого фрагмента, включають як нерозгалужені, так і розгалужені ланцюги, які містять від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Терміни "алкеніл" і "алкініл", використані окремо або як частина більшого фрагмента, включають як нерозгалужені, так і розгалужені ланцюги, які містять від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Термін "циклоалкіл", використаний окремо або як частина більшого фрагмента, включає циклічні C_{3-12} вуглеводні, які є повністю насиченими або які містять одну або більше одиниць ненасичення, але які не є ароматичними.

Терміни "галоалкіл", "галоалкініл" і "галоалкокси" означають алкіл, алкеніл або алкокси, в залежності від обставин, заміщений одним або більше атомами галогену. Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I.

Термін "гетероатом" означає азот, кисень або сірку і включає будь-яку окиснену форму азоту і сірку, і кватернізовану форму будь-якого основного азоту. Також термін "азот" включає заміщений азот гетероциклического кільця. Як приклад, в насиченому або частково ненасиченому кільці, яке має 0-3 гетероатомів, які вибирають з кисню, сірки або азоту, азот може бути N (як в 3,4-дигідро-2-піролілі), NH (як в піролідінілі) або NR^+ (як в N-заміщеному піролідінілі).

Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклический", як використано тут, означає кільцеву аліфатичну систему, яка має від трьох до чотирнадцяти членів. Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклический", насичений або частково ненасичений, також відноситься до кілець, які є необов'язково заміщеними. Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклический" також включають аліфатичні кільця, які прикріплені до одного або більше ароматичних або неароматичних кілець, таких як в декагідронафтілі або тетрагідронафтілі, де радикал або точка прикріплення знаходиться на аліфатичному кільці. Місточкові кільцеві системи також включені в об'єм терміну "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло" або "карбоциклический".

Термін "арил", який використовують окремо або як частину більшого фрагмента, як в "аралкілі", "аралкокси" або "арилоксіалкілі", відноситься до ароматичних кільцевих груп, які мають від п'яти до чотирнадцяти членів, як наприклад феніл, бензил, фенетил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Термін "арил" також відноситься до кілець, які є необов'язково заміщеними. Термін "арил" може використовуватись взаємозамінно з терміном "арильне кільце". "Арил" також включає прикріплені ароматичні поліциклическі кільцеві системи, в яких ароматичне кільце прикріплене до одного або більше кілець. Приклади включають 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил і 2-антрацил. Також в об'єм терміну "арил" включена, як використано тут, група, в якій ароматичне кільце прикріплене до одного або більше неароматичних кілець, таких як в інданілі, фенантридинілі або тетрагідронафтілі, де радикал або точка прикріплення знаходиться на ароматичному кільці.

Термін "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклический", як використано тут, включає неароматичні кільцеві системи, які мають від трьох до чотирнадцяти членів, переважно від п'яти до десяти, в якій один або більше кільцевих вуглеців, переважно від одного до чотирьох, кожний заміщений гетероатомом, таким як N, O або S. Приклади гетероциклических кілець включають 3-1H-бензімідазол-2-он, (1-заміщений)-2-оксо-бензімідазол-3-іл, 2-тетрагідрофураніл, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідропіраніл, 3-тетрагідропіраніл, 4-тетрагідропіраніл, [1,3]-діоксаланіл, [1,3]-дитіоланіл, [1,3]-діоксаніл, 2-тетрагідротіофеніл, 3-тетрагідротіофеніл, 2-морфолініл, 3-морфолініл, 4-морфолініл, 2-тіоморфолініл, 3-тіоморфолініл, 4-тіоморфолініл, 1-піролідініл, 2-піролідініл, 3-піролідініл, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл, 1-піперидиніл, 2-

піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, 4-тіазолідиніл, діазолоніл, N-заміщений діазолоніл, 1-фталімідиніл, бензоксаніл, бензопіролідиніл, бензопіперидиніл, бензоксоланіл, бензотіоланіл і бензотіаніл. Також в об'єм терміну "гетероциклі" або "гетероциклічний", як використано тут, включена група, в якій неароматичне гетероатом-вмісне кільце прикріплене до одного або більше ароматичних або неароматичних кілець, таких як в індолінілі, хроманілі, фенантрдинілі або тетрагід-рохінолінілі, де радикал або точка прикріплення знаходяться на неароматичному гетероатом-вмісному кільці. Місточкові кільцеві системи також включені в об'єм терміну "гетероциклі" або "гетероциклічний". Термін "гетероцикл", "гетероциклі" або "гетероциклічний", насичений або частково ненасичений, також відноситься до кілець, які є необов'язково заміщеними.

Термін "гетероарил", використаний окремо або як частина більшого фрагмента, як в "гетероаралкілі" або "гетероарилалкокси", відноситься до гетероароматичних кільцевих груп, які мають від п'яти до чотирнадцяти членів. Приклади гетероарильних кілець включають 2-фураніл, 3-фураніл, 3-фуразиніл, N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-оксадіазоліл, 5-оксадіазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 1-піразоліл, 2-піразоліл, 3-піразоліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідил, 4-піримідил, 5-піримідил, 3-піридазиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 5-тетразоліл, 2-триазоліл, 5-триазоліл, 2-тієніл, 3-тієніл, карбазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, індоліл, хінолініл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, бензімідазоліл, ізохінолініл, індазоліл, ізоіндоліл, акридиніл або бензоізоксазоліл. Також в об'єм терміну "гетероарил", як використано тут, включена група, в якій гетероатомне кільце прикріплене до одного або більше ароматичних або неароматичних кілець, де радикал або точка прикріплення знаходяться на гетероароматичному кільці. Приклади включають тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл і піридо[3,4-d]піримідиніл. Термін "гетероарил" також відноситься до кілець, які є необов'язково заміщеними. Термін "гетероарил" може використовуватись взаємозамінно з терміном "гетероарильне кільце" або терміном "гетероароматичний".

Арил (включаючи аралкіл, аралкокси, арилоксиалкіл і тому подібне) або гетероарильна група (включаючи гетероаралкіл і гетероарилалкокси і тому подібне) може містити один або більше замісників. Якщо інше не зазначено, приклади придатних замісників на ненасиченому вуглецевому атомі арильної, гетероарильної, аралкільної або гетероаралкільної групи звичайно включають галоген, -R°, -OR°, -SR°, 1,2-метилен-діокси, 1,2-етилендіокси, захищений OH (як наприклад ацилокси), феніл (Ph), заміщений Ph, -O(Ph), заміщений -O(Ph), -CH₂(Ph), заміщений -CH₂(Ph), -CH₂CH₂(Ph), заміщений -CH₂CH₂(Ph), -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°CO₂R°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°CO₂R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -

CO₂R°, -C(O)R°, -C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -SO₂N(R°)₂, -S(O)₂, -NR°SO₂N(R°)₂, -NR°SO₂R°, -C(=S)N(R°)₂, -C(=NH)N(R°)₂, -(CH₂)_yNHC(O)R°, -(CH₂)_yNHC(O)CH(V-R°)(R°); де кожний R° незалежно вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної аліфатичної групи, незаміщеного гетероарильного або гетероциклічного кільця, фенілу (Ph), заміщеного Ph, -O(Ph), заміщеного -O(Ph), -CH₂(Ph) або заміщеного -CH₂(Ph) або два незалежні випадки R°, взяті разом з їх проміжним(и) атом(ами), утворюють необов'язково заміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене моноциклічне або біциклічне кільце, яке має 0-4 гетероатомів, які незалежно вибирають з азоту, кисню або сірки; у являє собою 0-6; і V являє собою місточкову групу. Якщо інше не зазначено, приклади замісників на аліфатичній групі або фенільному кільці R° звичайно включають аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, галоген, алкіл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкокси, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, гідрокси, галоалкокси або галоалкіл.

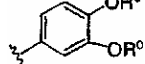
Аліфатична група або неароматичне гетероциклічне кільце може містити один або більше замісників. Якщо інше не зазначено, приклади придатних замісників на насиченому вуглеці аліфатичної групи або неароматичного гетероциклічного кільця звичайно включають ті, які перелічені вище для ненасиченого вуглецю арильної або гетероарильної групи, і наступні: =O, =S, -NNHR°, =NN(R°)₂, =N-, =NNHC(O)R°, =NNHCO₂(алкіл), =NNHSO₂(алкіл) або =NR°, де кожний R° незалежно вибирають з водню, незаміщеної аліфатичної групи або заміщеної аліфатичної групи. Приклади замісників на аліфатичній групі включають аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, галоген, алкіл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкокси, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, гідрокси, галоалкокси або галоалкіл.

Якщо інше не зазначено, придатні замісники на азоті неароматичного гетероциклічного кільця звичайно включають -R°, -N(R°)₂, -C(O)R°, -CO₂R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -SO₂R°, -SO₂N(R°)₂, -C(=S)N(R°)₂, -C(=NH)N(R°)₂ і -NRSO₂R°; де кожний R° незалежно вибирають з водню, аліфатичної групи, заміщеної аліфатичної групи, фенілу (Ph), заміщеного Ph, -O(Ph), заміщеного -O(Ph), CH₂(Ph), заміщеного CH₂(Ph) або незаміщеного гетероарильного або гетероциклічного кільця або два незалежні випадки R°, взяті разом з їх проміжним(и) атомом(ами), утворюють необов'язково заміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене моноциклічне або біциклічне кільце, яке має 0-4 гетероатомів, які незалежно вибирають з азоту, кисню або сірки. Якщо інше не зазначено, приклади замісників на аліфатичній групі або фенільному кільці звичайно взагалі включають аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, галоген, алкіл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінокарбонілокси, діалкіламінокарбонілокси, алкокси, нітро, ціано,

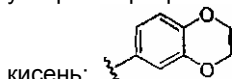
карбокиси, алкоксикарбоніл, алкілкарбоніл, гідрокси, галоалкокси або галоалкіл.

Як докладно розкрито вище, у деяких втіленнях, два незалежні випадки R° (або R^{+} або будь-яка інша змінна, яка так само визначається в описі і формулі) взяті разом з їх проміжним(и) атомом(ами) для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-12 членне, насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене моноциклічне або біциклічне кільце, яке має 0-4 гетероатомів, які незалежно вибирають з азоту, кисню або сірки.

Типові кільця, які утворюються тоді, коли два незалежні випадки R° (або R^{+} або будь-яка інша змінна, яка так само визначається в описі і формулі), взяті разом з їх проміжним(и) атомом(ами), включають, але не обмежуються цим, наступне: а) два незалежні випадки R° (або R^{+} або будь-яка інша змінна, яка так само визначається в описі і формулі), які зв'язані з однаковим атомом і взяті разом з цим атомом для того, щоб утворити кільце, наприклад, $N(R^{\circ})_2$, де обидва випадки R° взяті разом з атомом азоту для того, щоб утворити піперидин-1-ільну, піперизин-1-ільну або морфолін-4-ільну групи; і б) два незалежні випадки R° (або R^{+} або будь-яка інша змінна, яка так само визначається в описі і формулі), які зв'язані з різними атомами і взяті разом з обома цими атомами для того, щоб утворити кільце, наприклад, де фенільна група заміщена двома випадками OR°



, ці два випадки R° взяті разом з атомами кисню, з якими вони зв'язані, для того, щоб утворити прикріплене 6-членне кільце, яке містить



кисень: . Буде прийнято до уваги, що різноманітність інших кілець (наприклад, також спіро- і місточкових кілець) може бути утворена тоді, коли два незалежні випадки R° (або R^{+} або будь-яка інша змінна, яка так само визначається в описі і формулі) взяті разом з їх проміжним(и) атомом(ами), і що приклади, які докладно розкриті вище, не є обмежувальними.

Якщо інше не зазначене, термін "місточкова група" або "місточок" означає органічний фрагмент, який з'єднує дві частини сполуки. Місточки звичайно складаються з атому, такого як кисень або сірка, одиниці, такої як $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ або ланцюгу атомів, такого як алкілідено-

вий ланцюг. Молекулярна маса місточка звичайно знаходиться в діапазоні від близько 14 до 200, переважно в діапазоні від 14 до 96 з довжиною до близько шести атомів. Приклади місточків включають насичений або ненасичений C_{1-6} алкіліденовий ланцюг, який є необов'язково заміщеним, і де один або два насичені вуглеці ланцюга є необов'язково заміщеними $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$ або $-NHSO_2-$.

Термін "алкіліденовий ланцюг" або "алкілено-вий ланцюг" відноситься до необов'язково заміщеного, нерозгалуженого або розгалуженого вуглецевого ланцюга, який може бути повністю насичений або мати одну або більше одиниць ненасичення. Необов'язкові замісники є такими ж, як описано вище для аліфатичної групи.

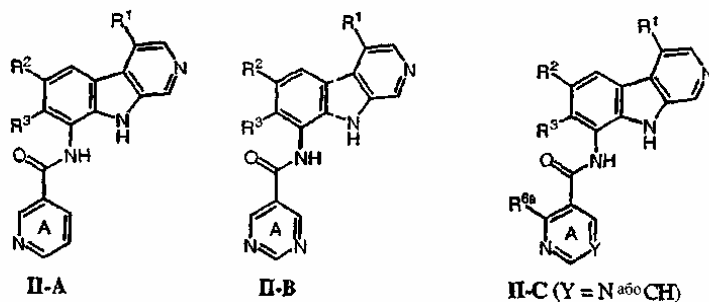
Комбінація замісників або змінних є можливою, тільки якщо така комбінація приводить до стійкої або хімічно придатної сполуки. Стійка сполука або хімічно придатна сполука являє собою ту, в якій хімічна структура по суті не змінюється, коли її зберігають при температурі $40^{\circ}C$ або менше, переважно $25^{\circ}C$ або менше, за відсутності вологості або інших хімічно реактивних умов, протягом щонайменше тижня.

Якщо інше не зазначене, структури, які зображуються тут, також, як розуміється, включають всі стереохімічні форми структури; тобто, конфігурації R і S для кожного асиметричного центра. Таким чином, єдині стереохімічні ізомери, також як і енантіомерні і діастереомерні суміші даних сполук знаходяться в об'ємі даного винаходу. Якщо інше не зазначене, структури, які зображуються тут, також, як розуміється, включають сполуки, які відрізняються тільки за наявністю одного або більше ізотопічно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, які мають дані структури, за винятком заміщення атома водню дейтерієм або тритієм або заміщення вуглецю ^{12}C або ^{14}C -збагаченим вуглецем, знаходяться в об'ємі даного винаходу.

Опис типових сполук:

В одному втіленні сполук формули I, Кільце A вибирають з піридинільного або піримідинільного кільця, яке заміщене 1-2 R^{6a} групами. У цьому втіленні, переважне Кільце A включає 3-піридинільне або 5-піримідинільне кільце, показане нижче сполуками формули II-A і II-B, відповідно.

Таблиця 1. Суміші, де Кільце A являє собою Піридил або Піримідиніл



Переважно, R^{6a} вибирають з гало або C_{1-6} аліфатичного, такого як хлор або метил. Коли R^{6a} являє собою аліфатичну групу, таку як метил, придатне положення для групи R^{6a} знаходиться у 2-положенні піридинільного кільця або 4-положенні піримідинільного кільця, як показано на II-C вище. Окремі фрагменти Кільця А являють собою 2-метил-3-піридиніл і 4-метил-5-піримідиніл. Було знайдено, що сполуки формули II-C, в яких R^{6a} являє собою металеву групу, є несподівано більш потужними у біологічному дослідженні на інгібування ІКК, ніж аналогічні сполуки, які мають незаміщений піридин Кільця А, такі як ті, які розкрито у вищезазначеній Ritzeler et al. PCT заявки WO 01/68648.

У деяких втіленнях, R^1 являє собою водень, гало, C_{1-2} алкіл, аміно або $(C_{1-2}алкіл)_{1-2}$ аміно. Переважні R^1 групи являють собою невеликі групи, такі як водень, метил, аміно і фтор.

Переважні R^2 групи включають водень і гало. Хлор являє собою переважну R^2 гало групу.

Переважні R^3 групи включають водень, гало (особливо хлор) і алкокси. Приклади придатних алкоксигруп включають C_{1-4} алкоксигрупи, такі як метокси, етокси, пропокси і циклопропілметокси.

В іншому втіленні, Кільце А вибирають з 5-6 членного неароматичного кільця, яке має 0-2 гетероатомів, які вибирають з азоту, кисню і сірки. Вони визначаються звичайно як сполуки формули III. Приклади груп неароматичного Кільця А включають морфолінільне, піперидинільне, піперазинільне, піролідинільне, піранільне, тетрагідрофуранільне, циклогексильне, цикlopentильне і

тіоморфолінільне кільце. Переважно, такі неароматичні кільця є заміщеними за допомогою (i) - $C(R^9)_3$ або -W-G, (ii) 0-4 R^{6b} і (iii) 0-1 оксогруп на кільцевому вуглеці або 0-2 оксогруп на кільцевій сірці. Більш переважно, такі неароматичні кільця заміщені за допомогою (i) -W-G, (ii) 0-2 R^{6b} і (iii) 0-1 оксогруп на кільцевому вуглеці або 0-2 оксогруп на кільцевій сірці.

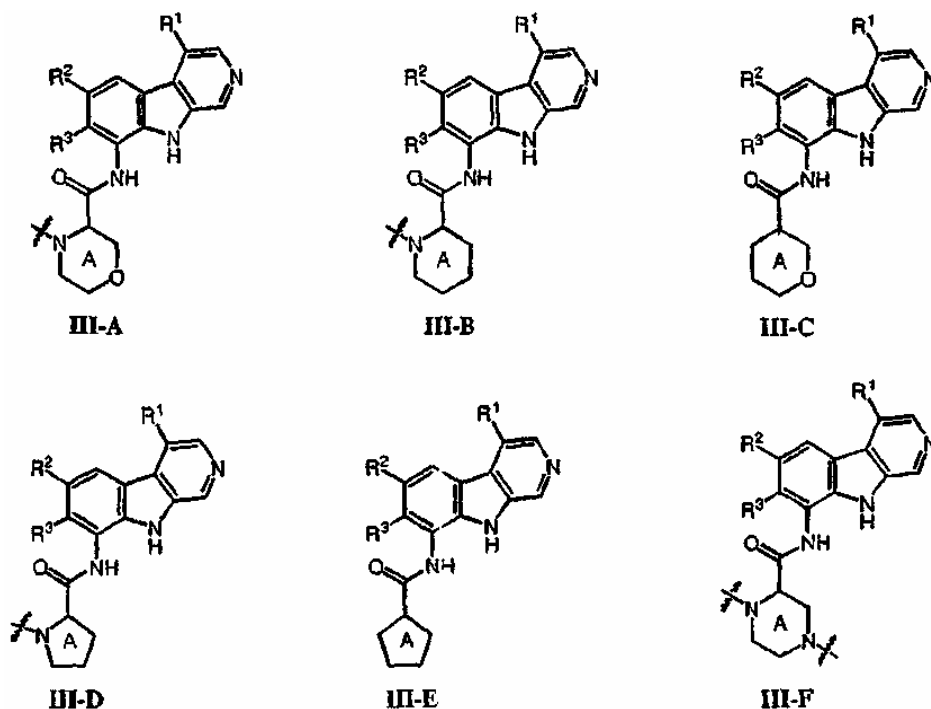
Переважний G являє собою $-NR^4R^5$ або 3-7 членне гетероциклільне кільце. Переважний G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне кільце, де G заміщений 1-4 R^{10} . Більш переважно G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне кільце, де G заміщений 1-2 R^{10} .

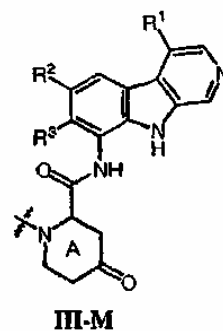
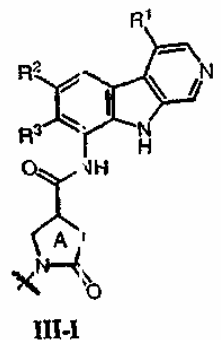
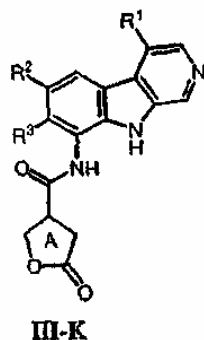
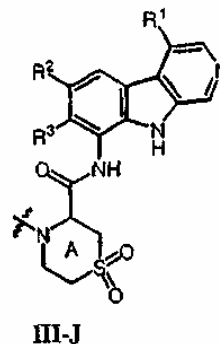
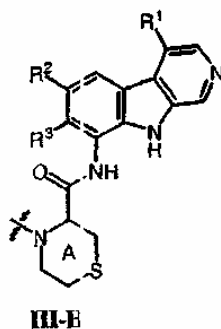
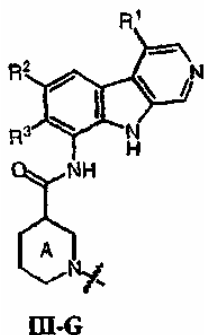
Переважний R^4 являє собою водень, 5-6-членне гетероциклільне кільце або C_{1-6} аліфатичний, більш переважно водень або C_{1-6} аліфатичний. R^4 може також бути C_{1-6} алкокси.

Переважний R^5 являє собою водень, необов'язково заміщене 5-6-членне арильне, гетероарильне, карбоциклільне або гетероциклільне кільце або необов'язково заміщений C_{1-6} аліфатичний, більш переважно водень або необов'язково заміщений C_{1-6} аліфатичний. В інших переважних втіленнях, R^5 являє собою водень, 5-6-членне гетероциклільне кільце або C_{1-6} аліфатичний, більш переважно водень або C_{1-6} аліфатичний.

Різні сполуки III формули, де Кільце А являє собою неароматичне кільце, показані в Таблиці 2. Для легкості перегляду, замісники на цих сполуках неароматичного Кільця А, за винятком оксогрупи в деяких випадках, не показані.

Таблиця 2. Сполуки, де Кільце А є неароматичним





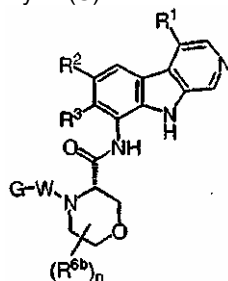
Коли Кільце А являє собою неароматичне, шестичленне гетероциклічне кільце, придатне положення для W-G і $-C(R^9)_3$ замісників на Кільці А являє собою ортоположення до положення, де прикріплена бета-карболінова частина. Наприклад, у сполуках III-A, III-B, III-D, III-H, III-J і III-M, переважне положення для прикріплення -W-G і $-C(R^9)_3$ знаходиться на азоті Кільця А або на N-1 у випадку сполуки III-F.

Переважно, W являє собою $-Q-$, $-Q-C(O)-$, $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$ або $-C(R^9)_2-[C(R^9)(R^{12})]_2-$, де R^9 являє собою водень. Більш переважно, W являє собою $-Q-$, $-Q-C(O)-$ або $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$. R^{12} являє собою водень, C_{1-6} аліфатичний, заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений бензил або бічний ланцюг амінокислоти, зокрема бічний ланцюг природної амінокислоти. Приклади окремих ланцюгів природної амінокислоти включають бічні ланцюги аланіну, фенілаланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, серину, тирозину, аспарагінової кислоти і глутамінової кислоти.

В одному втіленні, W являє собою $Q-C(O)-$. У цьому втіленні, переважний Q являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2-CH_2-$, більш переважно $-CH_2-$.

В іншому втіленні, Кільце А є заміщеним 0-2 R^{6b} . Переважна група R^{6b} являє собою метил. Коли Кільце А являє собою неароматичне шестичленне кільце, одне втілення забезпечує сполуки формули III, де є дві метильні групи на пара-положенні Кільця А, де прикріплена бета-карболінова частина. Приклад цього втілення являє собою сполуку, де Кільце А являє собою 6,6-диметилморфолінільне кільце. Переважно, такі сполуки є надалі заміщеними -W-G, як описано тут вище.

Коли Кільце А являє собою морфолінільне кільце, було виявлено, що переважними є сполуки, які мають "S" стереохімію в положенні 3 морфолінового кільця, як показано нижче сполуками формули (S)-III-A.



в якій n являє собою 0-4 і R^1 , R^2 , R^3 , W, G і R^{6b} є такими ж, як визначено тут вище. Аналогічно, очікується, що "S" стереохімія також є переважною для інших сполук шестичленного неароматичного Кільця А формули III.

Одне втілення сполуки формули А відноситься до сполуки формули III-A або (S)-III-A, в якій:

R^1 являє собою водень, гало, метил або аміно;

R^2 являє собою водень, метил або гало;

R^3 являє собою водень, гало, алкокси або $(C_{1-6}$ аліфатичний) $_2$ аміно;

Кільце А є заміщеним 0-2 R^{6b} ;

R^{6b} являє собою C_{1-3} аліфатичний;

W являє собою $-Q-$, $-Q-C(O)-$, $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$ або $-C(R^9)_2-[C(R^9)(R^{12})]_2-$;

Q являє собою $-C(R^9)_2-$ або $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$;

G являє собою $-NR^4R^5$, $-N(R^9)CONR^4R^5$, $-N(R^9)SO_2(C_{1-3}$ аліфатичний), $-N(R^9)COCF_3$, $-N(R^9)CO(C_{1-6}$ аліфатичний), $-N(R^9)CO$ (гетероцикл), $-N(R^9)CO$ (гетероарил), $-N(R^9)CO$ (арил), 3-10-членне моноциклічне або

біциклічне гетероциклільне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце, в якому кожний гетероарильний, арильний і гетероциклільний фрагмент G є необов'язково заміщеним 1-4 R¹⁰;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою: а) водень;

б) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу, або

с) C₁₋₆аліфатичну групу, яка необов'язково заміщена за допомогою:

гало, -OR⁷, -CN, -SR³, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, яка необов'язково надалі заміщена C₁₋₆аліфатичним, -CF₃, гало, -OR, -CN, -SR, -S(O)₂R, -C(O)R, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C₁₋₆аліфатичного або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R⁸ являє собою незалежно необов'язково заміщений C₁₋₄аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу;

R⁹ являє собою водень;

кожний R¹⁰ незалежно вибирають з оксо, -R¹¹, -T-R¹¹ або -V-T-R¹¹ або два випадки R¹⁰, взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;

кожний R¹¹ незалежно вибирають з -CF₃, гало, -OR^{7a}, -CN, -SR^{8a}, -S(O)₂R^{8a}, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})₂, -N(R⁷)C(O)R^{7a}, -N(R⁷)CO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂, -N(R⁷)SO₂R^{7a}, -N(R⁷)C(O)N(R^{7a})₂ або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг;

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, -C(O) або -CO₂; i

R¹² являє собою водень, C₁₋₆аліфатичний, заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений бензил.

Інше втілення сполук формули A відноситься до сполук формули III-A або (S)-III-A, в якій:

R¹ являє собою водень, гало, метил або аміно;

R² являє собою водень, метил або гало;

R³ являє собою водень, гало, алкокси або (C₁₋₆аліфатичний)₂аміно;

Кільце A є заміщеним 0-2 R^{6b};

R^{6b} являє собою C₁₋₃аліфатичний;

W являє собою -Q-, -Q-C(O)-, -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)- або -C(R⁹)₂-[C(R⁹)(R¹²)]₂;

Q являє собою -C(R⁹)₂- або -C(R⁹)₂C(R⁹)₂;

G являє собою -NR⁴R⁵, -N(R⁹)C(O)NR⁴R⁵, -N(R⁹)SO₂(C₁₋₃аліфатичний), -N(R⁹)C(O)CF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆аліфатичний), i -N(R⁹)CO(гетероцикліл), -N(R⁹)CO(гетероарил), -N(R⁹)CO(арил), 5-6-членне гетероциклільне кільце або 5-6-членний гетероарил, в якому кожний гетероарильний, арильний і гетероциклільний фрагмент G є необов'язково заміщеним 1-3 R¹⁰;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичного або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R⁸ незалежно вибирають з C₁₋₄аліфатичного;

R⁹ являє собою водень;

кожний R¹⁰ незалежно вибирають з оксо, R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹;

кожний R¹¹ незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичного, гало, -S(O)₂N(R⁷)₂, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг;

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, -C(O) або -CO₂; i

R¹² являє собою водень, C₁₋₆аліфатичний, заміщений або незаміщений феніл або заміщений або незаміщений бензил.

Інше втілення відноситься до сполук формули III-A або (S)-III-A, в якій:

R¹ являє собою водень, метил, фтор або аміно;

R² являє собою хлор;

R³ являє собою водень або алкокси;

Кільце A є заміщеним -W-G і 0-2 R^{6b};

R^{6b} являє собою метил;

W являє собою -Q-, -Q-C(O)- або -C(R⁹)₂-C(R⁹)(R¹²)-;

Q являє собою -C(R⁹)₂- або -C(R⁹)₂C(R⁹)₂;

G являє собою -NR⁴R⁵, -N(R⁹)C(O)NR⁴R⁵, N(R⁹)C(O)CF₃, -N(R⁹)CO(C₁₋₆аліфатичний), i -N(R⁹)CO(гетероцикліл), -N(R⁹)CO(гетероарил), 3-10-членне моноциклічне або біциклічне гетероциклільне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце, де кожний гетероарильний і гетероциклільний фрагмент G є необов'язково заміщеним 1-4 R¹⁰;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою:

а) водень;

б) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

с) C_{1-6} аліфатичну групу, яка необов'язково заміщена за допомогою:

гало, $-OR^7$, $-CN$, SR^8 , $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, яка необов'язково надалі заміщена C_{1-6} аліфатичним, $-CF_3$, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 являє собою незалежно необов'язково заміщений C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

R^9 являє собою водень;

кожний R^{10} незалежно вибирають з оксо, $-R^{11}$, $-T-R^{11}$ або $-V-T-R^{11}$ або два випадки R^{10} , взятих разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;

кожний R^{11} незалежно вибирають з $-CF_3$, гало, $-OR^{7a}$, $-CN$, $-SR^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})CO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})SO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$ або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-6} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг;

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$; і

R^{12} являє собою водень, C_{1-6} аліфатичний, феніл або бензил.

Ще інше втілення відноситься до сполук формули III-A або (S)-III-A, в якій:

R^1 являє собою водень, метил, фтор або аміно;

R^2 являє собою хлор;

R^3 являє собою водень або алкокси;

Кільце A є заміщеним $-W-G$ і 0-2 R^{6b} ;

R^{6b} являє собою метил;

W являє собою $-Q-$, $-Q-C(O)-$ або $-C(R^9)_2-C(R^9)(R^{12})-$;

Q являє собою $-C(R^9)_2$ або $-C(R^9)_2C(R^9)_2-$;

G являє собою $-NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)NR^4R^5$, $-N(R^9)C(O)CF_3$, $-N(R^9)CO(C_{1-6}аліфатичний)$ і $-N(R^9)CO(гетероциклілу)$, $-N(R^9)CO(гетероарил)$, 5-6-членне гетероциклільне кільце або 5-6-членний гетероарил, в якому кожний гетероарильний і гетероциклільний фрагмент G необов'язково заміщений 1-3 R^{10} ;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 незалежно вибирають з C_{1-4} аліфатичного;

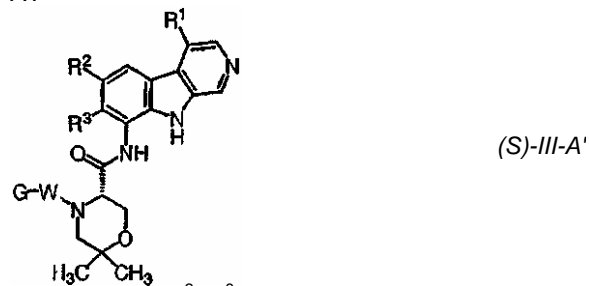
R^9 являє собою водень;

кожний R^{10} незалежно вибирають з оксо, R^{11} , $T-R^{11}$ або $V-T-R^{11}$;

кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

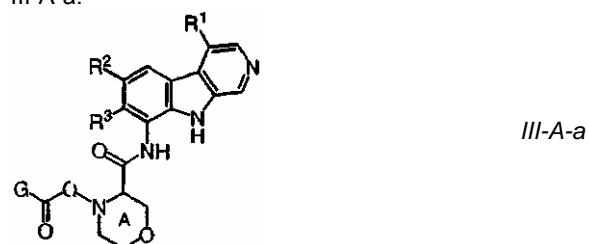
T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг;

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$; і R^{12} являє собою водень, C_{1-6} аліфатичний, феніл або бензил. Переважні сполуки формули III-A являють собою формули (S)-III-A':



в якій R^1 , R^2 , R^3 , W і G є такими ж, як визначено тут вище для (S)-III-A.

Інше втілення відноситься до сполук формули III-A-a:



або їх фармацевтично прийнятної солі, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$, $-CH(R^9)-$ або $-C(R^9)_2-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 3-7-членне гетероциклільне або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, C_{1-3} аліфатичний, аміно, ціано, $(C_{1-3}алкіл)_{1-2}$ аміно, C_{1-3} алкокси, $(C_{1-3}аліфатичний)-C(O)-$, $(C_{1-6}аліфатичний)-CO_2-$ або $(C_{1-3}аліфатичний)-C(O)NH-$;

R^2 являє собою водень, гало, C_{1-3} аліфатичний, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси або C_{1-3} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало, C_{1-6} аліфатичний, C_{1-6} галоалкіл, C_{1-6} алкокси, гідрокси, аміно, ціано або $(C_{1-6}$ алкіл) $_{1-2}$ аміно;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, необов'язково надалі заміщеної C_{1-6} аліфатичним, $-CF_3$, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Кільце А є заміщеним 0-4 R^{6b} ,

кожний R^6 незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичної групи;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 являє собою незалежно необов'язково заміщений C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

кожний R^9 незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного;

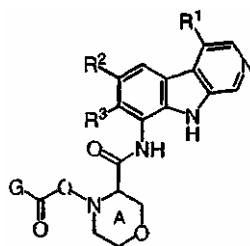
кожний R^{10} незалежно вибирають з оксо, $-R^{11}$, $-T-R^{11}$ або $-V-T-R^{11}$ або два випадки R^{10} , взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;

кожний R^{11} незалежно вибирають з $-CF_3$, гало, $-OR^{7a}$, $-CN$, $-SR^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})CO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})SO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$ або необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C_{1-6} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

Т являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

В являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Ще інше втілення відноситься до сполук формули III-A-a:



III-A-a

або їх фармацевтично прийнятної солі, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$, $-CH(R^9)-$ або $-C(R^9)_2-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 3-7-членне гетероциклільне або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, C_{1-3} аліфатичний, аміно, ціано, $(C_{1-3}$ алкіл) $_{1-2}$ аміно, C_{1-3} алкокси, $(C_{1-3}$ аліфатичний)- $C(O)-$, $(C_{1-6}$ аліфатичний)- CO_2- або $(C_{1-3}$ аліфатичний)- $C(O)NH-$;

R^2 являє собою водень, гало, C_{1-3} аліфатичний, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси або C_{1-3} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало, C_{1-6} аліфатичний, C_{1-6} галоалкіл, C_{1-6} алкокси, гідрокси, аміно, ціано або $(C_{1-6}$ алкіл) $_{1-2}$ аміно;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Кільце А є заміщеним 0-4 R^{6b} ;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичної групи;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 незалежно вибирають з C_{1-4} аліфатичного;

кожний R^9 незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з R^{11} , $T-R^{11}$ або $V-T-R^{11}$;

кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Т являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

В являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Одне втілення відноситься до сполук формули III-A-a, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$ або $CH(R^9)-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, C_{1-2} алкіл, аміно або $(C_{1-2}$ алкіл) $_{1-2}$ аміно;

R^2 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, яка необов'язково надалі заміщена C_{1-6} аліфатичним, $-CF_3$, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Кільце А є заміщеним 0-2 R^{6b} ;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичної групи;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 являє собою незалежно необов'язково заміщений C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

R^9 незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з оксо, $-R^{11}$, $-T-R^{11}$ або $-V-T-R^{11}$ або два випадки R^{10} , взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;

кожний R^{11} незалежно вибирають з $-CF_3$, гало, $-OR^{7a}$, $-CN$, $-SR^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})CO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})SO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$ або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-6} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

Т являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Інше втілення відноситься до сполук формули III-A-a, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$ або $CH(R^9)-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне або гетероарильне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, C_{1-2} алкіл, аміно або $(C_{1-2}алкіл)_{1-2}аміно$;

R^2 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, $-OR$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Кільце А є заміщеним 0-2 R^{6b} ;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичної групи;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

R^8 являє собою C_{1-4} аліфатичний;

R^9 незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з R^{11} , $T-R^{11}$ або $V-T-R^{11}$;

кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Т являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Інше втілення відноситься до сполук формули III-A-a, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$ або $CH(R^9)-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне кільце, яке має 1-2 кільцеві гетероатоми, які вибирають з кисню або азоту, що необов'язково заміщене 1-4 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, метил, аміно або $(C_{1-2}алкіл)_{1-2}аміно$;

R являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало або C_{1-2} аліфатичний;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, яка необов'язково надалі заміщена C_{1-6} аліфатичним, $-CF_3$, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Кільце А є заміщеним 0-2 R^{6b} ;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичної групи;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково за-

міщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити неов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 являє собою незалежно неов'язково заміщений C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно неов'язково заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

R^9 незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з оксо-, $-R^{11}$, $-T-R^{11}$ або $-V-T-R^{11}$, або два випадки R^{10} , взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють неов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;

кожний R^{11} незалежно вибирають з $-CF_3$, гало, $-OR^{7a}$, $-CN$, $-SR^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^7)C(O)R^{7a}$, $-N(R^7)CO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$, $-N(R^7)SO_2R^{7a}$, $-N(R^7)C(O)N(R^{7a})_2$ або неов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-6} аліфатичного, арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Ще інше втілення відноситься до сполук формули III-A-a, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$ або $CH(R^9)-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне кільце, яке має 1-2 кільцеві гетероатомі, які вибирають з кисню або азоту, що неов'язково заміщене 1-2 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, метил, аміно або $(C_{1-2}алкіл)_1$ -аміно;

R являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало або C_{1-2} аліфатичний;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, неов'язково заміщену гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

Кільце A є заміщеним нулем або двома R^{6b} ;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичної групи;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або C_{1-4} аліфатичного, або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 являє собою незалежно C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^9 незалежно вибирають C_{1-3} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з R^{11} , $T-R^{11}$ або $V-T-R^{11}$;

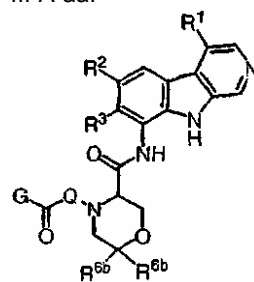
кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ або $N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; і

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

У переважних сполуках формули III-A-a, Q являє собою $-CH_2-$; G вибирають з неов'язково заміщеного піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, піролідинілу або $-NR^4R^5$; R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний; і R^5 являє собою C_{1-6} аліфатичний, 5-6-членний гетероцикліл або C_{1-6} гідроксіалкіл. В інших переважних сполуках формули III-A-a, Q являє собою $-CH_2-$; G вибирають з неов'язково заміщеного піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, піролідинілу або $-NR^4R^5$; R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний; і R^5 являє собою C_{1-6} аліфатичний, 5-6-членний гетероцикліл, C_{1-6} гідроксіалкіл, аміноалкіл або моно- або діалкіламіноалкіл. У переважних сполуках формули III-A-a, G є незаміщеним або заміщеним 1-4 групами, які незалежно вибирають з: C_{1-3} алкілу, $-OH$, $-CH_2OH$, $-COO(C_{1-4}алкілу)$, $-CH(CH_3)_2OH$, $=O$, F , $-CONHCH_3$, $O(C_{1-3}алкілу)$, $-CONH_2$, $-NHCOO(C_{1-4}алкілу)$, CF_3 , $-CON(C_{1-3}алкілу)_2$, $-OC-$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-NHSO_2CH_3$ або фенілу. Більш переважними є сполуки, де G є незаміщеним або заміщеним 1-2 групами, які незалежно вибирають з групи, яка складається з: C_{1-3} алкілу, HO -алкілу, алкоксикарбонілу, моно- або діалкіламінокарбонілу, і HO_2C -алкілу. Для сполук формули III-A-a в кожному з вищезазначених втілень переважною є (S) стереохімія в морфоліновому 3-положенні.

Інше втілення відноситься до сполук формули III-A-aa:



III-A-aa

або їх фармацевтично прийнятих солей, в якій Q являє собою $-CH_2-$ або $-CH(R^9)-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 3-10 членне моноциклічне або біциклічне гетероциклільне кільце, яке неов'язково заміщене 1-4 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало, C_{1-2} алкіл, аміно або $(C_{1-2}алкіл)_1$ -аміно;

R являє собою водень, гало, C_{1-4} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^4 являє собою водень або неов'язково заміщений C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою:

а) неов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарилу, гетероциклілу або карбоциклілу, або

b) C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ або арильної, гетероарильної, гетероциклічної або карбоциклічної групи, необов'язково надалі заміщеної C₁₋₆аліфатичним, -CF₃, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸, -SO₂N(R⁷)₂, -NR⁷SO₂R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C₁₋₆аліфатичного;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C₁₋₄аліфатичного або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

кожний R⁸ являє собою незалежно необов'язково заміщений C₁₋₄аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C₁₋₄аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу;

R⁹ незалежно вибирають з C₁₋₃аліфатичного;

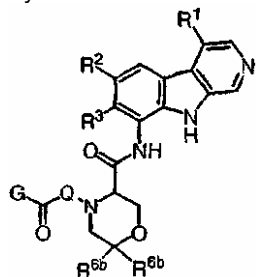
кожний R¹⁰ незалежно вибирають з =O, R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹ або два випадки R¹, взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне 3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклічне або карбоциклічне кільце;

кожний R¹¹ незалежно вибирають з -CF₃, гало, -OR^{7a}, -CN, -SR^{8a}, -S(O)₂R^{8a}, -C(O)R^{7a}, -CO₂R^{7a}, -N(R^{7a})₂, -C(O)N(R^{7a})₂, -N(R⁷)C(O)R^{7a}, -N(R⁷)CO₂R^{7a}, -SO₂N(R^{7a})₂, -N(R⁷)SO₂R^{7a}, -N(R⁷)C(O)N(R^{7a})₂ або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C₁₋₆аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг; i

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

Ще інше втілення відноситься до сполук формули III-A-aa:



III-A-aa

або їх фармацевтично прийнятної солі, в якій Q являє собою -CH₂- або -CH(R⁹)-;

G являє собою -NR⁴R⁵ або 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₂алкіл, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичний, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичний, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C₁₋₆аліфатичного;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичного або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклічне кільце;

R⁸ являє собою C₁₋₄аліфатичний;

R⁹ являє собою C₁₋₃аліфатичний;

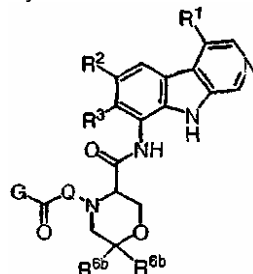
кожний R¹⁰ незалежно вибирають з =O, R¹¹, T-R¹¹ або V-T-R¹¹.

кожний R¹¹ незалежно вибирають з C₁₋₆аліфатичного, -CF₃, гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁷ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C₁₋₄алкіленовий ланцюг; i

V являє собою -O-, -N(R⁷)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)- або -CO₂-.

Ще інше втілення відноситься до сполук формули III-A-aa:



III-A-aa

або їх фармацевтично прийнятної солі, в якій

Q являє собою -CH₂- або -CH(R⁹)-;

G являє собою -NR⁴R⁵ або 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R¹⁰;

R¹ являє собою водень, гало, C₁₋₂алкіл, аміно або (C₁₋₂алкіл)₁₋₂аміно;

R² являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичний, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R³ являє собою водень, гало, C₁₋₂аліфатичний, C₁₋₂алкокси або C₁₋₂галоалкіл;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆аліфатичний;

R⁵ являє собою C₁₋₆аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, -OR⁷, -CN, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)CO₂R⁸ або -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C₁₋₆аліфатичного;

кожний R⁷ незалежно вибирають з водню або C₁₋₄аліфатичного або два R⁷ на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити

5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

R^8 являє собою C_{1-4} аліфатичний;

R^9 незалежно вибирають з C_{1-3} аліфатичного;

кожний R^{10} незалежно вибирають з R^{11} , T- R^{11} або V-T- R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; i

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Ще інше втілення відноситься до сполук формули III-A-aa, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало або метил;

R^2 являє собою водень, гало, C_{1-4} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою:

а) необов'язково заміщену групу, яку вибирають з арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу, або

б) C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену за допомогою:

гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ або арильної, гетероарильної, гетероциклільної або карбоциклільної групи, необов'язково надалі заміщеної C_{1-6} аліфатичним, $-CF_3$, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-NR^7SO_2R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C_{1-6} аліфатичного;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеного C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^{7a} незалежно вибирають з водню або необов'язково заміщеної групи, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу або два R^{7a} на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити необов'язково заміщене 3-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

кожний R^8 являє собою незалежно необов'язково заміщений C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^{8a} являє собою незалежно необов'язково заміщену групу, яку вибирають з C_{1-4} аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу;

кожний R^{10} незалежно вибирають з $=O$, R^{11} , T- R^{11} або V-T- R^{11} або два випадки R^{10} , взяті разом з атомом(ами), з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене моноциклічне або біциклічне

3-8-членне арильне, гетероарильне, гетероциклільне або карбоциклільне кільце;

кожний R^{11} незалежно вибирають з $-CF_3$, гало, $-OR^{7a}$, $-CN$, $-SR^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-C(O)R^{7a}$, $-CO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})_2$, $-C(O)N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})C(O)R^{7a}$, $-N(R^{7a})CO_2R^{7a}$, $-SO_2N(R^{7a})_2$, $-N(R^{7a})SO_2R^{7a}$, $-N(R^{7a})C(O)N(R^{7a})_2$ або необов'язково заміщену групу, яку вибирають з $Ci.6$ аліфатичного, арилу, гетероарила, гетероциклілу або карбоциклілу;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; i

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Інше втілення відноситься до сполук формули Ш-A-aa, в якій:

Q являє собою $-CH_2-$;

G являє собою $-NR^4R^5$ або 5-6-членне гетероциклільне кільце, необов'язково заміщене 1-2 R^{10} ;

R^1 являє собою водень, гало або метил;

R^2 являє собою водень, гало, C_{1-2} аліфатичний, C_{1-2} алкокси або C_{1-2} галоалкіл;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою C_{1-6} аліфатичну групу, необов'язково заміщену гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^8$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C_{1-6} аліфатичного;

кожний R^7 незалежно вибирають з водню або C_{1-4} аліфатичного або два R^7 на однаковому атомі азоту взяті разом з азотом для того, щоб утворити 5-6-членне гетероарильне або гетероциклільне кільце;

R^8 являє собою C_{1-4} аліфатичний;

кожний R^{10} незалежно вибирають з R^{11} , T- R^{11} або V-T- R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно вибирають з C_{1-6} аліфатичного, гало, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ або $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;

T являє собою нерозгалужений або розгалужений C_{1-4} алкіленовий ланцюг; i

V являє собою $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ або $-CO_2-$.

Переважні сполуки III-A-aa являють собою сполуки, в яких:

Q являє собою $-CH_2-$;

G вибирають з необов'язково заміщеного піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, піролідинілу або $-NR^4R^5$;

R^1 являє собою водень, гало або метил;

R^2 являє собою гало;

R^3 являє собою водень;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} аліфатичний;

R^5 являє собою C_{1-6} алкокси, C_{1-6} аліфатичний або C_{1-6} гідроксіалкіл;

кожний R^{6b} незалежно вибирають з водню або C_{1-3} аліфатичного. Переважно, кожний R^{6b} являє собою водень або метил.

У переважних сполуках формули III-A-aa, G являє собою 3-7-членний азот, який містить гетероциклільне кільце, необов'язково заміщене 1-4 R^{10} . В інших переважних втіленнях, G являє собою 3-7-членний азот, який містить гетероциклільне

кільце, необов'язково заміщене 1-2 R¹⁰. У ще інших переважних втіленнях, 3-7-членний азот, який містить гетероциклічне кільце, являє собою 3-7-членний азот, який містить N-з'єднаний гетероцикліл, необов'язково заміщений 1-4 R¹⁰. У ще інших переважних втіленнях, 3-7-членний азот, який містить гетероциклічне кільце, являє собою 3-7-членний азот, який містить N-з'єднаний гетероцикліл, необов'язково заміщений 1-2 R¹⁰.

У переважних сполуках формули III-A-aa G є незаміщеним або заміщеним 1-4 групами, які незалежно вибирають з: C₁₋₃алкілу, -OH, -CH₂OH, -COO(C₁₋₄алкілу), -CH(CH₃)₂OH, =O, F, -CONHCH₃, O(C₁₋₃алкілу), -CONH₂, -NHCOO(C₁₋₄алкілу), -CF₃, -CON(C₁₋₃алкілу)₂, -OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂COOH, -NHSO₂CH₃ або фенілу. В інших переважних вті-

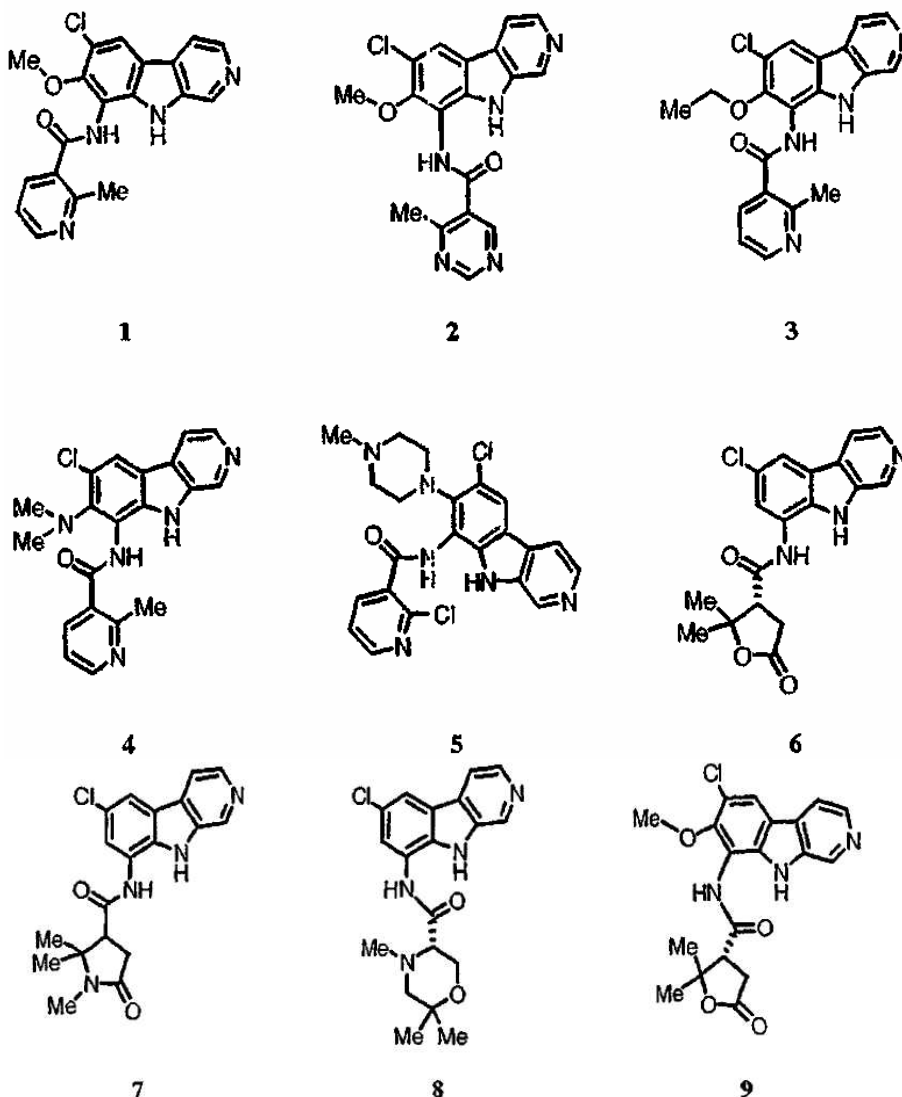
леннях, G є незаміщеним або заміщеним 1-2 групами, які незалежно вибирають з групи, яка складається з: C₁₋₃алкілу, HO-алкілу, алкоксикарбонілу, моно- або діалкіламінокарбонілу і HO₂C-алкілу.

Для сполук формули III-A-aa в кожному вищезазначених втілень, переважною є (S) стереохімія у три положенні позиції Кільця A морфоліну.

Приклади конкретних сполук формули I показані в Таблицях 3 і 4 нижче. Для сполук в Таблиці 3 і Таблиці 4 (і сполук, загально розкритих та проілюстрованих прикладом в іншому місці в описі) метильна група може бути представлена -CH₃, -Me або єдиною лінією (як проілюстровано у сполуках 64-207) без спеціально проілюстрованих атомів водню.

Таблиця 3

Конкретні приклади сполук формули I

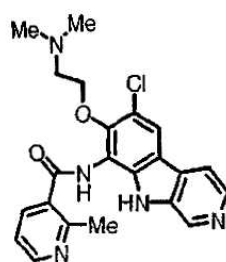


71



10

88638

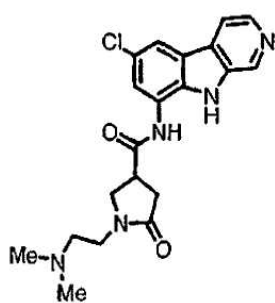


11

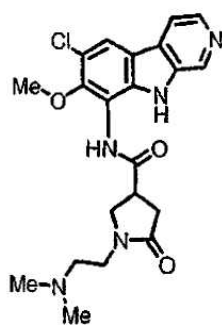
72



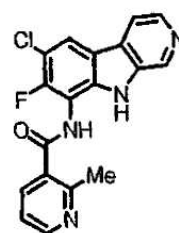
12



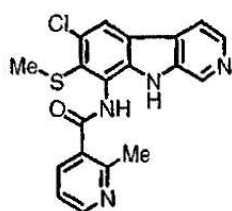
13



14



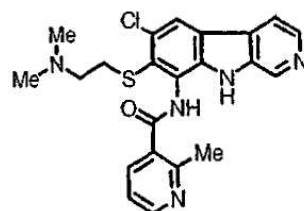
15



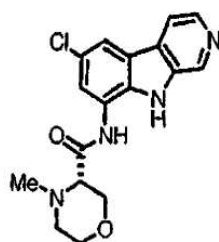
16



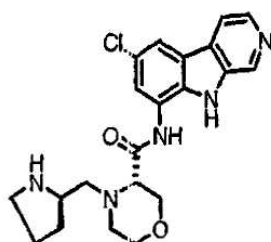
17



18



19



20

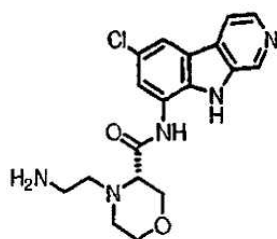


21

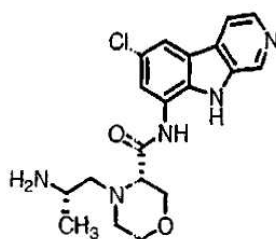
73

88638

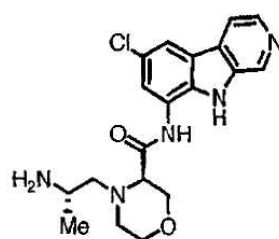
74



22



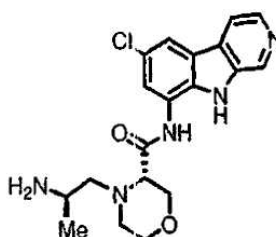
23



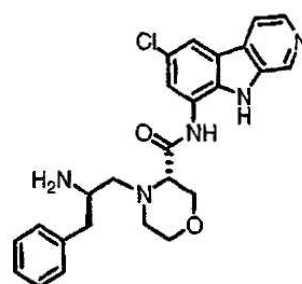
24



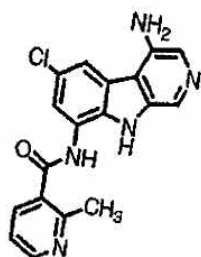
25



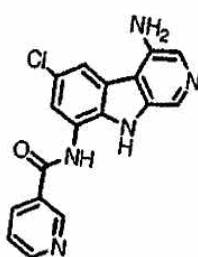
26



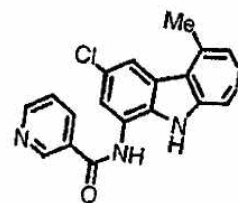
27



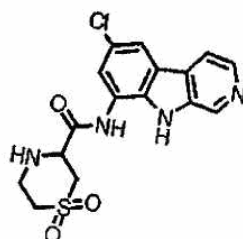
28



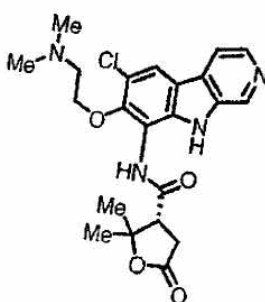
29



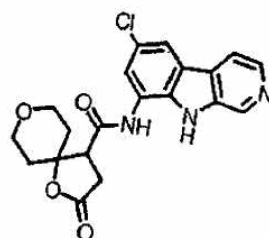
30



31



32

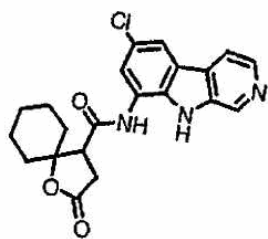


33

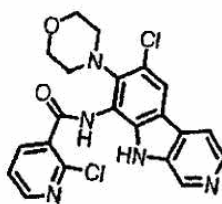
75

88638

76



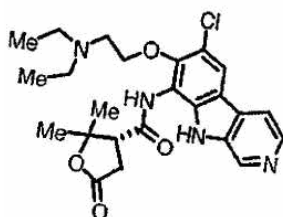
34



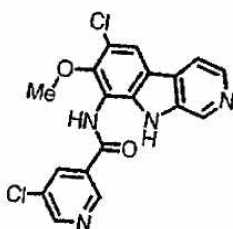
35



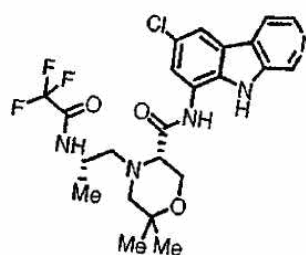
36



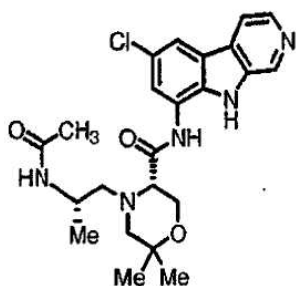
37



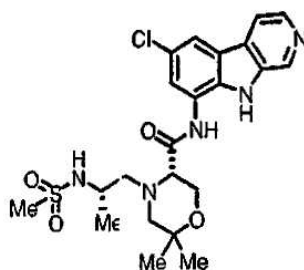
38



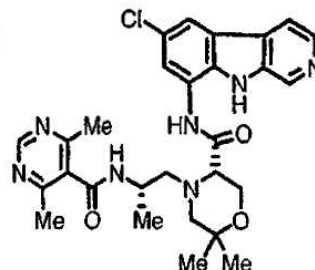
39



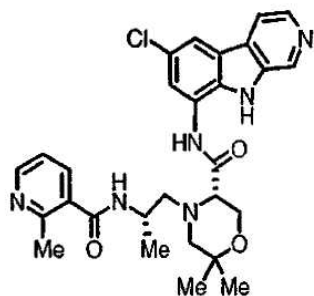
40



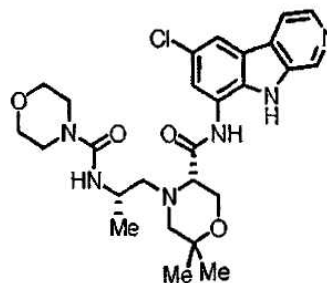
41



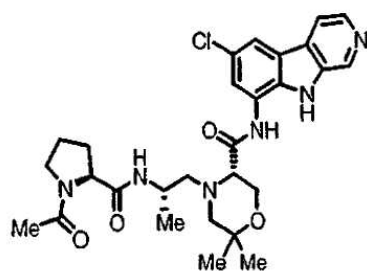
42



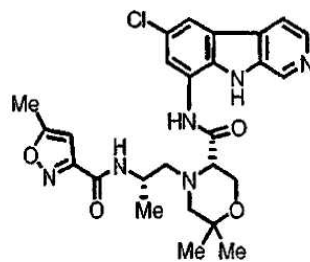
43



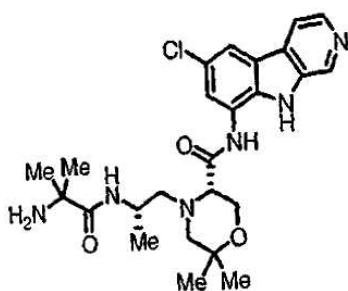
44



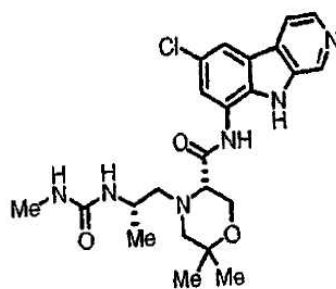
45



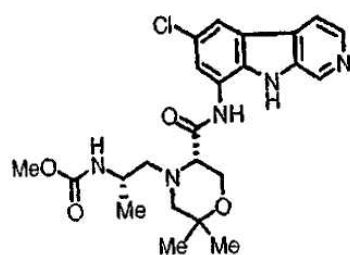
46



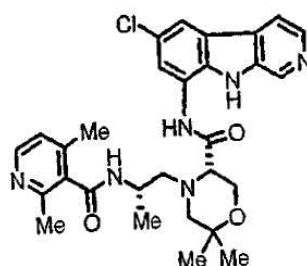
47



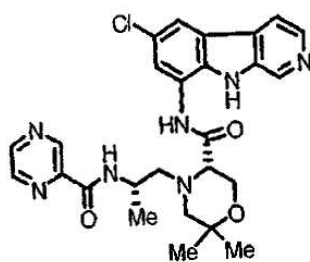
48



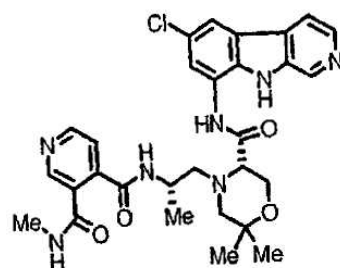
49



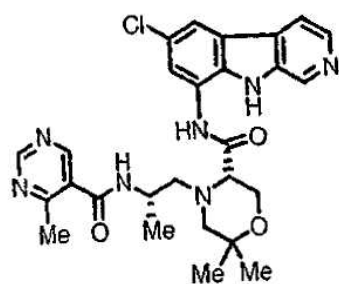
50



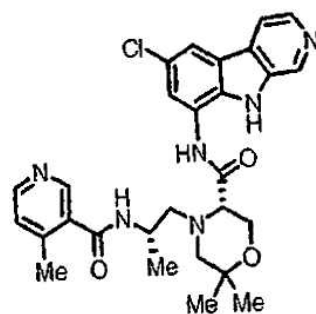
51



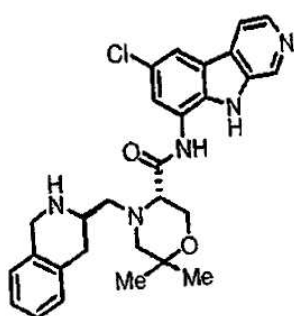
52



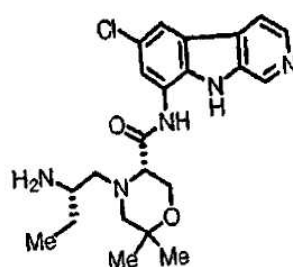
53



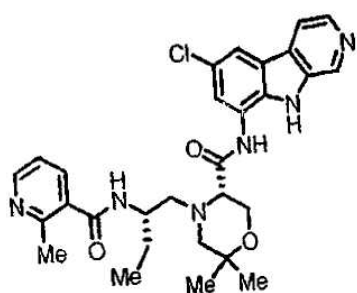
54



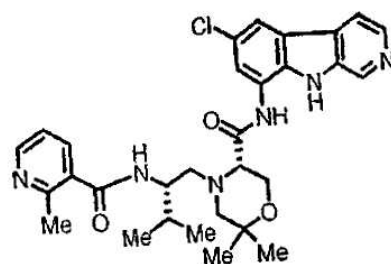
55



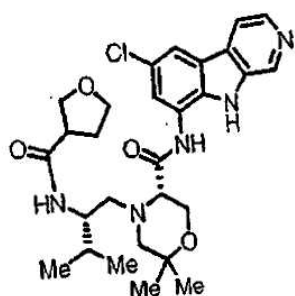
56



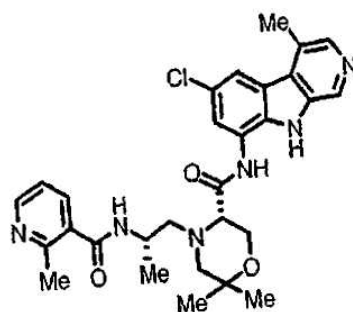
57



58



59

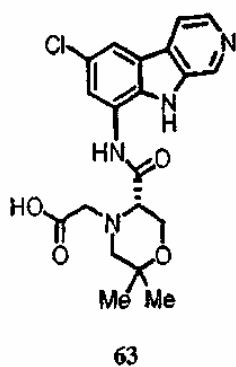
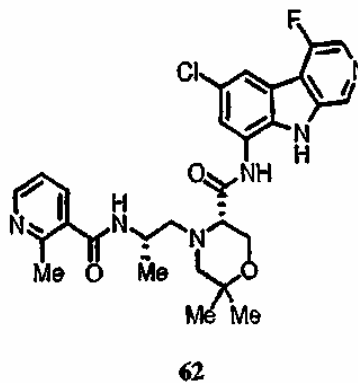
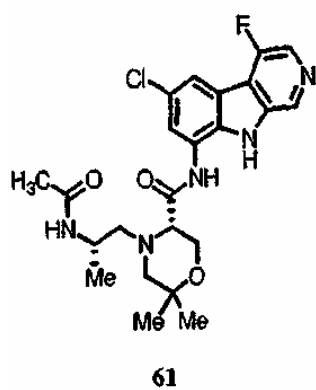


60

81

88638

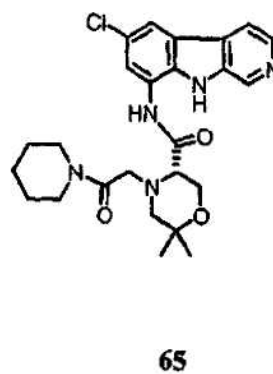
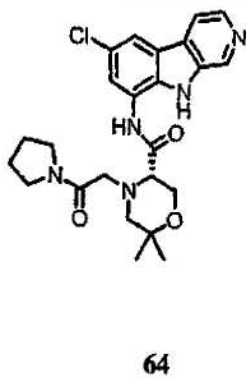
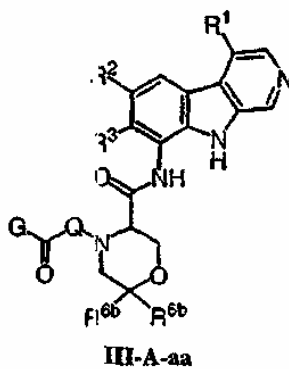
82

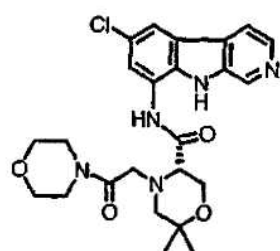


Таблиця 4 нижче показує конкретні приклади сполук формули III-A-aa.

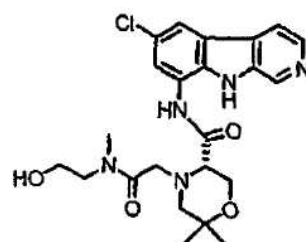
Таблиця 4

Конкретні приклади сполук формули III-A-aa

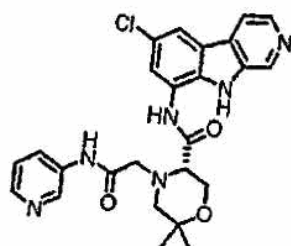




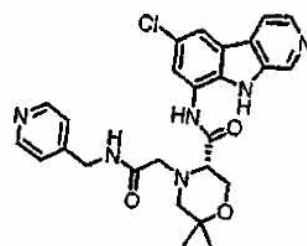
66



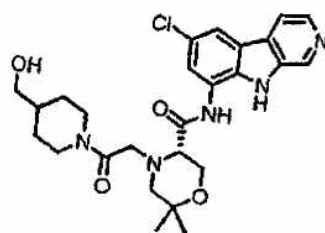
64



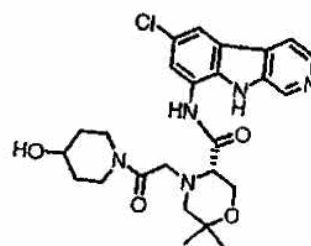
68



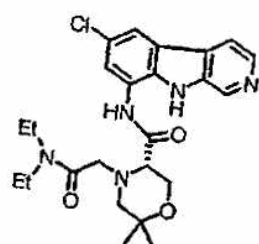
69



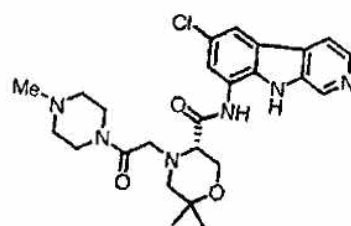
70



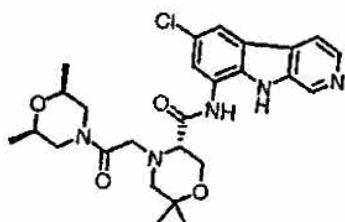
71



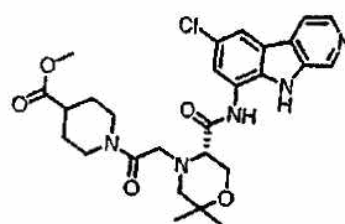
72



73

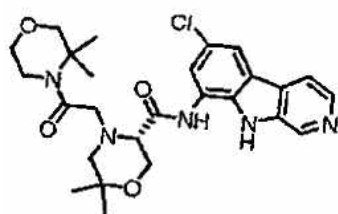


74



75

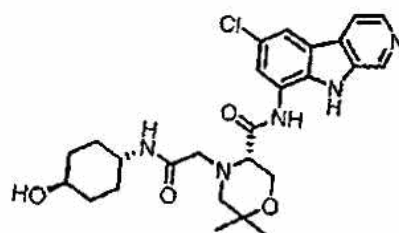
85



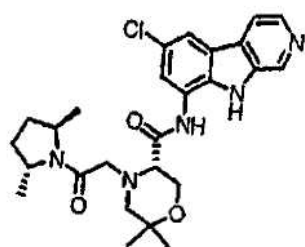
76

88638

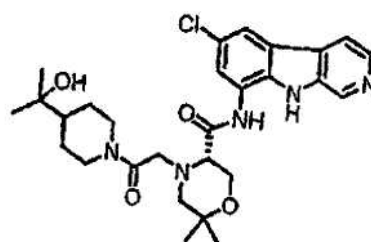
86



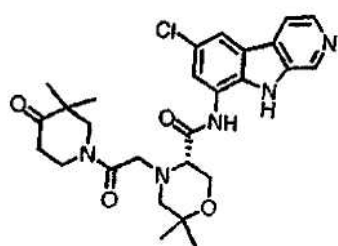
77



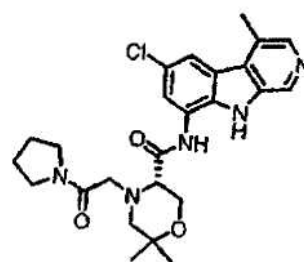
78



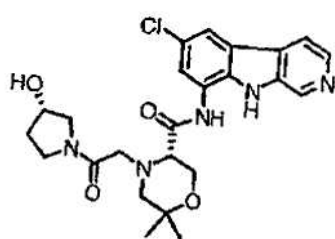
79



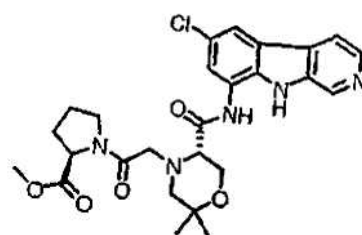
80



81

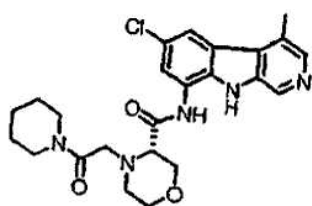


82

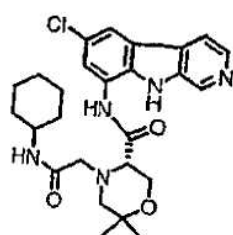


83

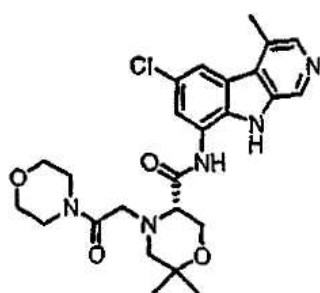
87



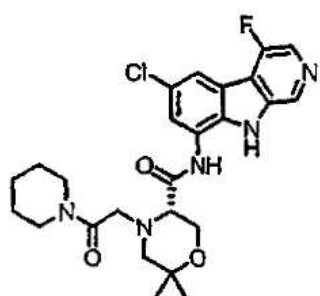
84



86



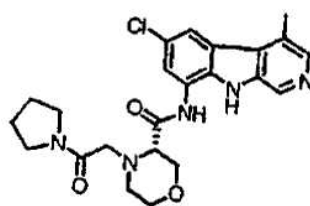
88



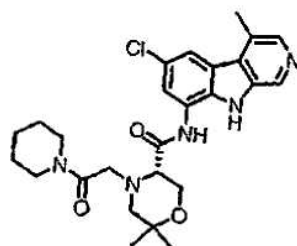
90

88638

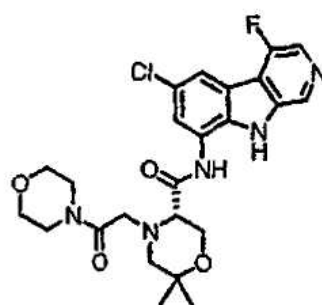
88



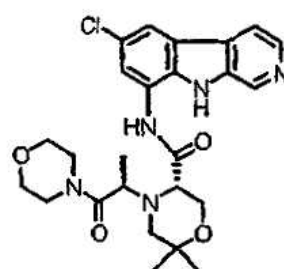
85



87



89

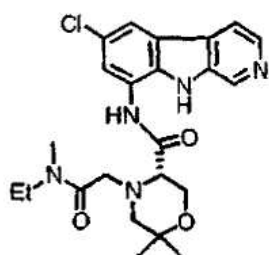


91

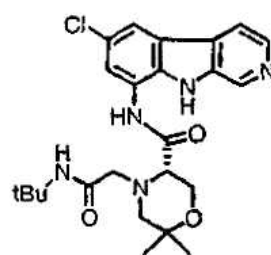
89

88638

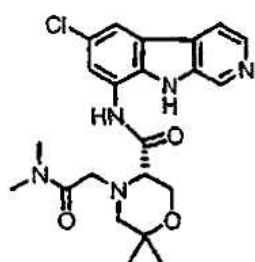
90



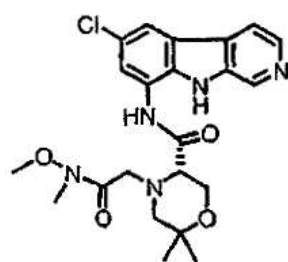
92



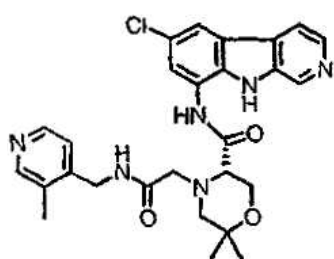
93



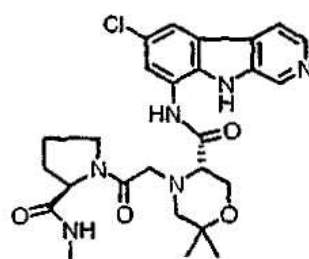
94



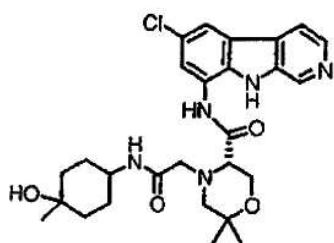
95



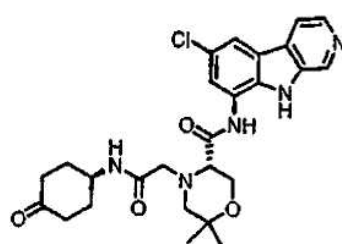
96



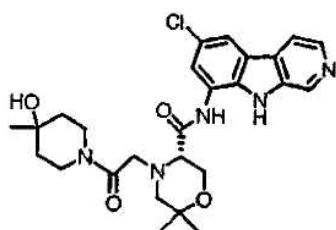
97



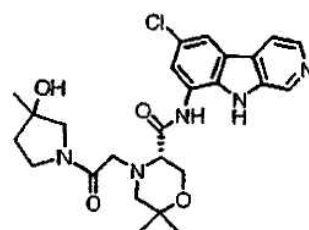
98



99



100

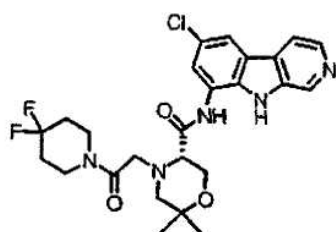


101

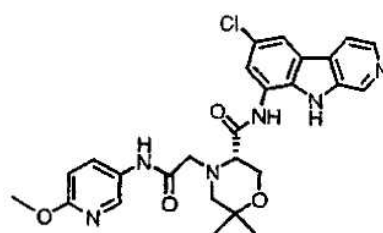
91

88638

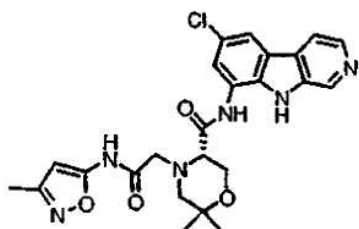
92



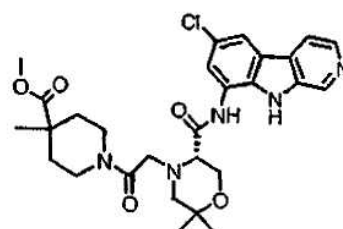
102



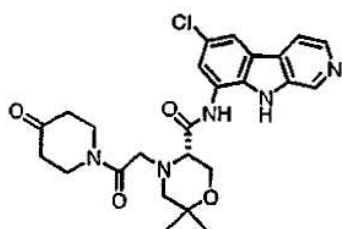
103



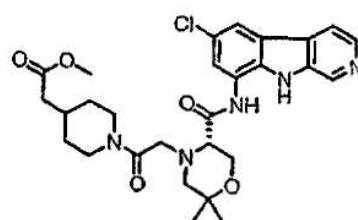
104



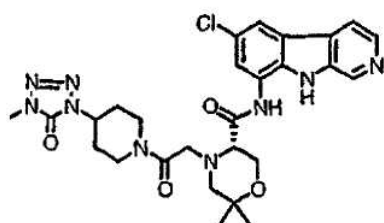
105



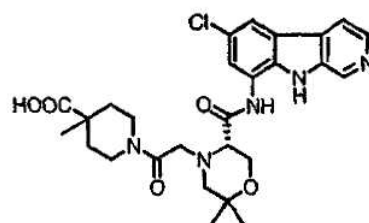
106



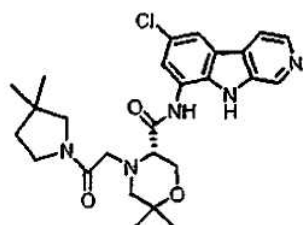
107



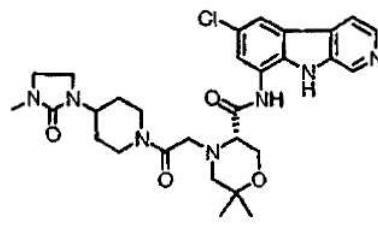
108



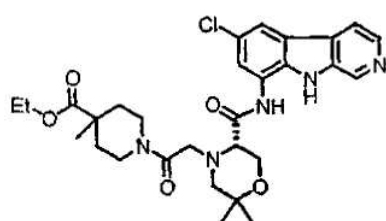
109



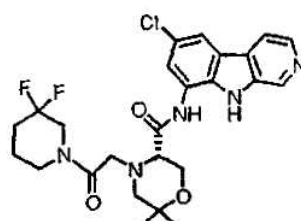
110



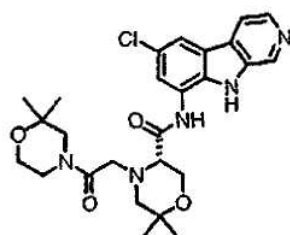
111



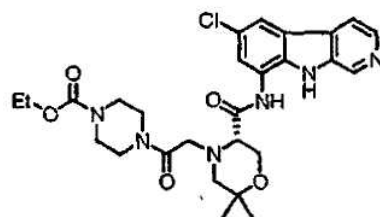
112



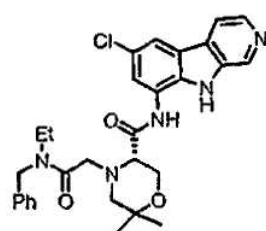
113



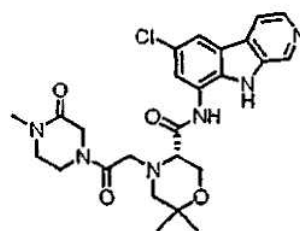
114



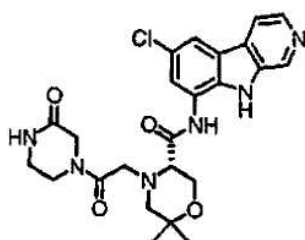
115



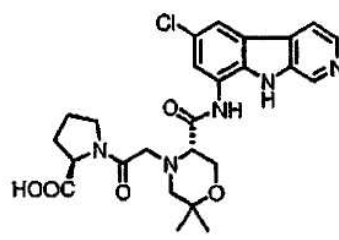
116



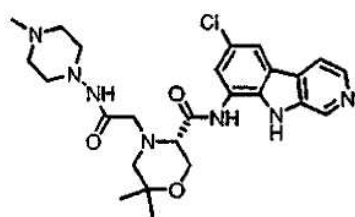
117



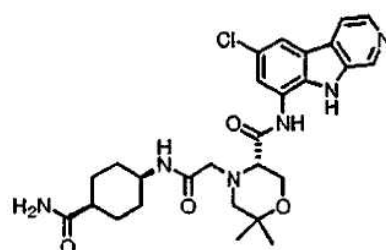
118



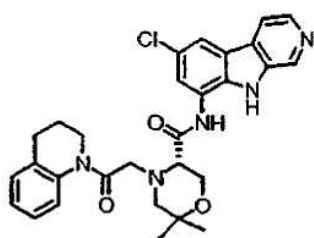
119



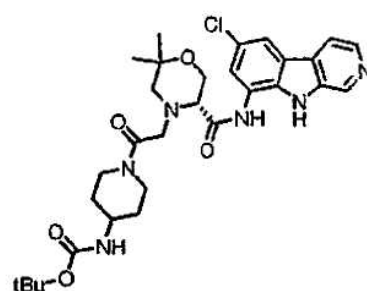
120



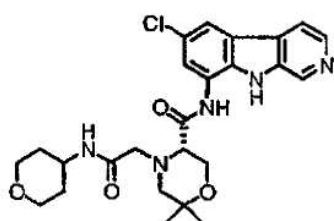
121



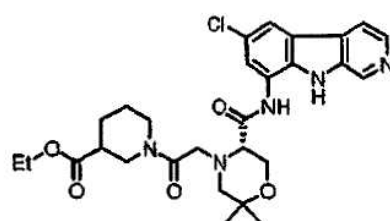
122



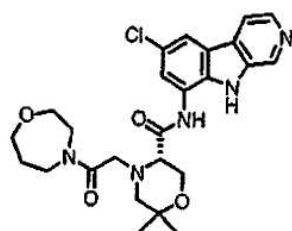
123



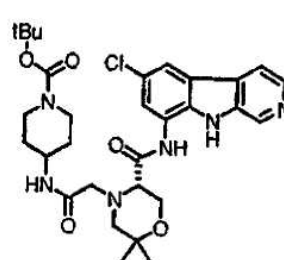
124



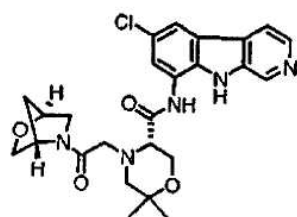
125



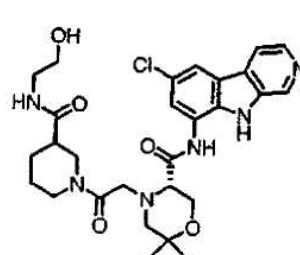
126



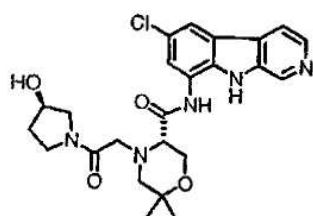
127



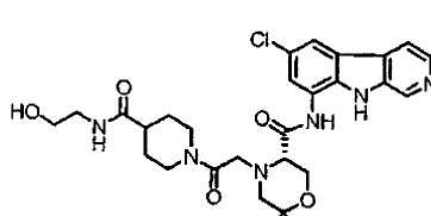
128



129

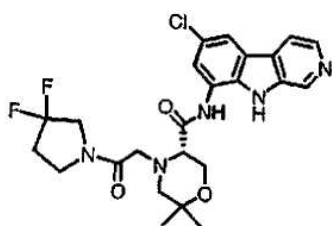


130

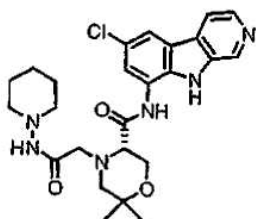


131

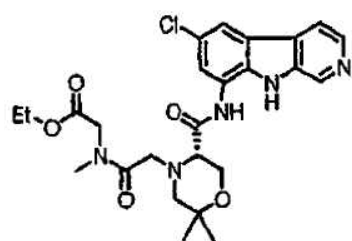
97



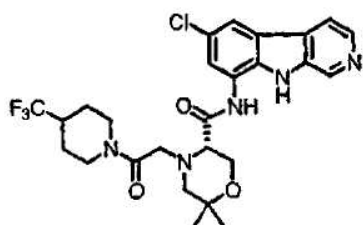
132



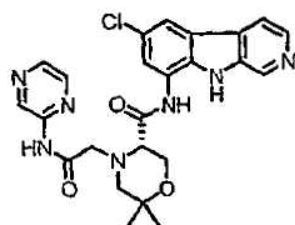
134



136



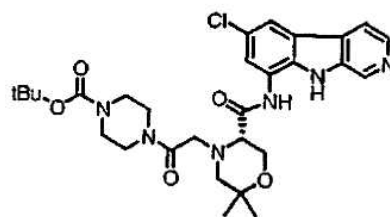
138



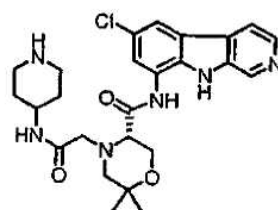
140

88638

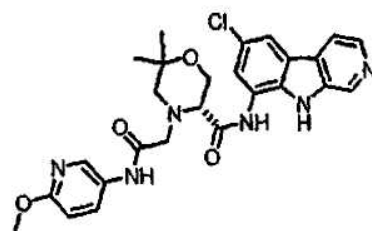
98



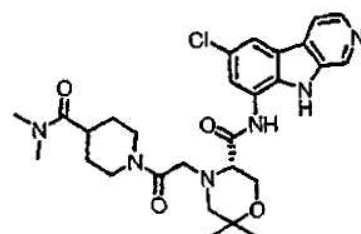
133



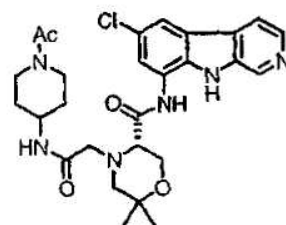
135



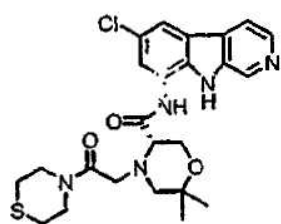
137



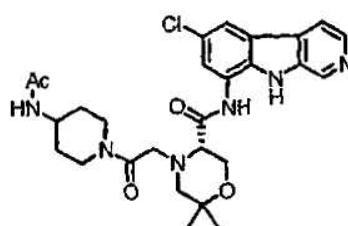
139



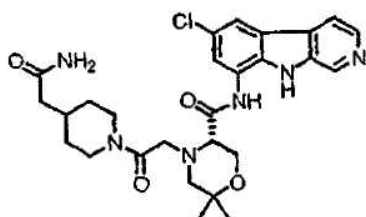
141



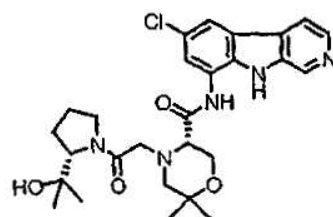
142



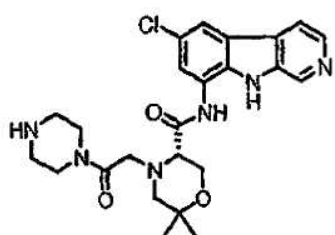
143



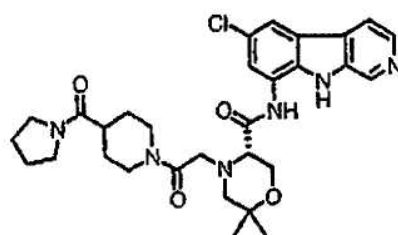
144



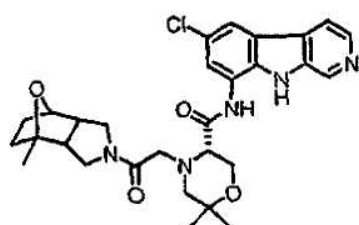
145



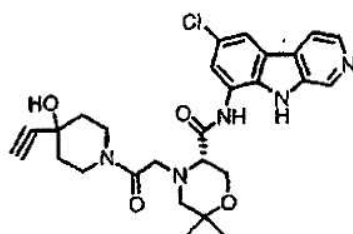
146



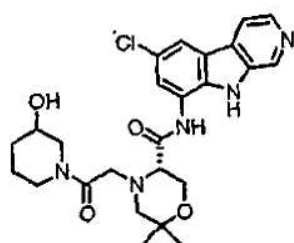
147



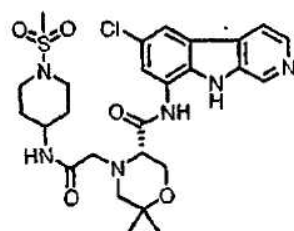
148



149

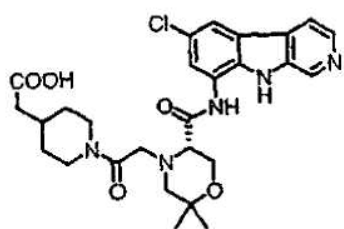


150

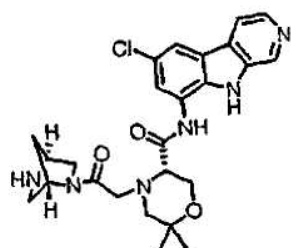
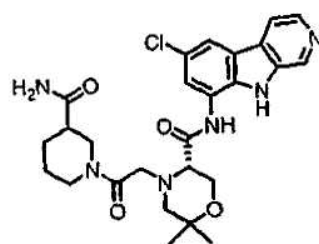


151

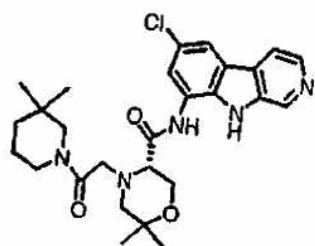
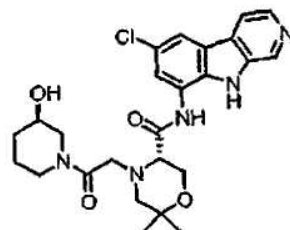
102



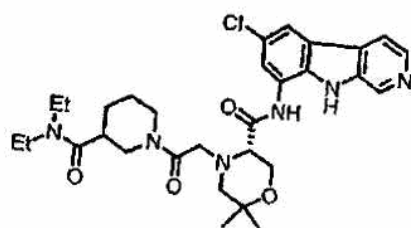
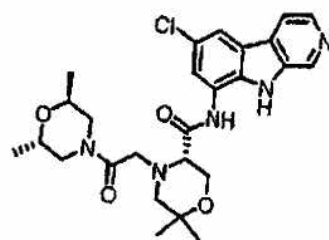
153



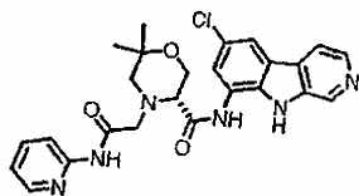
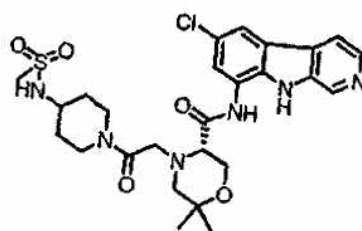
155



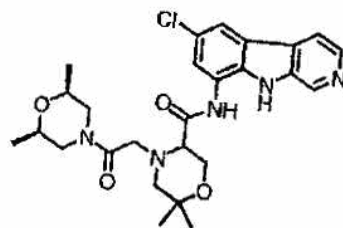
157



159



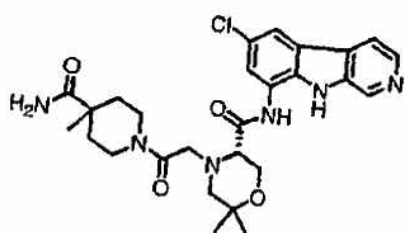
161



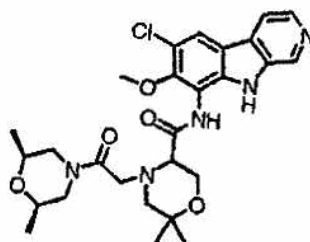
103

88638

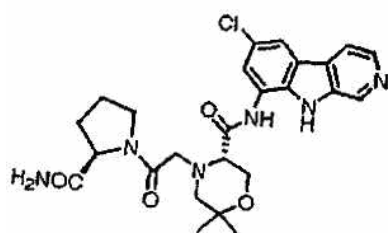
104



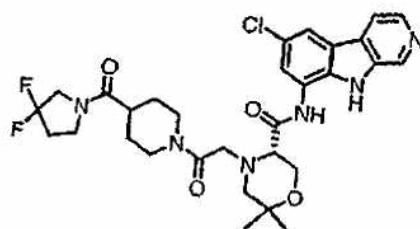
162



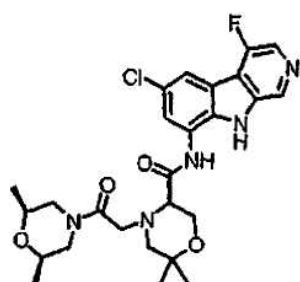
163



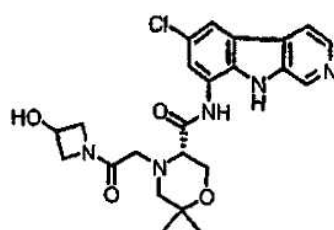
164



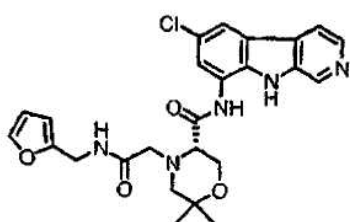
165



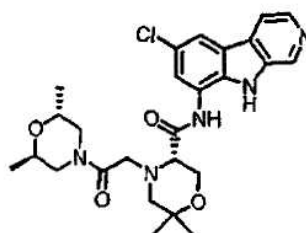
166



167

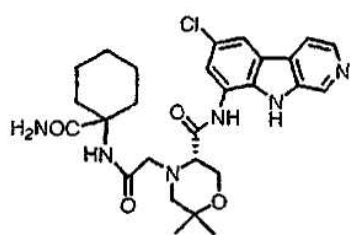


168



169

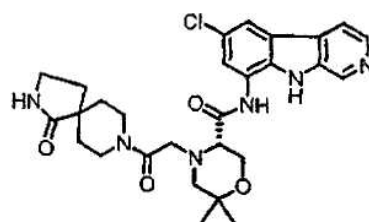
105



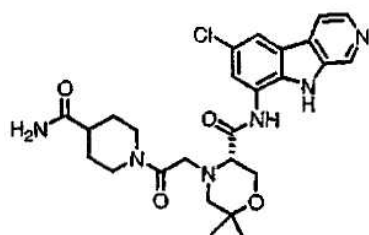
170

88638

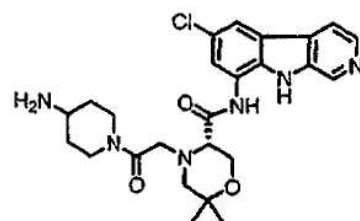
106



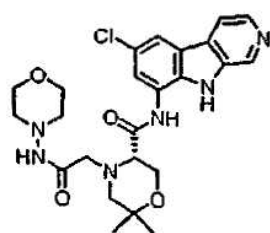
171



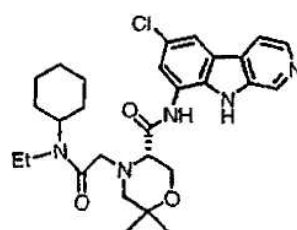
172



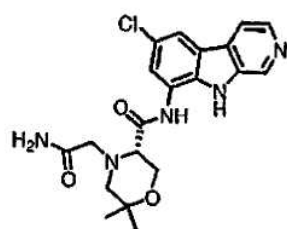
173



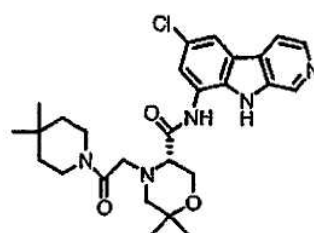
174



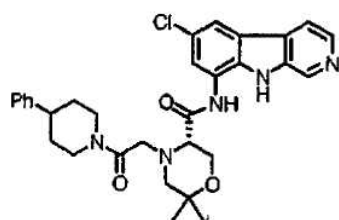
175



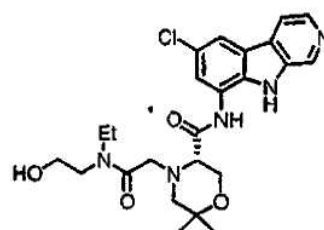
176



177

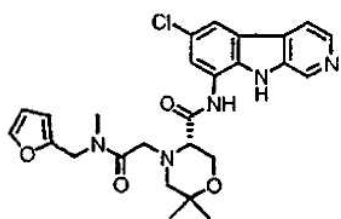


178



179

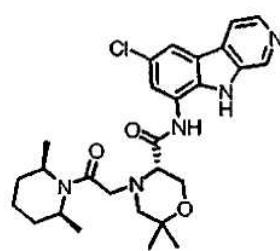
107



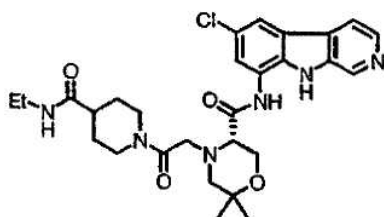
180

88638

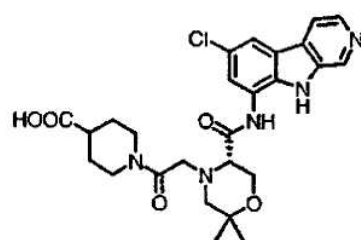
108



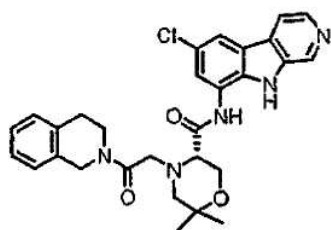
181



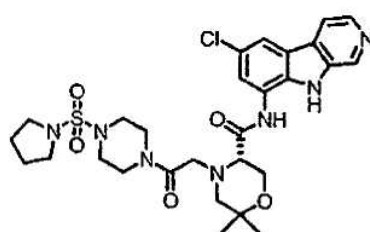
182



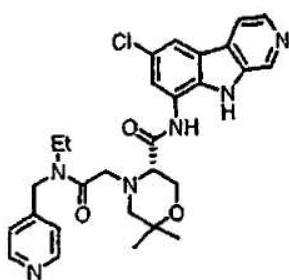
183



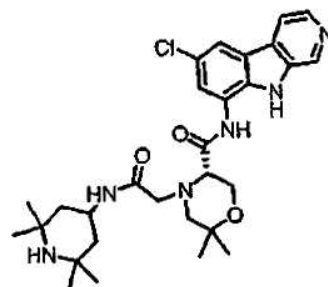
184



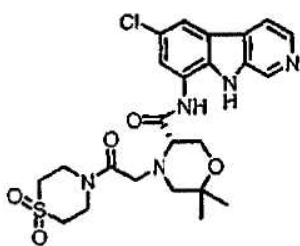
185



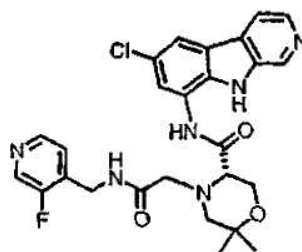
186



187

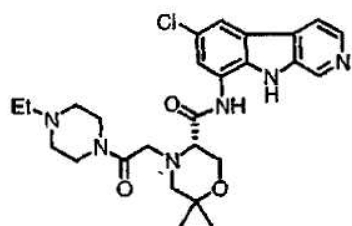


188

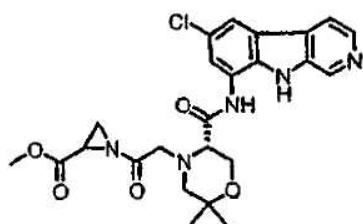


189

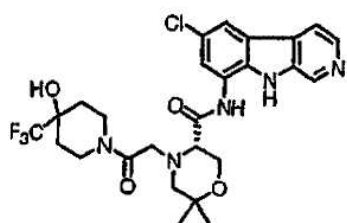
109



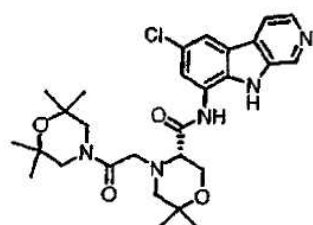
190



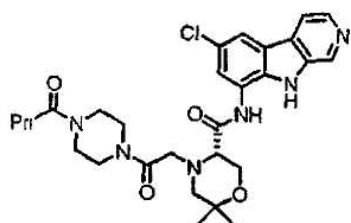
192



194



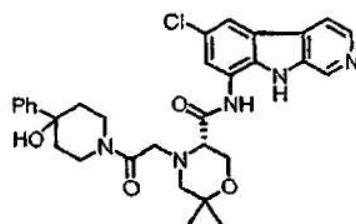
196



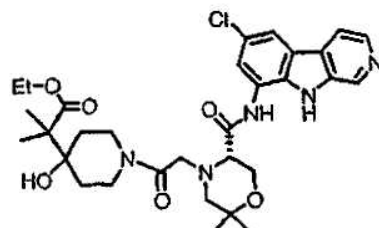
198

88638

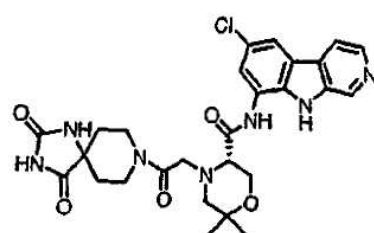
110



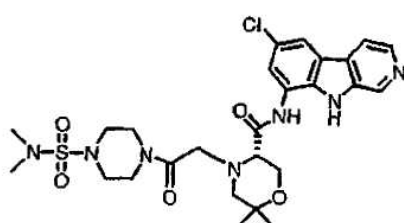
191



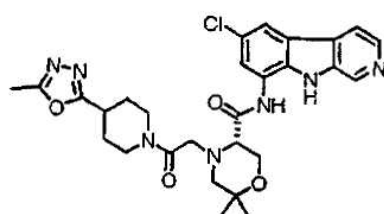
193



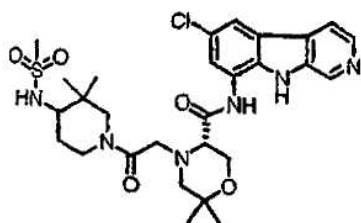
195



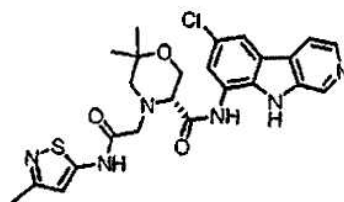
197



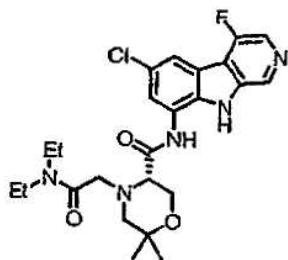
199



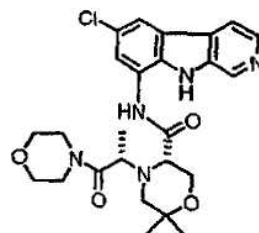
200



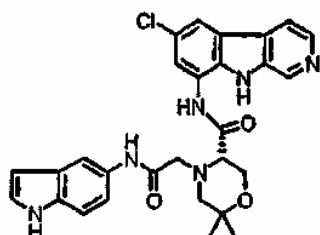
201



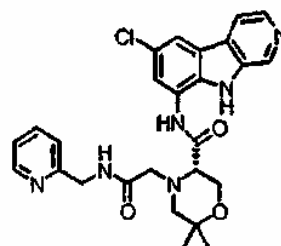
202



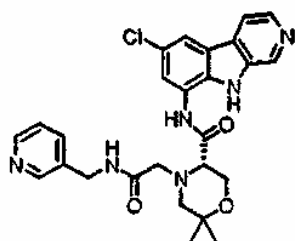
203



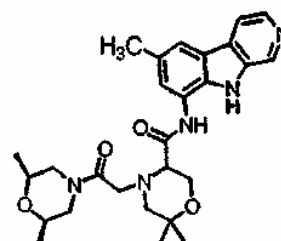
204



205



206



207

Основою на своїх ІкВ кіназа інгібіторних властивостях та інших фармакологічних властивостях, переважними є сполуки прикладів №№1-30, 39-62 і 64-206. Більш переважними є сполуки прикладів №№1, 2, 7, 10, 11, 13, 16, 17, 19-27, 39-62, 64-77, 79-180, 182-191, 193-201 і 204-207.

Застосування, формування у композиції та введення

Фармацевтично прийнятні композиції

Сполуки даного винаходу можуть вводитись людині або іншим ссавцям різноманітністю шляхів, включаючи оральні лікарські форми та ін'єкції (внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньочеревинні, підшкірні і тому подібне). Численні інші лікарські форми, які містять сполуки винаходу,

можуть бути легко складені у композиції фахівцем в даній галузі, використовуючи придатні фармацевтичні ексципієнти (або носії), як визначено тут нижче.

Приклади фармацевтично прийнятного ексципієнтів (або носіїв) і способи одержання різних композицій можуть бути знайдені у A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), що включено сюди у всій своїй повноті як посилання. Фармацевтично прийнятні ексципієнти (або носії) включають смакові агенти, барвники або пігменти фармацевтичної категорії, розчинники, співрозчинники, буферні системи, поверхнево-активні речовини, консерва-

нти, підсолоджувальні агенти, компоненти, які сприяють регулюванню в'язкості, наповнювачі, змащувальні речовини, речовини, які сприяють ковзанню, агенти, які викликають дезінтеграцію, зв'язувальні агенти і смоли.

Можуть бути використані звичайні смакові агенти, такі як ті, що розкрито у Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., pp.1288-1300 (1990), що включено сюди у всій своїй повноті як посилання. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 2% смакових агентів.

Також можуть бути використані звичайні барвники та/або пігменти, такі як, ті, що розкрито у Handbook of Pharmaceutical Excipients. by the American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain, pp.81-90 (1986), що включено сюди у всій своїй повноті як посилання. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 2% барвників та/або пігментів.

Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0,1 до 99,9% розчинника(ів). Переважним розчинником є вода. Переважні співрозчинники включають етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і тому подібне. Фармацевтичні композиції винаходу можуть включати від близько 0 до 50% співрозчинників.

Переважні буферні системи включають оцтову, борну, вугільну, фосфорну, янтарну, малеїнову, винну, лимонну, оцтову, бензойну, молочну, гліцеринову, глюкозову, глутарову і глутамову кислоти і їх солі натрію, калію і амонію. Зокрема переважні буфери являють собою фосфорну, винну, лимонну і оцтову кислоти і їх солі. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 5% буфера.

Переважні поверхнево-активні речовини включають складні ефіри поліоксіетилен сорбіту і жирних кислот, складні поліоксіетилен моноалкіл ефіри, складні моноефіри сахарози і складні ланолінові ефіри і ефіри, алкіл сульфатні солі і натрієві, калієві і амонієві солі жирних кислот. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 2% поверхнево-активних речовин.

Переважні консерванти включають фенол, складні алкільні ефіри парагідроксибензойної кислоти, о-фенілфенолбензойну кислоту і її солі, борну кислоту і її солі, сорбінову кислоту і її солі, хлорбутанол, бензиловий спирт, тимерозал, фенілртугайи ацетат і нітрат, нітромаерзол, бензалконій хлорид, цетилпіридиній хлорид, метил парабен і пропіл парабен. Особливо переважні консерванти являють собою солі бензоїної кислоти, цетилпіридиній хлорид, метил парабен і пропіл парабен. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 2% консервантів.

Переважні підсолоджувачі включають сахарозу, глюкозу, сахарин, сорбіт, маніт і аспартам. Особливо переважні підсолоджувачі являють собою сахарозу і сахарин. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 5% підсолоджувачів.

Переважні компоненти, які сприяють регулюванню в'язкості, включають метилцелюлозу, натрій

карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропіл-метилцелюлозу, гідроксипропіл-целюлозу, натрій альгінат, карбомер, повідон, гуміарабік, гуарову смолу, ксантанову смолу і трагакант. Особливо переважні зв'язувальні агенти являють собою метилцелюлозу, карбомер, ксантанову смолу, гуарову смолу, повідон, натрій карбоксиметилцелюлозу і магній алюміній силікат. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 5% зв'язувальних агентів.

Переважні наповнювачі включають лактозу, маніт, сорбіт, трьохосновний кальцій фосфат, двохосновний кальцій фосфат, пресований цукор, крохмаль, кальцій сульфат, декстро і мікрокристалічну целюлозу. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 15% наповнювачів.

Переважні змащувальні речовини/речовини, які сприяють ковзанню, включають стеарат магнію, стеаринову кислоту і тальк. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно взагалі містять від близько 0 до 7%, переважно, близько 1 до 5% змащувальних речовин/речовин, які сприяють ковзанню.

Переважні агенти, які викликають дезінтеграцію, включають крохмаль, натрій крохмаль гліколят, кросповідон і натрій кроскармелозу і мікрокристалічну целюлозу. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 20%, переважно, від близько 4 до 15% агенті, які викликають дезінтеграцію.

Переважні зв'язувальні агенти включають гуміарабік, трагакант, гідроксипропілцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, желатин, повідон, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, цукрові розчини, такі як сахароза і сорбіт, та етилцелюлозу. Фармацевтичні композиції винаходу звичайно містять від близько 0 до 12%, переважно, від близько 1 до 10% зв'язувальних агентів.

Додаткові агенти, відомі кваліфікованому фахівцю з утворення композицій, можуть бути об'єднані зі сполуками винаходу для того, щоб утворити єдину лікарську форму. Альтернативно, додаткові агенти можуть бути окремо введені ссавцю як частина множинної лікарської форми.

Для одержання фармацевтичних композицій, які містять сполуки за даним винаходом, інертні, фармацевтично прийнятні ексципієнти або носії можуть бути або у твердій, або у рідкій формі. Препарати у твердій формі включають порошки, таблетки, гранули, що диспергуються, капсули, облатки і супозиторії. Звичайно, порошки і таблетки можуть складатись з від близько 5 до 95 відсотків за вагою активного інгредієнта. Придатні тверді носії є відомими в галузі техніки, наприклад, карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор і лактоза. Таблетки, порошки, облатки і капсули можуть використовуватись як тверді лікарські форми, придатні для орального введення. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв і способи одержання різних композицій можуть бути знайдені в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co. (1990).

Препарати у рідкій формі включають розчини, суспензії та емульсії. Звичайні препарати у рідкій

формі включають водні і вода-пропіленгліколеві розчини для парентеральної ін'єкції або додавання підсолоджувачів і замутнювачів для оральних розчинів, суспензій та емульсій. Препарати у рідкій формі можуть також включати розчини для інтра-назального введення.

Аерозольні препарати, придатні для інгаляції, включають розчини і тверді речовини у формі порошку, які можуть бути об'єднані з фармацевтично прийнятним носієм, таким як інертний стиснений газ (наприклад, азот).

Також включені препарати у твердій формі, які можуть бути перетворені, незадовго перед застосуванням, у препарати в рідкій формі для орального або парентерального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії.

Сполуки винаходу можуть також бути доставлені транс дермально. Трансдермальні композиції можуть мати форму кремів, лосьйонів, аерозолів та емульсій і можуть бути включені у трансдермальні пластирі матричного або резервуарного типу, що є звичайним у даній галузі техніки.

Переважаючий шлях введення сполук за даним винаходом являє собою оральний. Переважно, фармацевтичний препарат знаходиться у формі одичної дози. У такій формі, препарат розділений на одичні дози придатного розміру, які містять відповідні кількості активного компонента, наприклад, ефективну кількість для того, щоб досягнути бажаної мети.

Кількість активного інгредієнта (сполуки) в одичній дозі препарату може варіювати або доводитись від близько 0,01 до 4,000мг, переважно, від близько 0,01 до 1,000мг, більш переважно, від близько 0,01 до 500мг, і навіть більш переважно, від близько 0,01 до 250мг, відповідно до конкретного застосування. Типовий рекомендований щоденний режим дозування для орального введення звичайно знаходиться в діапазоні від близько 0,02 до 2,000мг/день, за одну - чотири розділені дози. Для зручності, загальне щоденне дозування може бути розділене і введене порціями протягом дня, на вимогу. Звичайно, фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть вводиться від близько 1 до 5 разів на день або альтернативно, як безперервне вливання. Таке введення може використовуватись для хронічного або гострого лікування. Кількість активного інгредієнта, який може бути об'єднаний з матеріалами ексципієнта або носія для того, щоб виробити єдину лікарську форму, змінюватиметься в залежності від хазяїна, якого лікують, і конкретного шляху введення. Типовий препарат звичайно міститиме від близько 5 до 95% активної сполуки (ваг./ваг.). Переважно, такі препарати міститимуть від близько 20 до 80 ваг.% активної сполуки.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти або носії, залучені в поєднанні зі сполуками винаходу, використовуються в концентрації, достатній, щоб забезпечити практичний розмір співвідношенню дозування. Фармацевтично прийнятні ексципієнти або носії, в результаті, можуть містити від близько 0,1 до 99,9% за вагою фармацевтичних композицій винаходу, переважно, від близько 20 до 80% за вагою.

Після покращення стану пацієнта, може вводиться підтримуюча доза сполуки, композиції або поєднання за даним винаходом, якщо придатне. Згодом, дозування або частота введення або і те, і інше, можуть бути зменшені, як функція від симптомів, до рівня, при якому зберігається покращений стан. Коли симптоми були полегшені до бажаного рівня, лікування повинне припинитись. Пацієнти можуть, однак, вимагати переривчастого лікування на довготривалій основі при будь-якому повторенні симптомів хвороби.

Конкретне дозування і режими лікування для будь-якого окремого пацієнта може варіюватись і залежатиме від різноманітності факторів, включаючи активність конкретної залученої сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі і харчування пацієнта, часу введення, швидкості екскреції, конкретної комбінації лікарських засобів, тяжкості і протікання симптомів, які підлягають лікуванню, схильність пацієнта до стану, який підлягає лікуванню, і висновку лікаря. Визначення відповідного режиму дозування для конкретної ситуації знаходиться в межах знань в даній галузі. Кількість і частота введення сполук даного винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей може регулюватись відповідно до висновку лікуючого клініциста, основуючись на факторах, розкритих вище. Як повинен прийняти до уваги кваліфікований фахівець, можуть вимагатись нижчі або вищі дози, ніж ті, які розкрито вище.

Сполуки за даним винаходом повинні забезпечити продуктивне лікування множини захворювань, симптомів і розладів, особливо тих, які є запальними або пов'язаними з імунною системою за своєю природою, включаючи відповідний час приступу при введенні, і відповідну тривалість після введення. В той час, як їжа, харчування, попередні умови, алкоголь та інші систематичні умови можуть продовжити затримку часу дії лікарського засобу за даним винаходом після його введення, зрозумілим є те, що оптимальне дозування приведе до ефективного лікування лікарським засобом протягом відповідної кількості часу.

Термін "ефективна кількість", як використано тут, призначений розкрити кількість сполуки, композиції, лікарського засобу або іншого активного інгредієнта за даним винаходом, який виробляє бажаний терапевтичний ефект, наприклад, ІКК-2 інгібування, і/або лікування або зменшення тяжкості запального захворювання або розладу, і/або лікування або зменшення тяжкості раку.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати як у несольватованій, так і у сольватованій формах, включаючи гідратовані форми. Взагалі, сольватовані форми, з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне, є еквівалентними несольватованим формам з метою даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з органічними і неорганічними кислотами. Приклади придатних кислот для утворення солей являють собою хлористоводневу, сірчану, фосфорну, оцтову, лимонну, малонову, саліцилову, яблучну, фумарову, янтарну, аскорбінову, малеїнову, метансульфоно-

ву та інші мінеральні і карбонові кислоти, добре відомі кваліфікованим в даній галузі особам. Солі одержують за допомогою контактування вільноосновних форм з достатньою кількістю бажаної кислоти для того, щоб утворити сіль звичайним чином. Вільноосновні форми можуть бути відновлені за допомогою обробки солі з придатним розбавленим водним основним розчином, таким як розбавлений водний гідроксид натрію, карбонат калію, бікарбонат аміаку або натрію. Вільноосновні форми можуть відрізнятися до деякої міри від їх відповідних солоних форм конкретними фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але у всьому іншому солі є еквівалентними їх відповідним вільноосновним формам з метою винаходу.

Через свої фармакологічні властивості, сполуки відповідно до даного винаходу є придатними для профілактичного лікування і терапії захворювань, розладів і симптомів, які включають збільшену активність ІКВ кінази. Вони включають, наприклад, артрит (наприклад, ревматоїдний артрит (РА), ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит, травматичний артрит, краснушний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит та інші артритичні стани), гострий синовіт, туберкульоз, атеросклероз, деградація м'язів, кахексія, синдром Рейтера, ендотоксемія, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грам-негативний сепсис, подагра, токсичний шок, легеневі запальні захворювання (наприклад, астма, гострий респіраторний дистрес-синдром, хронічна обструктивне захворювання легень, силікоз, легеневий саркоїдоз, і тому подібне), захворювання резорбції кістки, реперфузійні пошкодження, карцинози, лейкемії, саркоми, пухлини лімфатичних вузлів, шкірні карциноми, лімфоми, апоптоз, реакція "трансплантат проти хазяїна", захворювання „трансплантат проти хазяїна“ (GVHD), відторгнення алотрансплантату і прокази.

До того ж, сполуки за даним винаходом можуть використовуватись у лікуванні пов'язаних з імунною системою захворювань, симптомів і розладів, наприклад, інфекції, такі як вірусні інфекції (наприклад, ВІЛ, цитомегаловірус (CMV), грип, аденовірус, група вірусів Герпес і тому подібне), паразитарні інфекції (наприклад, малярія, така як церебральна малярія), і дріжджові і грибові інфекції (наприклад, грибовий менінгіт). Крім того, сполуки за даним винаходом можуть бути корисними для лікування лихоманки і міальгій внаслідок зараження, синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), СНІД-асоційованого комплексу, кахексії, вторинної до зараження або злоякісності, кахексії, вторинної до СНІД або раку, келоїдного і рубцевого тканинного утворення, парезу, діабету та запальних хвороб кишечника (ЗХК) (наприклад, хвороба Крона і виразковий коліт). Сполуки даного винаходу також корисні у лікуванні захворювань або травм мозку, в яких залучена понадекспресія TNF- α , таких як розсіяний склероз (РС), ішемічна травма головного мозку, наприклад ішемічний інсульт (мозковий інсульт) і травма голови. Сполуки даного винаходу також корисні у лікуванні псоріазу, хвороби Альцгеймера, ракових захворювань

(потенціювання цитотоксичних терапій) інфаркту міокарду, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС).

В одному втіленні сполуки даного винаходу є корисними для лікування раку, особливо лікування раку, в якому активність ІКК є надзвичайно високою. Типи раку, які можуть піддаватись лікуванню, включають лімфому, таку як дифузна велика В-клітина, первинна медіастинальна В-клітина і клітина тканини, що одягає спорангій; множинну мієлому; остеолітичний кістковий метастаз; плоскоклітинний рак голови і шиї; рак простати; рак підшлункової залози і недрібноклітинний рак легень. В одному втіленні, сполуки є корисними для лікування АВС лімфоми. Для лікування раку, сполуки можуть бути використані як єдина речовина або в поєднанні з іншими речовинами, відомими своїм корисним впливом при лікуванні раку. Приклади таких інших речовин включають бортезоміб; кабецитибін, гемцитибін; іринотекан; флударабін; 5-фторурицил або 5-фторурицид/лейковорин; таксани, включаючи, наприклад, паклітаксел і доцетаксел; платинові речовини, включаючи, наприклад, цисплатин, карбоплатин і оксалиплатин; антрацикліни, включаючи, наприклад, доксорубіцин і пегільований ліпосомальний доксорубіцин; мітоксантрон; дексаметазон; вінкрестин; етопозид; преднізон; талідомід; герцептин; темозоломід; і алкілюючі речовини, такі як мелфалан, хлорамбуцил і циклофосфамід.

Сполуки формули (I) особливо корисні для лікування запальних та пов'язаних з імунною системою захворювань, розладів і симптомів, більш конкретно, запальних, таких як РА, астма, ЗХК, псоріаз, ХОЗЛ і РС. Цінним є те, що сполуки за даним винаходом є корисними для лікування захворювань, розладів або симптомів, пов'язаних з активністю NF- κ B, TNF- α та інших ензимів в шляхах, де відомо, що ІКК модулює активність.

Сполуки даного винаходу також є корисними для лікування захворювання, симптому або розладу, пов'язаних з кістками, де є дефіцит або недостатність кісток - або в результаті зменшеного утворення нових кісток або зростання резорбції кістки або комбінації обох факторів. Конкретні приклади включають остеопороз, періодонтальне захворювання, остеомієліт, ревматоїдний артрит, асептичне ослаблення суглобів і остеолітичне пошкодження (звичайно пов'язане з раком). Відомо, що ревматоїдний артрит, який характеризується запаленням суглобів, також пов'язаний зі знищенням хряща і кістки. До того ж, було повідомлено, що ІКК інгібітор забезпечував інгібування пошкодження хряща і кістки на мишачій моделі колагеніндукованого артриту. Дивіться McIntyre et al., *Arthritis & Rheumatism* (2003), 48(9), 2652-2659.

Остеопороз являє собою широкий термін, який застосовується до ряду певних захворювань, в яких присутня зменшена маса кістки. Вони включають первинний остеопороз (наприклад, постклімактеричний, старечий остеопороз і юнацький остеопороз) і вторинний остеопороз. Приклади вторинного остеопорозу є тими, які пов'язані з хронічними захворюваннями (наприклад, хронічне

ниркове захворювання, печінкова недостатність, шлунково-кишкова мальабсорбція, хронічна імібілізація і хронічні запальні захворювання, включаючи ревматоїдний артрит, остеоартрит, періодонтальне захворювання і асептичне простетичне ослаблення суглобів), захворювання, пов'язані з ендокринною дисфункцією (наприклад, діабет, гіпертиреозидизм, гіперпаратиреозидизм, недорозвиток статевих систем і гіпітuitarизм), симптоми, пов'язані з лікарськими засобами і речовинами (наприклад, кортикостероїдом, гепарином, протисудомними засобами, алкоголем та імуносупресантами) і гематологічні захворювання (наприклад, метастатичне захворювання, мієлома, лейкомія, хвороба Гоше і анемія). Повідомлялось, що інгібування ІкВ безпосередньо або NF-кВ шляху опосередковано є корисним для лікування остеоопору і остеоартриту. Дивіться, наприклад, РСТ заявки WO 2003104219, WO 2003103658, WO 2003029242, WO 2003065972 і WO 9965495. Відповідно, даний винахід також забезпечує спосіб лікування або запобігання пошкодженням кісток у пацієнта, який цього потребує, включаючи введення пацієнту сполуки даного винаходу. Також забезпечується спосіб спричинення утворення кістки у пацієнта, який включає введення сполуки даного винаходу.

Інше втілення винаходу забезпечує спосіб інгібування активації NF-кВ залежної генної експресії, пов'язаної з інгібуванням ІКК каталітичної активності і/або ІкВ фосфорилювання, який включає введення пацієнту, який потребує цього, кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції, яка є ефективною для інгібування ІКК каталітичної активності і/або ІкВ фосфорилювання, таким чином інгібуючи активацію NF-кВ залежної генної експресії.

В одному втіленні винаходу, забезпечується спосіб лікування запального або пов'язаного з імунною системою фізіологічного розладу, симптому або захворювання у пацієнта, який потребує такого лікування, який включає введення пацієнту кількості щонайменше однієї сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції, яка є ефективною для лікування запального або пов'язаного з імунною системою фізіологічного розладу, симптому або захворювання. Переважно, запальне захворювання, розлад або симптом являє собою ревматоїдний артрит, астму, псоріаз, псоріатичний артрит, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), запальне кишкове захворювання або розсіяний склероз.

У ще іншому втіленні даного винаходу, забезпечується спосіб лікування кістозного фіброзу у пацієнта, який потребує такого лікування, який включає введення пацієнту кількості щонайменше однієї сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або її фармацевтичної композиції.

Винахід включає сполуку, яка має формулу (I), спосіб одержання сполуки за винаходом, спосіб одержання фармацевтичної композиції з щонайменше однієї сполуки за винаходом і щонайменше

одного фармацевтично прийнятного носія або ексципієнта, і метод застосування однієї або більше сполук за даним винаходом для лікування множини розладів, симптомів і захворювань, особливо тих, які за своєю природою є запальними або пов'язаними з імунною системою. Сполуки за винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі і нейтральні композиції можуть утворюватись у композиції разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм, і одержана композиція може бути введена *in vivo* ссавцям, таким як примати, наприклад шимпанзе і людина (наприклад чоловіки і жінки), і тваринам (наприклад, собаки, коти, корови, коні і тому подібне), для лікування різноманітності розладів, симптомів і захворювань. До того ж, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для одержання лікарського засобу, який є корисним для лікування різноманітності розладів, симптомів і захворювань.

В той час, як одна або більша кількість сполук за винаходом може бути використана при застосуванні монотерапії для лікування розладу, захворювання або симптому, вони також можуть бути використані в комбінованій терапії, в якій застосування сполуки за винаходом або композиції (терапевтичний засіб) об'єднується із застосуванням одного або більшої кількості інших терапевтичних засобів для лікування тих же і/або інших типів розладів, симптомів і захворювань. Комбінована терапія включає введення терапевтичних засобів одночасно або послідовно. Альтернативно, терапевтичні засоби можуть бути об'єднані в одну композицію, яку вводять пацієнту.

В одному втіленні, сполуки даного винаходу використовують в комбінації з іншими терапевтичними засобами, такими як інші інгібітори ІКК, іншими засобами, корисними у лікуванні NF-кВ і TNF- α пов'язаних станів, і засобами, корисними для лікування інших розладів, симптомів і захворювань. Зокрема, засоби, які індукують апоптоз, такі як засоби, які розрушують клітинний цикл або мітохондріальну функцію, корисні в комбінації з ІКК інгібіторами даного винаходу. Типові засоби для комбінації з ІКК інгібіторами включають протипухлинні засоби (наприклад, метотрексат) і засоби, які розкриті в U.S. Pat. Application Publication No.US2003/0022898, p.14, para. [0173-0174], що включене в даний опис у всій своїй повноті. У деяких втіленнях, сполуку винаходу вводять в поєднанні з терапевтичним засобом, який вибирають з групи, яка складається з цитотоксичних засобів, радіотерапії та імунотерапії. Необмежувальні приклади цитотоксичних засобів, придатних для застосування у комбінації з ІКК інгібіторами винаходу, включають капецитабін; гемцитабін; іринотекан; флударабін; 5-фторурацил або 5-фторурацил, лейковорин; таксани, включаючи, наприклад, паклітаксел і доцетаксел; платинові речовини, включаючи, наприклад, цисплатин, карбоплатин і оксалиплатин; антрацикліни, включаючи, наприклад, доксорубіцин і пегілований ліпосомальний доксорубіцин; мітоксантрон; дексаметазон; вінкристин; етопозид; преднізон; талідомід; герцептин; темозоломід і алкілюючі речовини, такі як мелфалан, хлорамбуцил і цикло-

фосфамід. Розуміється, що можуть бути застосовані інші комбінації, не виходячи за межі даного винаходу.

Інший аспект винаходу відноситься до інгібування ІКК, активності в біологічному зразку або пацієнті, спосіб включає введення пацієнту або контактування згаданого біологічного зразка зі сполукою формули I або композицією, яка містить вказану сполуку. Термін "біологічний зразок", як використано тут, взагалі включає *in vivo*, *in vitro* і *ex vivo* матеріали, а також включає, без обмеження, клітинні культури або екстракти з них; матеріал біопсії, одержаний від ссавця, або екстракти з нього, і кров, слину, сечу, фекалії, сперму, сльози або

інші рідини біологічного походження або екстракти з них.

Досі іншим аспектом даного винаходу є забезпечити набір, який містить охоплює окремі контейнери в єдиній упаковці, де фармацевтичні сполуки за винаходом, композиції і/або їх солі використовують в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями для лікування розладів, симптомів і захворювань, де ІкВ кіназа відіграє роль.

5. Загальні способи синтезу:

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані способами, відомими фахівцям в даній галузі для подібних сполук, як проілюстровано загальними схемами нижче і з посиланням на приклади одержання, показані нижче.

Схема I

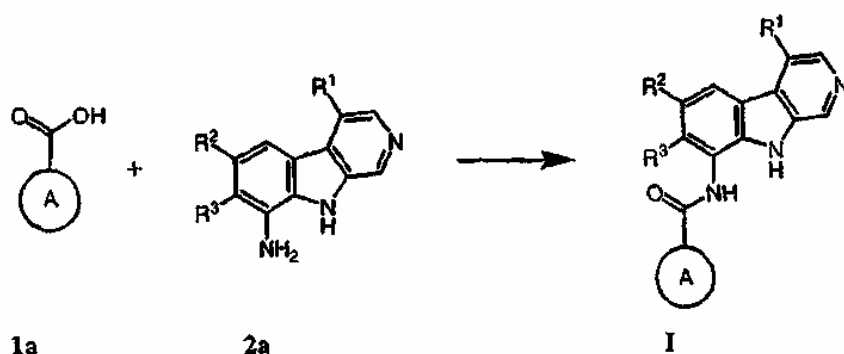
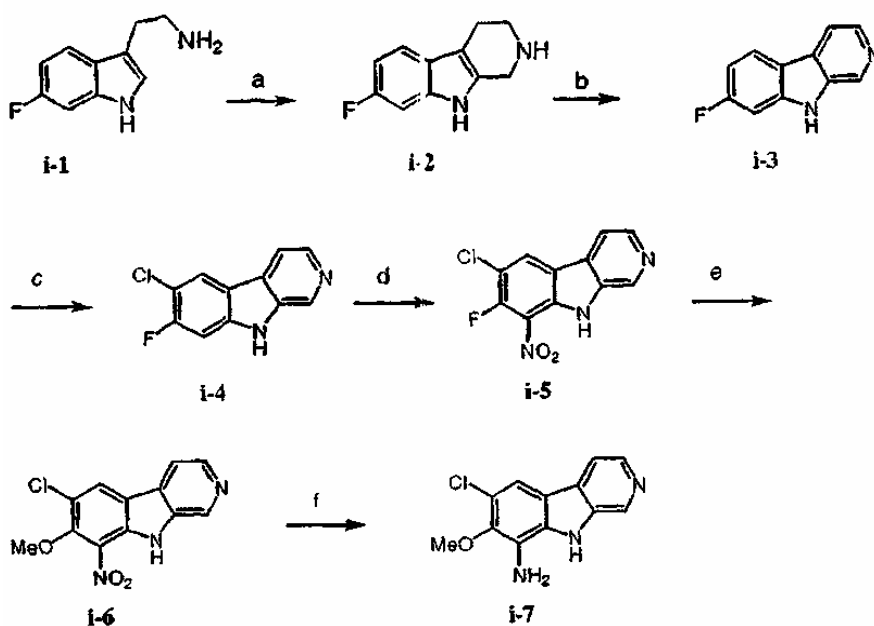


Схема I вище показує загальний шлях одержання сполук формули I. Карбонова кислота 1a Кільця A може бути зв'язана з бажаним аміно бета-карболіном 2a для того, щоб забезпечити I. Багато 1a проміжних сполук, які є корисними для одержання сполук за даним винаходом, є легко

доступними з відомих вихідних матеріалів і хімічних способів, особливо беручи до уваги приклади синтезу, які докладно розкриті тут. Схеми II-IV описують шляхи одержання різних β-карболінових проміжних сполук 2a.

Схема II

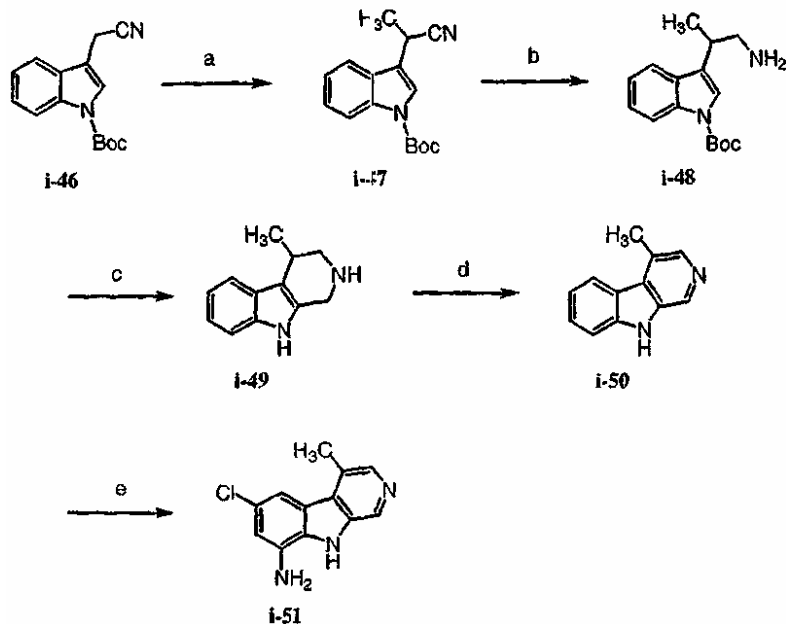


Стадії: (a) (i) HCOCO_2H (ii) HCl (b) Pd/C (c) NCS (d) NaNO_2 (e) NaOMe (f) Pt/H_2

Схема II вище показує шлях одержання бета-карболінового фрагмента, де R^1 являє собою водень, R^2 являє собою хлор і R^3 являє собою алкокси. У той час, як схема є прикладом для R^3 , який

являє собою метокси, кваліфікована в даній галузі особа зрозуміє, що бета-карболіни, які мають інші R^3 алкоксигрупи, можуть бути одержані за допомогою заміщення NaOMe на стадії (e) на інші натрієві або металеві алкоксиди.

Схема III

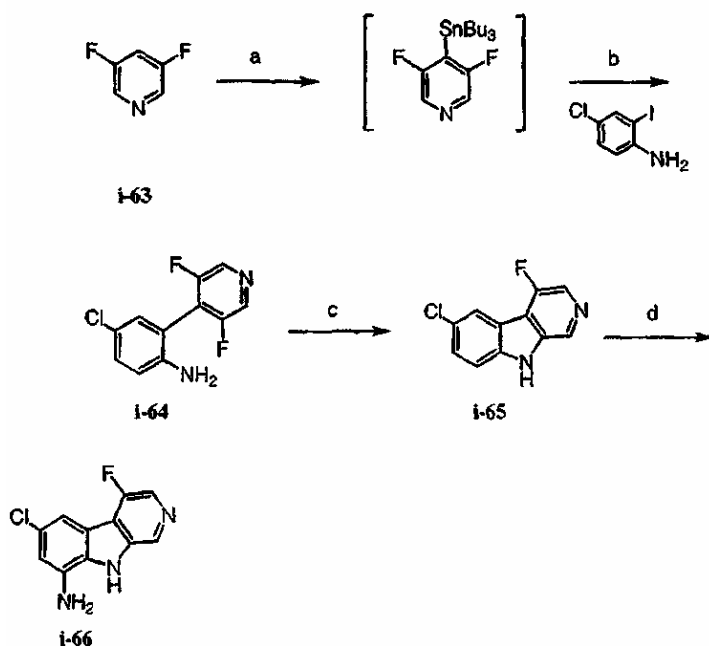


Стадії: (a) NaHMDS , MeI (b) H_2 , Нікель Ренея, PtO (c) i. TFA ii. CHOCO_2H iii. HCl (d) Pd/C , ксилоли, 160°C (e) i. NCS , IN HCl ii. NaNO_2 , TFA iii. H_2 , Pt

Схема III вище показує шлях одержання бета-карболінової проміжної сполуки, де R^1 являє со-

бою алкіл, такий як метил, R^2 являє собою гало, такий як хлор, і R^3 являє собою водень. Будь-яка кваліфікована в даній галузі особа зрозуміє те, як вищезазначена схема може бути змінена для того, щоб одержати R^1 алкільну групу, іншу, ніж метильна, або R^2 гало групу, інша, ніж хлор.

Схема IV



Стадії: (a) i. LDA, THF, -78°C, ii. SnBu_3Cl (b) 5% $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 10% CuI , DMF, нагрівання зі зворотним холодильником протягом ночі (c) 3 екв. NHMDs , THF, кімнатна температура протягом ночі (d) i. TFA/NaNO_3 , ii. насичений NaHCO_3 , iii. 5% Pt(S) , $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$

Схема IV вище показує шлях одержання бета-карболінової проміжної сполуки, де R^1 являє со-

бою фтор, R^2 являє собою хлор і R^3 являє собою водень. Буде зрозумілим, що легка зміна цієї схеми дозволить одержання інших проміжних сполук. Наприклад, інша R^2 група може бути представлена за допомогою заміщення 4-хлор-2-йоданіліну на стадії (b) на інший 2-йоданілін, який має замісник, інший, ніж хлор у 4-положенні.

Схема IV-A

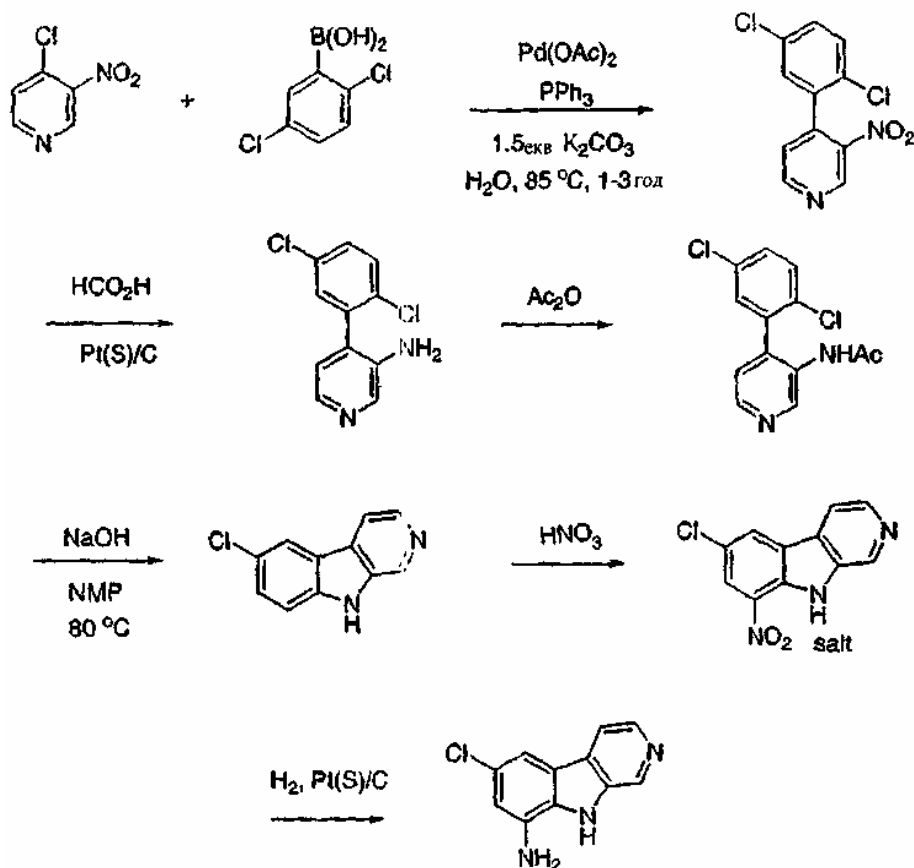
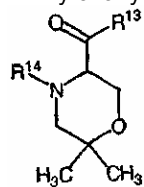


Схема IVA вище показує інший шлях одержання бета-карболінової проміжної сполуки, де R^1 являє собою водень, R^2 являє собою хлор і R^3 являє собою водень. Буде зрозумілим, що легка зміна цієї схеми дозволить одержати інші проміжні сполуки.

Особливо корисна проміжна сполука для одержання сполук формули II-A-aa являє собою проміжну сполуку 3a:

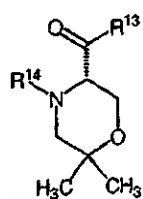


3a,

в якій R^{13} являє собою гало, OH , OR^{15} або захисну групу карбонової кислоти; R^{14} являє собою захисну аміногрупу, водень або -W-G, як визначе-

но вище; і R^{15} являє собою органічний радикал. Захисні аміногрупи відомі в даній галузі техніки. Приклади придатних аміно захисних груп включають алкоксикарбонільні групи, такі як t-бутоксикарбоніл (t-BOC) і бензильні групи, такі як бензил і пара-метоксибензил. Група карбонової кислоти у 3-положенні морфолінового кільця може бути захищена як будь-яка стійка складноефірна група, така як простий алкільний або арильний складний ефір, такий як метильний, етильний, бензильний або пентафторфенільний складний ефір. В одному втіленні, R^{14} являє собою -W-G і R^{13} являє собою -OH, гало або захисну групу карбонової кислоти. Різні захисні групи описуються детально у Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 3rd edition, 1999, published by John Wiley and Sons.

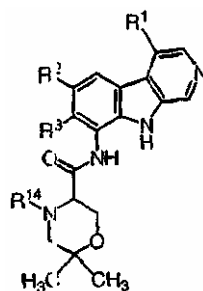
Переважаючий енантіомер проміжної сполуки 3a являє собою (S)-3a:



(S)-3a

в якій R^{13} і R^{14} є такими ж, як описано вище.

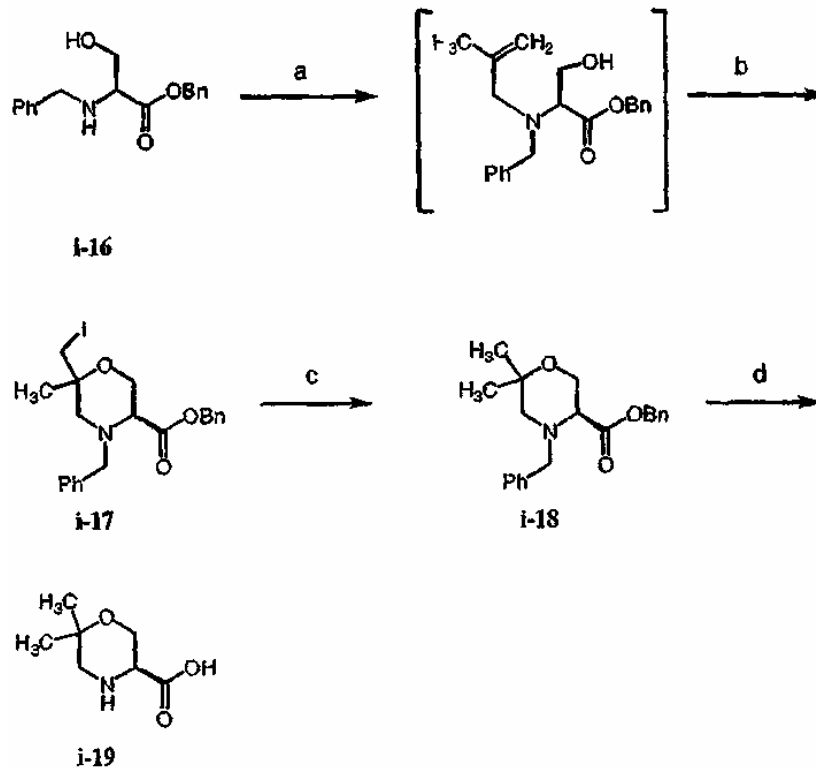
Проміжна сполука 3a або (S)-3a, як карбонова кислота або її активована форма (як наприклад кислотний хлорид), може бути зв'язана з відповідним аміно-бета-карболіном, як підкреслено у Схемі I вище. Коли R^{14} являє собою захисну аміногрупу, реакція амідного зв'язування забезпечує наступні корисні проміжні сполуки, показані нижче, як сполуки формули IV:



IV

в якій R^{14} являє собою захисну аміногрупу і R^1 , R^2 і R^3 є такими ж, як описано вище. Кваліфікована в даній галузі особа зрозуміє, що конкретні сполуки формули III-A-aa (де R^{6b} кожний являє собою метил) можуть бути одержані зі сполук формули IV за допомогою видалення R^{14} захисної групи і потім прикріплення частини -W-G, використовуючи відомі способи. Альтернативно, сполуки формули III-A-aa можуть бути одержані спершу за допомогою створення проміжної сполуки 3a, де R^{14} являє собою -W-G і R^{13} являє собою карбонову кислоту або її похідне. Реакція амідного зв'язування з відповідним аміно-бета-карболіном потім безпосередньо забезпечує сполуки формули III-A-aa.

Схема V

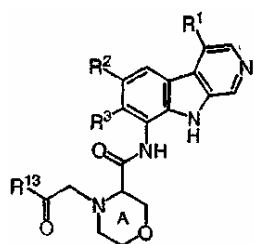


Стадії: (a) K_2CO_3 , KI, 3-Бром-2-метил-пропен, MeCN (b) I_2 , $NaHCO_3$, MeCN (c) Bu_3SnH , AIBN, толуол, $110^\circ C$ (d) H_2 , 20% $Pd(OH)_2/C$, 10% $AcOH/MeOH$

Схема V вище показує шлях одержання проміжних сполук формули 3a, включаючи незахищену i-19. Селективний захист і зняття захисту аміногрупи і групи карбонової кислоти в i-19 для того,

щоб забезпечити різні 3a проміжні сполуки, буде відомим кваліфікований в даній галузі особі.

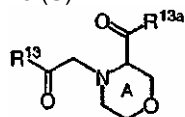
Інша корисна проміжна сполука для одержання сполук формули III-A-aa являє собою сполуку формули V, переважно (S)-V:



V

де R^{13} являє собою гало або іншу відхідну групу, OH, OR¹⁵ або захисну групу карбонової кислоти, R^{15} являє собою органічний радикал, такий як C₁₋₆аліфатичний, арил або бензил. Кільце A має 0-2 або 0-4 R^{6b} , і R^1 , R^2 , R^3 і R^{6b} є такими ж, як визначено тут вище.

Інша корисна проміжна сполука для утворення сполук даного винаходу являє собою VI, переважно (S)-VI:



VI

в яких один з R^{13} і R^{13a} являє собою OH або відхідну групу, таку як гало, а інший являє собою OR¹⁵ або захисну групу карбонової кислоти, R^{15} являє собою органічний радикал, такий як C₁₋₆аліфатичний, арил або бензил. Кільце A має 0-2, і R^6 є таким же, як визначено тут вище.

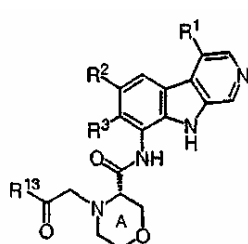
Приклади Синтезу

Наступні скорочення використовуються у сполуках одержання: КТ або кт - кімнатна температура; год. - година або години; хв. - протоколи; TFA - трифтороцтова кислота; DMSO - диметилсульфоксид; NCS - N-хлорсукцинімід; EDCI - 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид; EtOAc етилацетат; DIEA - діізопропілетиламін; DCM - дихлорметан; DDQ - дихлор диціано бензохінон; mCPBA - мета-хлорпербензойна кислота; MeOH - метанол; EtOH - етанол; MeCN - ацетонітрил; TTX - тонкошарова хроматографія; AIBN - азобіс(ізобутиронітрил); NH₄OAc є ацетат амонію; NaOAc - ацетат натрію; Et₂O - діетиловий ефір; AcOH - оцтова кислота; і DMF - диметилформамід. TBUTU являє собою N,N,N',N'-тетраметило-(бензотриазол-1-іл)уроній тетрафторборат.

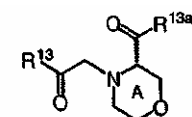
Проміжна сполука 1: 7-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін-1-карбонова кислота

До 10г (46,6ммоль) комерційно доступного 6-фтортриптамін гідрохлориду додають 50мл 1M ацетатного буфера (pH4,4) для того, щоб одержати суспензію, яку перемішують при кімнатній температурі (КТ). Суспензію моногідрату гліоксилової кислоти (1,1екв., 51,28ммоль, 4,72г) в етилацетаті потім додають до перемішуваної суспензії однією порцією. Суспензію перемішують протягом ночі (16год.) при КТ і осаджену тверду речовину збирають фільтруванням і промивають як H₂O, так і етилацетатом. Зразок потім висушують у вакуумі для того, щоб одержати тверду речовину світло жовтого кольору в кількісному виході.

¹H-ЯМР (300МГц, оцтова кислота-d₄): δ 3,04 (м, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 7,13



(S)-V



(S)-VI

(дд, 1H), 7,34 (дд, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,17хв. МС (M+H⁺): 235,0.

Проміжна сполука 2: 7-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін

7-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін-1-карбонову кислоту (5г, 21,36ммоль) суспендують в 130мл 3N HCl в 500мл колбі з круглим дном і нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі (16год.) з перемішуванням. Після охолодження осаджують тверду речовину світло коричневого кольору, яку збирають фільтруванням і промивають H₂O. Сіль, яку одержують фільтруванням вище, потім розчиняють в гарячому метанолі (200мл) і обробляють 3M K₂CO₃ (5-10мл) так, що pH складає близько 9. До цієї суміші додають 100мл H₂O, якій потім дають перемішуватись при КТ. Метанол випаровують на роторному випарнику для того, щоб одержати водну суспензію білого кольору бажаної вільної основи, яку збирають фільтруванням (3,2г, 79% вихід).

¹H-ЯМР (300МГц, метанол-d₄): δ 2,73 (т, 2H), 3,11 (т, 2H), 3,94 (с, 2H), 6,73 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,30 (дд, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,25хв. МС (M+H⁺): 191,1.

Проміжна сполука 3: 7-фтор-9H-β-карболін

7-фтор-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін (3,5г, 18,42ммоль) суспендують у ксилолах (60мл) в 250мл колбі з круглим дном, обладнаній конденсатором, який був відкритий для доступу повітря, і нагрівають. До цієї гарячої реакційної суміші додають Pd/C (10ваг.%, 0,2екв., 700мг) і суміш нагрівають зі зворотним холодильником в ксилолах протягом ночі (12-14 годин). Розчин потім фільтрують через подушку целіту і зібраний фільтрат потім випаровують на роторному випарнику для того, щоб одержати бажаний продукт як тверду речовину коричневого/жовто-коричневого кольору (3,0г, 88% вихід).

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 7,10 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,74 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,88хв. МС (M+H⁺): 187,1.

Проміжна сполука 4: 6-хлор-7-фтор-9H-β-карболін

7-фтор-9H-β-карболін (2,15г, 11,58ммоль) суспендують в 100мл 1N HCl. До цієї суміші додають NCS (1,85г, 13,89ммоль, 1,2екв.) і одержану суміш перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш потім фільтрують для того, щоб одержати тверду речовину світло жовтого кольору (2,1г, 83% вихід).

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 7,86 (д, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,91 (д, 1H), 9,33 (с, 1H), 13,05 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,19хв. MS (M+H⁺): 221,1.

Проміжна сполука 5: 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H-β-карболін

6-хлор-7-фтор-9H-β-карболін (2,1г, 9,54ммоль) додають в колбу з круглим дном (250мл) і додають NaNO₃ (1,136г, 13,36ммоль, 1,4екв.). Потім в колбу додають TFA (48мл) і одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. TFA потім видаляють на роторний випарник. Одержану

глинисту суспензію суспендують у воді (50мл) і повністю руйнують ультразвуком. Одержану суспензію потім фільтрують для того, щоб одержати тверду речовину жовтого кольору (2,0г, 80% вихід).

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,21 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 9,04 (м, 2H), 12,55 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,24хв. МС (M+H⁺): 266,2.

Проміжна сполука 6: 6-хлор-7-метокси-8-нітро-9H-β-карболін

Метанол (0,462мл, 11,4ммоль) додають до перемішуваної суспензії NaN (684мг, 17,1ммоль) в DMF (10мл) в атмосфері аргону. Одержаному розчину дають перемішуватись при КТ протягом 20хв. 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H-β-карболін (500мг, 1,9ммоль) додають до перемішуваного розчину і одержаній суміші дають перемішуватись при КТ. Після додавання H₂O осаджується тверда речовина коричневого кольору, яку фільтрують для того, щоб одержати бажаний 6-хлор-7-метокси-8-нітро-9H-β-карболін (510мг, 97% вихід). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 4,02 (с, 3H), 8,52 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 12,78 (б, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,28хв. МС (M+H⁺): 278.

Проміжна сполука 7: 6-хлор-7-метокси-9H-β-карболін-8-іламін

6-хлор-7-метокси-8-нітро-9H-β-карболін (510мг, 1,84ммоль) суспендують в 50мл метанолу і додають 100мг Pd/C (10%). Колбу обладнують балоном водню і реакційну суміш перемішують протягом ночі при КТ. Після фільтрування через подушку целіту і випаровування метанолу, одержують тверду речовину темно коричневого кольору. Цей залишок суспендують в метанолі (15мл) і додають, при сильному перемішуванні, до розчину насиченого NaHCO₃ (100мл). Тверду речовину світло коричневого кольору, яка осаджується, збирають фільтруванням і повністю висушують у вакуумі для того, щоб одержати бажаний продукт (512мг, кількісний вихід). ¹H-ЯМР (300МГц, метанол-d₄): δ 3,90 (с, 3H), 7,63 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,84 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,12хв. МС (M+H⁺): 248.

Проміжна сполука 8: 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламін

Цільову сполуку одержують відповідно до методик, розкритих для Проміжної сполуки 1 - Проміжної сполуки 7, де вихідний матеріал для Проміжної сполуки 1 не замінюють на триптамін. Альтернативний синтез для 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламіну описується на сторінці 34, приклад 15 PCT Application Publication No.WO 01/68648 A1, яка включена в даний опис у всій своїй повноті.

Спосіб А: Методика зв'язування для 6,7,8-заміщених-β-карболінів

6,7,8-заміщений-9H-β-карболін (1ммоль), EDCI (1,6ммоль) і відповідну карбонову кислоту (1,2ммоль) додають в колбу з круглим дном і суспендують в піридині (5мл). Одержану суміш нагрівають при 60°C протягом ночі. Піридин потім видаляють ротаційним випаровуванням і додають 5% розчин Na₂CO₃. Одержану тверду речовину,

яка осаджується, збирають фільтруванням. Хроматографічне очищення дає бажаний продукт.

Спосіб В: Методика зв'язування для 6,8-заміщених-β-карболінів

6,8-заміщений-9H-β-карболін (1,0ммоль), EDCI (1,6ммоль) і карбонову кислоту (1,2ммоль) для того, щоб бути зв'язаними, додають в колбу з круглим дном і суспендують в піридині (5мл). Одержану суміш перемішують протягом ночі. Піридин потім був видаляють ротаційним випаровуванням і додають 5% розчин Na₂CO₃. Одержану тверду речовину, яка осаджується, збирають фільтруванням. Хроматографічне очищення дає бажаний продукт.

Приклад 1: N-(6-хлор-7-метокси-9H-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинамід

6-хлор-7-метокси-9H-β-карболін-8-іламін (100мг, 0,4ммоль), EDCI (125мг, 0,64ммоль) і 2-метил нікотинову кислоту (66мг, 0,48ммоль) додають в колбу з круглим дном і суспендують в піридині (2мл). Одержану суміш нагрівають при 80°C протягом ночі. Піридин потім видаляють ротаційним випаровуванням і додають 5% розчин Na₂CO₃. Одержану тверду речовину, яка осаджується, збирають фільтруванням. Хроматографічне очищення дає бажаний продукт з 50-70% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,71 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,45 (дд, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,92 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 11,57 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,77хв. МС (M+H⁺): 367,1.

Приклад 2: 4-метил-піримідин-5-карбонової кислоти (6-хлор-7-метокси-9H-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-метокси-9H-β-карболін-8-іламіну і 4-метил-5-піримідин карбонової кислоти з 80% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,75 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 8,19 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 11,67 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт мурашиної кислоти): 0,95хв. МС (M+H⁺): 368.

Проміжна сполука 9: 6-хлор-7-етокси-8-нітро-9H-β-карболін

Етоксид натрію (232мг, 3,4ммоль) додають до розчину 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H-β-карболіну (200мг, 0,76ммоль) в DMSO (4мл) і реакційній суміші дають перемішуватись протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою і рН розчину доводять до близько 4 за допомогою додавання 1N HCl. Водний розчин екстрагують (3X) EtOAc. Об'єднані шари EtOAc висушують і випаровують. Сирій продукт очищують флеш-хроматографією для того, щоб одержати бажаний продукт з 40-60% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,44 (т, 3H), 4,24 (кв., 2H), 8,21 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,02 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,37хв. МС (M+H⁺): 291,9.

Проміжна сполука 10: 6-хлор-7-етокси-9H-β-карболін-8-іламін

6-хлор-7-етокси-8-нітро-9H-β-карболін (160мг, 0,55ммоль) суспендують в 4мл метанолу і додають 25мг Pd/C (10%). Колбу оснащують балоном

водню і реакційну суміш перемішують протягом ночі при КТ. Після фільтрування через подушку целіту і випаровування метанолу одержують тверду речовину темно коричневого кольору і її визначають як бажаний 6-хлор-7-циклопропілметокси-9Н-β-карболін-8-іламін (80мг, 55%). ¹Н-ЯМР (300МГц, Метанол-d₄/CDCl₃): δ 1,26 (т, 3Н), 3,91 (кв., 2Н), 7,34 (с, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт мурашиної кислоти): 1,16хв. МС (М+Н⁺): 262,0.

Приклад 3: N-(6-хлор-7-етокси-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил нікотинамід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-етокси-9Н-β-карболін-8-іламіну і 2-метилнікотинової кислоти з 40% виходом. ¹Н-ЯМР (300МГц, MeOH-d₄): δ 1,39 (т, 3Н), 2,76 (с, 3Н), 4,14 (кв., 2Н), 7,43 (дд, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 8,26 (м, 3Н), 8,55 (д, 1Н), 8,79 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,98хв. МС (М+Н⁺): 381,3.

Проміжна сполука 11: 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіно-8-нітро-9Н-β-карболін

N,N-диметиламін гідрохлорид (278мг, 3,4ммоль) додають до перемішаного розчину 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9Н-β-карболіну (300мг, 1,13ммоль) в DMSO (8мл) в атмосфері аргону. Далі слідує додавання DIEA (0,83мл, 4,65ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 60°C протягом ночі. Після того, як реакційній суміші дають охолонути до КТ, додають воду і осаджують тверду речовину темно оранжевого кольору. Тверду речовину фільтрують, промивають водою і висушують для того, щоб одержати бажаний продукт (230мг, 70% вихід). ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 4,06 (с, 6Н), 7,23 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,41хв. МС (М+Н⁺): 290,9.

Проміжна сполука 12: 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіно-9Н-β-карболін-8-іламін

6-хлор-7-(N,N)-диметиламіно-8-нітро-9Н-β-карболін (828мг, 2,86ммоль) суспендують в 30мл метанолу і додають 166мг Pd/C (10%). Колбу оснащують балоном водню і реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Після фільтрування через подушку целіту і випаровування метанолу, одержують тверду речовину темно коричневого кольору і визначають її як бажаний 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіно-9Н-β-карболін-8-іламін (500мг, 67% вихід). ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,80 (с, 6Н), 5,42 (с, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 8,86 (д, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,32хв. МС (М+Н⁺): 261,1.

Приклад 4: N-(6-хлор-7-(N,N)-диметиламіно-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинамід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіно-9Н-β-карболін-8-іламіну і 2-метилнікотинової кислоти з 40-60% виходом. ¹Н-ЯМР (300МГц, Метанол-d₄/CDCl₃): δ 2,82 (с, 3Н), 2,94 (с, 6Н), 7,33 (м, 1Н), 8,02 (м, 3Н), 8,34 (д, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,95 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,29хв. МС (М+Н⁺): 380,3.

Проміжна сполука 13: 6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-8-нітро-9Н-β-карболін

До DMSO розчину (4мл) 200мг (0,755ммоль) 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9Н-β-карболіну додають 1-метилпіперизин (226мг, 2,26ммоль) і DIEA (400мг, 3,09ммоль) через шприц. Реакції дають перемішуватись при КТ протягом ночі. Після додавання води осаджується тверда речовина оранжевого кольору. Тверду речовину фільтрують, промивають і висушують для того, щоб одержати 236мг (91% вихід) бажаного 6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-8-нітро-9Н-β-карболіну. ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,24 (с, 3Н), 2,48 (м, 4Н), 3,13 (м, 4Н), 8,13 (д, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 12,05 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,72хв. МС (М+Н⁺): 346.

Проміжна сполука 14: 6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-8-аміно-9Н-β-карболін

Суспендують 236мг 6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-8-нітро-9Н-β-карболіну в 100мл метанолу і додають 10% Pd/C (48мг) в аргоні. Колбу продувають воднем (3Х) і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню при КТ протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і Pd/C видаляють, використовуючи подушку целіту. Реакційну суміш випарують для того, щоб видалити розчинник, і очищують флеш-хроматографією для того, щоб одержати 119мг (55% вихід) бажаного 6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-8-аміно-9Н-β-карболіну. ¹Н-ЯМР (300МГц, метанол-d₄): δ 2,39 (с, 3Н), 2,46 (м, 2Н), 2,87 (м, 4Н), 3,83 (м, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,78 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: ацетат амонію полярний): 1,32хв. МС (М+Н⁺): 316.

Приклад 5: 2-хлор-N-[6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-9Н-β-карболін-8-іл]нікотинамід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-(4-метил-піперизин-1-іл)-8-аміно-9Н-β-карболіну і 2-хлорнікотинової кислоти з 25% виходом. ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,21 (с, 3Н), 2,33 (м, 2Н), 2,54 (м, 2Н), 3,24 (м, 4Н), 7,73 (дд, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,48 (дд, 1Н), 8,61 (дд, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 10,40 (с, 1Н), 11,33 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,46хв. МС (М+Н⁺): 455.

Проміжна сполука 15: Розділення рац-терebinової кислоти

Тереbінову кислоту розчиняють в 10:1 суміші EtOAc-MeOH [10г тереbінової кислоти (17,7г солі) в 550мл] і нагрівають до 50-55°C, з наступним додаванням (S)-(-)-метил-бензиламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 2 хвилин і залишають при КТ протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім затравлюють збагаченою сіллю (одержаною в невеликому масштабі, використовуючи 3 цикли перекристалізації), руйнують ультразвуком протягом 10-15 секунд і залишають при КТ протягом ночі. Тверду речовину відфільтровують, промивають EtOAc і висушують під вакуумом. Перекристалізацію здійснюють в тій же розчинній суміші за допомогою повторного розчинення солі (24мг/мл). Цю суміш потім нагрівають до м'якої температури зворотного холодильника протягом короткого періоду часу (декілька кристалів залишається у суспензії). Суміш залишають при КТ протягом ночі. Тверду речовину обробляють так, як описано вище.

Енантімерний надлишок визначають на початковій стадії, використовуючи протон ЯМР відповідного аміду, одержаного зі зв'язування TBUTU.

Регенерація (R)-(+)-теребінової кислоти: Сіль розчиняють у воді (320мг/мл), нагрівають до 65°C і додають 1,2 еквівалент водного 6M HCl. Реакційну суміш потім залишають при 4°C протягом ночі. Тверду речовину відфільтровують, промивають невеликими порціями холодної води і висушують під високим вакуумом (вихід 25-30%). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,30 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 2,74 (дд, 1H), 2,85 (дд, 1H), 3,25 (т, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 0,33хв. МС (M+H⁺): 159,0.

Приклад 6: 2,2-диметил-5-оксо-тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу В з 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламіну і (R)-теребінової кислоти (Проміжна сполука 15) з 80-90% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,44 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 2,91 (дд, 1H), 3,08 (дд, 1H), 3,38 (дд, 1H), 7,85 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 11,72 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,22хв. МС (M+H⁺): 358,3.

Приклад 7: 1,2,2-триметил-5-оксо-піролідін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу В з 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламіну і 1,2,2-триметил-5-оксо-піролідін-3-карбонової кислоти з 68% виходом. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 1,23 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 2,59 (дд, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,70 (дд, 1H), 3,17 (т, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 9,07 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 11,32 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,17хв. МС (M+H⁺): 371,3.

Проміжна сполука 16: Бензиловий ефір N-бензил-серину

До суміші L-серин-бензиловий ефір-HCl (2,3г), бензальдегіду (1,05екв.) і ацетат (натрію 1екв.) в метанолі додають ціаноборгідрид натрію (1,0екв.). Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 15год., потім розділяють в ефір і водний насичений бікарбонат натрію. Відокремлену органічну фазу екстрагують 1M HCl (3X). Об'єднані водні екстракти промивають ефіром, роблять основними водним 4,5M K₂CO₃ і екстрагують ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над сульфатом натрію і концентрують досуха для того, щоб одержати 2,32г бажаної сполуки (воскоподібна тверда речовина, 81% вихід). ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,48 (дд, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,74 (д, 1H), 3,80 (дд, 1H), 3,88 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,25-7,39 (м, 10H). МС (M+H⁺): 286.

Проміжна сполука 17: 4-бензил-6-йодметил-6-метил-морфолін-3-карбонової кислоти бензиловий ефір

До розчину N-бензил-серин бензилового ефіру (Проміжна сполука 16, 6,35г) в 90мл MeCN при температурі навколишнього середовища додають 3-бром-2-метил-пропен (5,6мл), KI (740мг) і K₂CO₃ (7,7г). Реакційну суміш перемішують при темпера-

турі навколишнього середовища протягом 72год. Додають 1мл 3-бром-2-метил-пропену і реакційну суміш перемішують протягом інших 15год. Тільки невелика кількість вихідного матеріалу залишається, основуючись на ТШХ (1:1; EtOAc-гексан). До одержаної суміші додають 11,2г йоду. Через 4год. перемішування ТШХ (10% EtOAc/гексан) показує завершене перетворення. Реакційну суміш розділяють в ефір (300мл) і 0,5 M Na₂S₂O₃ (100мл). Розділену органічну фазу промивають послідовно водою, насиченим NaHCO₃ і розсоллом, висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Залишок очищують на кремнеземі (5% EtOAc/гексан) для того, щоб одержати 6,65г (жовтувата олія, 64% вихід, близько 4:1 суміш) сполуки 4-бензил-6-йодметил-6-метил-морфолін-3-карбонової кислоти бензилового ефіру. Головний Компонент: ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,22 (с, 3H), 2,50 (д, 1H), 3,16-3,36 (м, 3H), 3,75-3,95 (м, 4H), 4,06 (дд, 1H), 5,16 (д, 1H), 5,21 (д, 1H), 7,28-7,36 (м, 10H). МС (M+H⁺): 466.

Проміжна сполука 18: 4-бензил-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти бензиловий ефір

До розчину 4-бензил-6-йодметил-6-метил-морфолін-3-карбонової кислоти бензилового ефіру (Проміжна сполука 17, 1,23г) і трибутилтин гідриду (1,8мл, 2,5екв.) в 11мл толуолу при легкому нагріванні зі зворотним холодильником додають протягом 1,5год. розчин AIBN в толуолі (25мг/1мл). Суміші дають охолонути і концентрують досуха. Залишок розподіляють в 15% 1M HCl в ацетонітрилі і гексан. Розділену гексанову фазу екстрагують два рази розчином ацетонітрилу. Об'єднані розчини ацетонітрилу промивають гексаном два рази і концентрують. Залишок розподіляють в ефір і 1M K₂CO₃. Розділену ефірну фазу промивають послідовно 0,4M Na₂S₂O₃ і розсоллом, висушують над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищують на кремнеземі (7,5% EtOAc/гексан) для того, щоб одержати 760мг (олія, 85% вихід) сполуки 4-бензил-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти бензилового ефіру. ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1,21 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 2,12 (д, 1H), 2,84 (д, 1H), 3,29 (т, 1H), 3,58 (д, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 5,15 (д, 1H), 5,21 (д, 1H), 7,28-7,36 (м, 10H). МС (M+H⁺): 340.

Проміжна сполука 19: 6,6-диметил-морфолін-3-карбонова кислота

До розчину 4-бензил-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти бензилового ефіру (Проміжна сполука 18, 1,25г) в 40мл 10% AcOH/MeOH (під азотом) додають 250мг 20% Pd(OH)₂ на деревному вугіллі. Реакційну суміш очищують воднем (балон) і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 72год. До одержаної суміші сірого кольору додають 4мл води, щоб допомогти розчиненню. Каталізатор видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують досуха. Залишок співвипаровують етанолом (2X) і потім порошок EtOAc. Утворену тверду речовину білого кольору відфільтровують і висушують під високим вакуумом для того, щоб одержати 559мг 6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (95% вихід). ¹H-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 1,35 (с, 3H),

1,38(с, 3H), 3,11 (д, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,81-3,87 (м, 1H), 4,05 (бт, 1H), 4,17 (бд, 1H). МС ($M+H^+$): 160.

Проміжна сполука 20: 4,6,6-триметил-морфолін-3-карбонова кислота

До суспензії 6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (Проміжна сполука 19, 540мг) в 17мл етанолу (під азотом) додають 100мг 10% Pd на деревному вугіллі і 830мкл (~3екв.) 37% водного формальдегіду. Суміш очищують воднем (балон) і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 5год. До одержаної сірої суміші додають 4мл води і 4мл метанолу для того, щоб допомогти розчиненню. Каталізатор видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують досуха. Залишок порошокують з EtOAc. Утворену тверду речовину білого кольору відфільтровують і висушують під високим вакуумом для того, щоб одержати 574мг 4,6,6-триметил-морфолін-3-карбонової кислоти (97% вихід).

1H -ЯМР (300МГц, D_2O): δ 1,35 (с, 3H), 143 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,08 (д, 1H), 3,41 (д, 1H), 3,68 (дд, 1H), 3,96 (т, 1H), 4,14 (дд, 1H). МС ($M+H^+$): 174.

Приклад 8: 4,6,6-триметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу В з 6-хлор-9H- β -карболін-8-іламіну і 4,6,6-триметил-морфолін-3-карбонової кислоти з 61% виходом.

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 300МГц): δ 1,15 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,98 (д, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,72 (д, 1H), 2,80 (дд, 1H), 3,79 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,03-8,08 (м, 2H), 8,22 (д, 1H), 8,97 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,33хв. МС ($M+H^+$): 373,2.

Приклад 9: 2,2-Диметил-5-оксотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (6-хлор-7-метокси-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-метокси-9H- β -карболін-8-іламіну і (R)-теребінової кислоти з 60-80% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, $DMSO-d_6$): δ 1,48 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 3,03 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 8,16 (м, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 11,33 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,94хв. МС ($M+H^+$): 388.

Проміжна сполука 21: 6-хлор-7-циклопропілметокси-8-нітро-9H- β -карболін

Циклопропілметиловий спирт (0,921мл, 11,4ммоль) додають до перемішуваної суспензії NaN (455мг, 11,4ммоль) в DMF (20мл) під атмосферою аргону. Одержаному розчину дають перемішуватись при КТ протягом 20хв. 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H- β -карболін (500мг, 1,9ммоль) додають до перемішуваного розчину і одержаній суміші дають перемішуватись при КТ. Після додавання H_2O осаджується тверда речовина коричневого кольору, яку фільтрують для того, щоб одержати бажаний 6-хлор-7-циклопропілметокси-8-нітро-9H- β -карболін (510мг, 85%). 1H -ЯМР (300МГц, $DMSO-d_6$): δ 0,35 (м, 2H), 0,59 (м, 2H), 1,32 (м, 1H), 4,04 (д, 2H), 8,21 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 12,32 (б, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,63хв. МС ($M+H^+$): 318.

Проміжна сполука 22: 6-хлор-7-циклопропілметокси-9H- β -карболін-8-іламін

6-хлор-7-циклопропілметокси-8-нітро-9H- β -карболін (510мг, 1,61ммоль) суспендують в 12мл метанолу і 100мг додають Pd/C (10%). Колбу оснащують балоном водню і реакційну суміш перемішують протягом ночі при КТ. Після фільтрування через подушку целіту і випаровування метанолу, одержують тверду речовину темно коричневого кольору. Цей залишок суспендують в метанолі (10мл) і додають, при енергійному перемішуванні, до розчину насиченого $NaHCO_3$ (100мл). Тверду речовину світло-коричневого кольору, яка осаджується, збирають фільтруванням і висушують повністю у вакуумі для того, щоб одержати бажаний 6-хлор-7-циклопропілметокси-9H- β -карболін-8-алмін (371мг, 80% вихід). 1H -ЯМР (300МГц, метанол- d_4): δ 0,36 (м, 2H), 0,61 (м, 2H), 1,37 (м, 1H), 3,88 (д, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,96(д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,76 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,28хв. МС ($M+H^+$): 288.

Приклад 10: N-(6-хлор-7-циклопропілметокси-9H- β -карболін-8-іл)-2-метил-нікотинамід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-циклопропілметокси-9H- β -карболін-8-іламіну і 2-метилнікотинової кислоти з 40-60% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, MeOH- d_4): δ 0,29 (м, 2H), 0,55 (м, 2H), 1,29 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 3,95 (м, 2H), 7,46 (дд, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,30 (м, 3H), 8,59 (м, 1H), 8,81 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,18хв. МС ($M+H^+$): 405.

Проміжна сполука 23: 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіноетокси-8-нітро-9H- β -карболін

N,N-диметиламіноетиловий спирт (6,0екв.) додають до перемішуваної суспензії NaN (6,0екв.) в DMF під атмосферою аргону. Одержаному розчину дають перемішуватись при КТ протягом 20хв. 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H- β -карболін (1,0екв.) додають до перемішуваного розчину і одержаній суміші дають перемішуватись при КТ. Після додавання H_2O , осаджується тверда речовина коричневого кольору, яку фільтрують для того, щоб одержати бажаний 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіноетокси-8-нітро-9H- β -карболін (кількісний вихід). 1H -ЯМР (300МГц, $DMSO-d_6$): δ 2,23 (с, 6H), 2,74 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 8,21 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,02 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,26хв. МС ($M+H^+$): 335.

Проміжна сполука 24: 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіноетокси-9H- β -карболін-8-іламін

6-хлор-7-(N,N)-диметиламіноетокси-8-нітро-9H- β -карболін (500мг, 1,5ммоль) суспендують в 12мл метанолу і додають 100мг Pd/C (10%). Колбу оснащують балоном з воднем і реакційну суміш перемішують протягом ночі при КТ. Після фільтрування через подушку целіту і випаровування метанолу, одержують тверду речовину темно коричневого кольору. Залишок суспендують в метанолі (10мл) і додають, при енергійному перемішуванні, до розчину насиченого $NaHCO_3$ (100мл). Тверду речовину, яка осаджується, збирають фільтруванням і висушують повністю у вакуумі для того, щоб одержати бажаний 6-хлор-7-(N,N)-

диметиламіноетокси-9Н-β-карболін-8-іламін (380мг, 83%). ¹Н-ЯМР (300МГц, метанол-d₄): δ 2,43 (с, 6Н), 2,84 (т, 2Н), 4,11 (т, 2Н), 7,47 (с, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 8,72 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,34хв. МС (М+Н⁺): 305.

Приклад 11: N-[6-хлор-7-(2-диметиламіноетокси)-9Н-β-карболін-8-іл]-2-метил-нікотинамід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-(N,N)-диметиламіноетокси-9Н-β-карболін-8-іламіну і 2-метилнікотинової кислоти з 40-60% виходом. ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,92 (с, 6Н), 2,49 (м, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 4,25 (т, 2Н), 7,50 (дд, 1Н), 8,16 (м, 2Н), 8,38 (д, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,66 (м, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 11,27 (с, 1Н), 11,78 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,52хв. МС (М+Н⁺): 424.

Приклад 12: 2-аміно-циклопентанкарбонової кислоти (6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболін-8-іл)амід 6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболін-8-іламін і 2-трет-бутоксикарбоніламіно-циклопентанкарбонову кислоту піддають реакції, використовуючи Спосіб А. До цього продукту додають ~5мл 4N HCl/діоксан і одержаній суміші дають перемішуватись при КТ. Реакцію продовжують РХ-МС, до завершення. Випаровуванню дають видалити всі розчинники, які дають сиру сіль HCl. Бажаний продукт потім очищують препаративною ВЕРХ. ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,68 (м, 1Н), 1,84 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 3,46 (м, 1Н), 3,67 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 8,24 (д, 2Н), 8,61 (д, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8 78 (д, 1Н), 9,19 (с, 1Н), 10,58 (с, 1Н), 13,20 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,54хв. МС (М+Н⁺): 359.

Проміжна сполука 25: 1-(2-диметиламіно-етил)-5-оксо-піролідін-3-карбонова кислота

Суміш комерційно доступної ітаконової кислоти і N,N-диметилетилендіаміну нагрівають до 160°C протягом близько 20-25 хвилин. Суміші дають охолонути до 100°C і потім розбавляють MeOH для того, щоб запобігти загусненню. Продукт одержують з 56% виходом після кристалізації від MeOH/EtOAc. ¹Н-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 2,63 (дд, 1Н), 2,80 (дд, 1Н), 2,95 (с, 6Н), 3,15-3,25 (т, 1Н), 3,32-3,44 (т, 1Н), 3,44-3,76 (т, 4Н), 3,82-3,94 (т, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 0,13хв. МС (М+Н⁺): 201,0.

Приклад 13: 1-(2-Диметиламіно-етил)-5-оксо-піролідін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-5-карболін-8-іл)амід

Одержують відповідно до Способу В з 6-хлор-9Н-β-карболін-8-іламіну і 1-(2-диметиламіно-етил)-5-оксо-піролідін-3-карбонової кислоти з 70-80% виходом, як ди-HCl сіль. ¹Н-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 2,97 (дд, 1Н), 3,03 (с, 6Н), 3,08 (дд, 1Н), 3,51 (т, 2Н), 3,76-3,89 (т, 3Н), 3,95 (дд, 1Н), 4,01 (дд, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,45 (дд, 1Н), 8,52 (дд, 1Н), 9,10 (бс, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 0,99хв. МС (М+Н⁺): 400.

Приклад 14: 1-(2-диметиламіно-етил)-5-оксо-піролідін-3-карбонової кислоти (6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Одержують відповідно до Способу А з 6-хлор-7-метокси-9Н-β-карболін-8-іламіну і 1-(2-диметиламіно-етил)-5-оксо-піролідін-3-карбонової

кислоти з 60% виходом з наступним очищенням, використовуючи напівпрепаративну колонку Chiralcel OD з 85/7,5/7,5 гексан/EtOH/MeOH як елюентом. ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 2,44 (с, 6Н), 2,75 (т, 2Н), 2,88 (д, 2Н), 3,56 (т, 2Н), 3,66 (м, 1Н), 3,85 (м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 8,03 (д, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,28 (д, 1Н), 8,79 (с, 1Н). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,42хв. МС (М+Н⁺): 430.

Проміжна сполука 26: 6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболін-8-іламін

Рідку глину 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9Н-β-карболіну (500мг, 1,88ммоль) в MeOH (25мл) дегазують аргонном. Додають паладій на деревному вугіллі (20%ваг./ваг. на С, 50мг) і реакційну посудину продувають воднем. Рідку глину перемішують під балоном водню протягом бгод., потім фільтрують через целіт і концентрують під зниженим тиском для того, щоб одержати 6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболін-8-іламін (400мг) як тверду речовину коричневого кольору. ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,48 (ушир, с, 1); 8,99-8,98 (м, 1); 8,37-8,35 (м, 1); 8,11-8,09 (м, 1); 7,74-7,72 (м, 1); 5,65 (ушир, с, 2). Стандартні умови HCOOH. DAD R_f=1,00хв. МС (М+Н⁺): 236.

Приклад 15: N-(6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинамід

Розчин 6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболін-8-іламіну (100мг, 0,424ммоль) в піридині (2,5мл) перемішують при КТ. Додають 2-метил нікотинову кислоту (70мг, 0,509ммоль), з наступним додаванням EDCI (130мг, 0,678ммоль). Суспензію перемішують при 100°C протягом дня. Піридин видаляють під зниженим тиском і одержану темну олію порошкують насиченим водним NaHCO₃. Осад, який утворюється, фільтрують і промивають MeOH. Матеріал обробляють 2М HCl в Et₂O для того, щоб одержати тверду речовину сірого кольору, ди-HCl сіль N-(6-хлор-7-фтор-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил нікотинамід (110мг). ¹Н-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 13,15 (с, 1); 11,03 (с, 1); 9,33 (с, 1); 8,99-8,97 (м, 1); 8,92-8,89 (м, 1); 8,79-8,73 (м, 2); 8,50 (м, 1); 7,70 (м, 1); 2,80 (с, 3). Стандартні умови HCOOH. DAD R_f=0,91хв. МС (М+Н⁺): 355.

Проміжна сполука 27: 6-хлор-7-метилсульфаніл-8-нітро-9Н-β-карболін

250мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-фтор-8-нітро-β-карболіном (Проміжна сполука 5, 3,959г, 14,9ммоль) і 100мл безводного DMF. Одержану суміш оранжевого кольору охолоджують до 0°C (льодяна і водна баня) і повільно додають до неї тіометоксид натрію (1,809г, 25,8ммоль) у формі порошку. Реакційну суміш перемішують протягом 1год. при 0°C, нагрівають до КТ і додають повільно до перемішуваної суміші 4:1 H₂O/насичений водний бікарбонат натрію (500мл). Осаджену тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням і висушують повітрям для того, щоб одержати 4,017г 6-хлор-7-метилсульфаніл-8-нітро-9Н-β-карболіну як порошок оранжевого кольору. Сирий матеріал використовують безпосередньо на наступній стадії. ¹Н-ЯМР (300МГц, Метанол-d₄): δ 8,91 (1Н, д) 8,63 (1Н, с) 8,42 (1Н, д) 8,17 (1Н, дд) 2,54 (3Н, с). Час утримування РХМС (стандартний

спосіб мурашиної кислоти) =1,43хв. МС ($M+H^+$): 294.

Проміжна сполука 28: 6-хлор-7-метилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іламін 500мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-метилсульфаніл-8-нітро-9Н-β-карболіном (4,011г, 13,6ммоль) і 200мл безводного етанолу. До одержаної суміші додають хлорид амонію (75мл 0,33М розчину, 24,7ммоль), водну хлористоводневу кислоту (10мл 1М розчину, 10ммоль) і порошок заліза (7,734г, 138ммоль). Одержану суміш нагрівають до 60°C (баня олій) і енергійно перемішують протягом 3,5год. Реакцію охолоджують до КТ, розбавляють EtOAc (75мл) і додають активоване вугілля (прибл. 2,5г). Одержану суміш перемішують при КТ протягом додаткових 1,5год., фільтрують через подушку целіту і одержаний фільтрат концентрують (роторийний випарник, потім вакуумний насос) для того, щоб одержати 5,153г твердої речовини жовтувато-оранжевого кольору. Тверду речовину повторно розчиняють в MeOH (50-100мл) і повільно додають до насиченого водного бікарбонату натрію (500мл) з перемішуванням. Суміш перемішують при КТ протягом 45хв. і одержану тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням і висушують повітрям для того, щоб одержати 3,476г 6-хлор-7-метилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іламіну як тверду речовину рудуватого кольору, яку використовують без подальшого очищення на наступних стадіях.

¹H-ЯМР (300МГц, Метанол-d₄): δ 8,87 (1H, c), 8,35-8,24 (1H, м), 8,16-8,06 (1H, м), 7,67 (1H, c), 2,32 (3H, c). Час утримування РХМС (стандартний спосіб ацетату амонію) =2,12хв. МС ($M+H^+$): 264.

Приклад 16: N-(6-хлор-7-метилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинамід

250мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-метилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іламіном (Проміжна сполука 28, 2,336г, 8,86ммоль) і 2-метилнікотиноюватою кислотою (3,219г, 23,4ммоль) в 80мл безводного піридину. До одержаної реакційної суміші при КТ додають твердий 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (7,080г, 36,9ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 100°C (баня олій) протягом 2 днів. Одержану суміш охолоджують до КТ і концентрують (роторийний випарник) для того, щоб одержати залишок коричневого кольору. Залишок повторно розчиняють в MeOH (50мл), повільно додають до перемішуваної суміші 5:1 H₂O/насичений водний бікарбонат натрію (600мл) і перемішують при КТ протягом ~18год. Осаджену тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, яку промивають Et₂O (2×150мл), і висушують повітрям для того, щоб одержати 3,036г сирого N-(6-хлор-7-метилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинаміду як тверду речовину коричневого кольору. Сирий матеріал очищують через ВЕРХ (вихід =-40-60%). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,72 (1H, c), 10,50 (1H, c), 8,97 (1H, c), 8,62 (1H, дд), 8,57 (1H, c), 8,41 (1H, д), 8,33-8,27 (1H, м), 8,21 (1H, д), 2,73 (3H, c), 2,41 (3H, c). Час утримування РХМС (стандартний спосіб ацетату амонію) =1,89хв. МС ($M+H^+$): 383.

Проміжна сполука 29: 6-хлор-7-етилсульфаніл-8-нітро-9Н-β-карболін 25мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9Н-β-карболіном (102мг, 0,38ммоль) в 5мл безводного DMF. До одержаної суміші оранжевого кольору при КТ повільно додають тіоетоксид натрію (80% чистота, 69,7мг, 0,66ммоль) у формі порошку. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 45 хвилин, потім додають краплями до 5:1 суміші H₂O/насичений бікарбонат натрію (~30мл). Одержану осаджену тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають 1:1 гексани/діетиловий ефір (2×20мл), і висушують повітрям для того, щоб одержати 95,0мг 6-хлор-7-етилсульфаніл-8-нітро-9Н-β-карболіну як тверду речовину оранжевого кольору (79%). ¹H-ЯМР (300МГц, CD₃OD, м.ч.): δ 8,91 (1H, c), 8,63 (1H, c), 8,42 (1H, д), 8,18 (1H, д), 3,04 (2H, кв), 1,20 (3H, т). Час утримування (РХ, стандартний спосіб мурашиної кислоти): 1,71хв. МС ($M+H^+$): 308.

Проміжна сполука 30: 6-хлор-7-етилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іламін 50мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-етилсульфаніл-8-нітро-9Н-β-карболіном (85,0мг, 0,28ммоль) в 10мл безводному етанолі. До одержаної суміші оранжевого кольору при КТ додають 0,33М водний хлорид амонію (2,0мл, 0,66ммоль) і порошок заліза (680мг, 12,2ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60°C і перемішують енергійно протягом 20год. Далі суміш охолоджують до КТ, розбавляють етилацетатом (15мл) і додають активоване вугілля (~180мг). Одержану суміш фільтрують через подушку целіту і фільтрат концентрують для того, щоб одержати 77,8мг 6-хлор-7-етилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іламіну як тверду речовину жовтого кольору (>99%). ¹H-ЯМР (300МГц, CD₃OD, м.ч.): δ 8,94 (1H, c), 8,33-8,29 (1H, м), 8,21-8,18 (1H, м), 7,73 (1H, c), 2,85 (2H, кв), 1,21 (3H, т). Час утримування РХМС (стандартний спосіб ацетату амонію) =2,13хв. ($M^+=278$; $M^-=276$).

Приклад 17: N[(6-хлор-7-етилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинамід

25мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-етилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іламіном (37,2мг, 0,13ммоль) і 2-метилнікотиноюватою кислотою (36,2мг, 0,26ммоль) в 3мл безводному піридині. До одержаної суміші світло оранжевого кольору при КТ додають твердий 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (73,2мг, 0,38ммоль) і одержану реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом 5 днів. Далі, реакційну суміш охолоджують до КТ і концентрують для того, щоб одержати в'язкий сироп коричневого кольору. Сироп розчиняють в мінімальній кількості MeOH (~2мл), повільно додають до суміші 5:1 H₂O/насичений бікарбонат натрію (~20мл) і перемішують при КТ протягом 2,5год. Одержану осаджену тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають 1:1 гексан/діетиловий ефір (2×20мл), і висушують повітрям для того, щоб одержати 21,0мг N-(6-хлор-7-етилсульфаніл-9Н-β-карболін-8-іл)-2-метил-нікотинаміду як тверду речовину рудуватого кольору (~38%). Час утримування РХМС (стандарт-

ний спосіб ацетату амонію) =2,33хв. ($M^+=397$; $M^-=395$). ^1H -ЯМР (300МГц, CD_3OD , м.ч.): δ 8,89 (1H, с), 8,63-8,58 (1H, м), 8,44-8,38 (2H, м), 8,36 (1H, д), 8,15 (1H, д), 7,52-7,44 (1H, м), 2,98 (2H, кв), 2,84 (3H, с), 1,20 (3H, т).

Проміжна сполука 31: [2-(6-хлор-8-нітро-9H- β -карболін-7-ілсульфаніл)-етил]диметил-амін

25мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H- β -карболіном (98мг, 0,37ммоль) в 2мл безводного DMF. Другу 10мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 2-диметиламіноетантіол гідрохлоридом (100мг, 0,70ммоль) в 2мл безводному DMF. До одержаної суспензії додають *n*-бутиллітій (0,43мл 1,6М розчину в гексанах, 0,69ммоль) через шприц і суміш перемішують протягом 5хв. при КТ. Далі, тіоаніоновий розчин додають через шприц до 6-хлор-7-фтор-8-нітро-9H- β -карболіну, і одержаний розчин червоного кольору перемішують при КТ протягом 30хв. Реакційну суміш повільно додають до суміші 5:1 H_2O /насичений водний бікарбонат натрію (30мл) і дають стояти при КТ протягом декількох годин. Одержану осаджену тверду речовину збирають фільтруванням з відсмоктуванням і висушують повітрям для того, щоб одержати 109мг [2-(6-хлор-8-нітро-9H- β -карболін-7-ілсульфаніл)етил]диметил-амін як тверду речовину оранжевого кольору (83%). Час утримування РХМС (стандартний спосіб ацетату амонію) =1,35хв. ($M^+=351$; $M^-=349$). ^1H -ЯМР (300МГц, CD_3OD , мл.): δ 8,92 (1H, д, $J=1,0\text{Гц}$), 8,66 (1H, с), 8,43 (1H, д), 8,19 (1H, дд), 3,18-3,13 (2H, м), 2,57-2,52 (2H, м), 2,21 (6H, с).

Проміжна сполука 32: 6-хлор-7-(2-диметиламіно-етилсульфаніл)-9H- β -карболін-8-іламін

50мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють [2-(6-хлор-8-нітро-9H- β -карболін-7-ілсульфаніл)етил]диметил-аміном (106мг, 0,30ммоль) в 8мл безводного етанолу. До одержаної суміші оранжевого кольору при КТ додають 0,33М водного хлориду амонію (1,95мл, 0,64ммоль) і порошок заліза (540мг, 9,67ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60°C і перемішують енергійно протягом 20год. Далі, суміш охолоджують до КТ, розбавляють етилацетатом (20мл) і додають активоване вугілля (прибл. 150мг). Одержану суміш фільтрують через подушку целіту і одержаний фільтрат концентрують для того, щоб одержати 103мг 6-хлор-7-(2-диметиламіно-етилсульфаніл)-9H- β -карболін-8-іламіну як тверду речовину жовтого кольору. Сирий продукт використовують безпосередньо на стадії зв'язування.

Час утримування РХМС (стандартний спосіб ацетату амонію) =1,34хв. ($M^+=321$; $M^-=319$). ^1H -ЯМР (300МГц, CD_3OD , м.ч.): δ 8,87 (1H, с), 8,30 (1H, д), 8,06 (1H, д), 7,75 (1H, с), 3,23-3,13 (4H, м), 2,84 (6H, с).

Приклад 18: N-[6-хлор-7-(2-диметиламіно-етилсульфаніл)-9H- β -карболін-8-іл]-2-метилнікотинамід

25мл колбу з круглим дном з магнітною мішалкою заповнюють 6-хлор-7-(2-диметиламіно-етилсульфаніл)-9H- β -карболін-8-іламіном (45,2мг,

0,14ммоль) і 2-метилнікотиновою кислотою (39,0мг, 0,28ммоль) в 4,5мл безводного піридину. До одержаної суміші світло оранжевого кольору при КТ додають твердий 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (95,0мг, 0,49ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом 3 днів. Далі, реакційну суміш охолоджують до КТ і концентрують для того, щоб одержати в'язкий сироп коричневого кольору. Сирок розчиняють у мінімальній кількості MeOH (~2мл), повільно додають до суміші 5:1 H_2O /насичений бікарбонат натрію (~25мл), і екстрагують етилацетатом (3 \times 30мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем (1 \times 30мл), висушують над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують для того, щоб одержати залишок коричневого кольору (79,6мг). Залишок повторно розчиняють в MeOH (~5мл) в фільтрують через ватний тампон. До одержаного фільтрату додають HCl в 1,4-діоксані (1,0мл, 4,0ммоль), одержаний розчин перемішують при КТ протягом 3год. і додають краплями до діетилового ефіру (30мл) з перемішуванням. Одержаний осаджений продукт збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають ефіром і висушують повітрям для того, щоб одержати 36,3мг N-[6-хлор-7-(2-диметиламіно-етилсульфаніл)-9H- β -карболін-8-іл]-2-метилнікотинамід три-гідрохлорид як порошок жовтого кольору. ^1H -ЯМР (300МГц, CD_3OD , м.ч.): δ 8,95 (1H, с), 8,62 (1H, дд), 8,43 (1H, с), 8,38-8,34 (2H, м), 8,16 (1H, д), 7,50 (1H, дд), 3,09 (2H, т), 2,85 (3H, с), 2,30 (2H, т), 1,99 (6H, с). Час утримування РХМС (стандартний спосіб ацетату амонію) =1,56хв. ($M^+=440$; $M^-=438$).

Проміжна сполука 33: морфолін-3(S),4-дикарбонової кислота 4-трет-бутиловий ефір

Суспензію морфолін-3(S)-карбонової кислоти (2,00г, 15,3ммоль) в DMF (75мл) перемішують при КТ. Додають триетиламін (7,47мл, 53,6ммоль) і дитрет-бутил дикарбонат (BOC_2O , 4,02г, 18,4ммоль). Суспензію перемішують при КТ протягом однієї години, протягом цього часу в реакції утворюється розчин жовтого кольору. Розчин концентрують до зменшеного об'єму (~25мл) і розбавляють водою (15мл) і 1N HCl (15мл). Суміш виливають в ділильну лійку, розбавляють далі водою (100мл) і розсолем (100мл), і екстрагують Et_2O (3 \times 100мл). Органічний шар промивають розсолем, висушують, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати тверду речовину білого кольору. Тверду речовину, яка містить надлишок BOC_2O , розчиняють в Et_2O (500мл) і екстрагують 1N NaOH (3 \times 100мл). Водний шар ацилюють HCl до приблизно pH2, потім швидко екстрагують Et_2O (3 \times 100мл). Шар Et_2O висушують, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати тверду речовину білого кольору (3,07г). ^1H -ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,95 (ушир, с, 1); 4,34-4,30 (м, 1); 4,18-4,10 (м, 1); 3,83-3,74 (м, 1); 3,59-3,51 (м, 2); 3,39-3,32 (м, 1); 3,21-2,95 (м, 1); 1,41-1,36 (м, 9). Стандартні умови NH_4OAc . ELSD $R_f=1,08\text{мм}$. $M-H=230$.

Приклад 19: 4-метил-морфолін-3(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Рідку глину морфолін-3(S)-карбонової кислоти (3,00г, 22,9ммоль) в EtOH (115мл) перемішують при КТ. Додають розчин водного CH₂O (3,42мл, 45,8ммоль, 37%ваг./ваг. в H₂O), з наступним додаванням Pd(OH)₂ (600мг, 20%ваг./ваг. на вугіллі). Колбу заповнюють воднем (1атм.) і сіру рідку глину перемішують протягом 24год. при КТ під балонном водню. Колбу очищують азотом і чорну рідку глину розбавляють MeOH, фільтрують через фільтрувальний папір і концентрують до зменшеного об'єму. Розчин блідо-сірого кольору фільтрують через 0,45мкм шприцевий фільтр для того, щоб видалити залишковий Pd(OH)₂, і концентрують для того, щоб одержати світлу безбарвну олію. Олію вміщують під високий вакуум протягом 24год. і виділяють тверду піну білого кольору. Піну розчиняють в піридині (200мл) і додають 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламін (3,74г, 17,2ммоль), з наступним додаванням EDCI (5,87г, 30,6ммоль). Чистий розчин блідо-оранжевого кольору перемішують при КТ протягом 24год. Розчин розбавляють H₂O (300мл) і виливають в ділильну лійку, яка містить EtOAc (300мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (3×150мл) і об'єднані органічні шари промивають H₂O і розсолом. Органічний шар висушують, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати коричневу олію, яку вміщують під високим вакуумом. Одержану піну коричневого кольору порошокують MeOH і осад, який утворюється, фільтрують і промивають MeOH. Одержану тверду речовину блідо-жовтого кольору очищують хіральною ВЕРХ для того, щоб одержати тверду речовину білого кольору (3,23г). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,36 (с, 1); 10,02 (с, 1); 9,04 (с, 1); 8,38 (д, 1); 8,22-8,21 (м, 1); 8,15 (д, 1); 7,91-7,90 (м, 1); 4,00 (дд, 1); 3,85-3,81 (м, 1); 3,69-3,58 (м, 2); 2,99-2,95 (дд, 1); 2,89-2,85 (м, 1); 2,32 (с, 3); 2,32-2,24 (м, 1). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,89. M+N=345. Хіральна препаративна ВЕРХ: 10% об./об. EtOH/гексани. Колонка Chiralcel OD. R_f=11,5-14хв. Енантіочистота продукту ≥99% ee.

Спосіб С: Методика одержання 4-морфолін заміщених аналогів

Як розкрито для Проміжної сполуки 34, Проміжної сполуки 35 і Прикладу 20:

Проміжна сполука 34: 3(S)-(6-хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин морфолін-3(S),4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутил ефіру (2,83г, 12,7ммоль) в піридині (106мл) перемішують при КТ. Додають 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламін (2,30г, 10,6ммоль), з наступним додаванням EDCI (4,06г, 21,2ммоль). Розчин від світло оранжевого до коричневого кольору перемішують при КТ протягом 14год. Розчин розбавляють H₂O (120мл) і виливають в ділильну лійку, яка містить EtOAc (200мл), H₂O (100мл) і розсіл (100мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (2×50мл) і об'єднані органічні шари промивають розсолом. Органічний шар висушують, фільтрують і концентрують до зменшеного об'єму, потім додають краплями до перемішаного розчину 1:1 Et₂O/гексани (500мл). Утворений осад фільтрують і промивають 1:1

Et₂O/гексани. Фільтрат концентрують до зменшеного об'єму і збирають другий вихід осаду. Твердий продукт вміщують під високий вакуум протягом 2год. для того, щоб одержати 3(S)-(6-хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір тверду речовину від блідо-жовтого до блідо-коричневого кольору (4,36г). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,30 (с, 1); 10,13 (с, 1); 9,06 (с, 1); 8,40-8,38 (м, 1); 8,19-8,16 (м, 2); 7,98 (с, 1); 4,67-4,47 (м, 2); 3,96-3,60 (м, 2); 3,64-3,39 (м, 3); 1,42 (с, 9). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=2,31хв. M+N=431.

Проміжна сполука 35: 2(R)-[3(S)-(6-хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-морфолін-4-ілметил]піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин 3(S)-(6-хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (1,00г, 2,32ммоль) в CH₂Cl₂ (6мл) перемішують при КТ. Додають трифтороцтову кислоту (6мл) і розчин перемішують при КТ протягом 45хв., потім концентрують до залишку. Залишок концентрують ще раз з CH₂Cl₂ для того, щоб одержати тверду речовину жовто-коричневого кольору, яку розчиняють в THF (13мл) під аргоном. М'яке нагрівання є інколи необхідним для того, щоб гарантувати повне розчинення. Додають розчин N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-пролінал (693мг, 3,48ммоль) в THF (2мл), з наступним додаванням триацетоксисборгїдриду натрію (738мг, 3,48ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 30хв., потім гасять шляхом додавання 1N водного NaOH (30мл). Суміш виливають в ділильну лійку, яка містить EtOAc (100мл), H₂O (100мл) і розсіл (100мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (2×50мл) і об'єднані органічні шари промивають розсолом. Органічний шар висушують, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати тверду речовину світло коричневого кольору. Колонкова хроматографія (2%-4% MeOH/CH₂Cl₂) дає 2(R)-[3(S)-(6-хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-морфолін-4-ілметил]піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір як тверду речовину білого кольору (915мг). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,30 (с, 1); 9,88 (с, 1); 9,04 (с, 1); 8,39-8,37 (м, 1); 8,20-8,15 (м, 2); 7,95 (с, 1); 3,99-3,82 (м, 3); 3,69-3,63 (м, 2); 3,44-3,32 (м, 1); 3,27-3,11 (м, 3); 2,92-2,80 (м, 1); 2,44-2,32 (м, 1); 1,99-1,67 (м, 5); 1,33 (с, 9). Стандартні умови HCOOH. DAD R_f=1,39хв. M+N=514. Хіральна ВЕРХ.

Перевіряють енантіочистоту зразка. Зразки були ≥97% ee. Колонка Chiralpak AD. 15% об./об. EtOH/гексани, що містить 0,1% Et₂NH.

Приклад 20: 4-піролідін-2(R)-ілметил-морфолін-3(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іла)амід, HCl сіль

До розчину 2(R)-[3(S)-(6-хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-морфолін-4-ілметил]піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (850мг, 1,65ммоль) в MeOH (16мл) додають концентровану водну HCl (13мл). Розчин перемішують при КТ протягом 30-45хв., протягом цього часу утворюється дрібний осад жовтого кольору. Реакційну суміш концентрують для того, щоб одержати 4-

піролідин-2(R)-ілметил-морфолін-3(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід, HCl сіль як тверду речовину блідо-жовтого кольору (755мг). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 13,30 (с, 1); 11,56 (ушир, с, 1); 9,63 (ушир, с, 1); 9,46 (с, 1); 8,87-8,85 (м, 1); 8,66-8,57 (м, 2); 8,25 (с, 1); 4,38-4,26 (м, 1); 4,24-4,08 (м, 1); 4,04-3,86 (м, 2); 3,86-3,68 (м, 2); 3,57-3,39 (м, 1); 3,39-3,02 (м, 4); 2,99-2,76 (м, 1); 2,10-1,84 (м, 3); 1,75-1,56 (м, 1). Стандартні умови HCOOH. DAD R_f=0,81хв. M+N=414.

Проміжна сполука 36: цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-циклопентанкарбонової кислоти (6-хлор-9H-карболін-8-іл)амід

Розчин цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-циклопентан карбонову кислоту (550мг, 2,4ммоль) в піридині (10мл) перемішують при КТ. Додають 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламін (436мг, 2,0ммоль), з наступним додаванням EDCI (615мг, 3,2ммоль), і розчин оранжевого кольору перемішують при КТ протягом 1,5год. Розчин розбавляють H₂O (20мл) і виливають в ділильну лійку, яка містить H₂O (50мл) і EtOAc (100мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (100мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують до маслянистих твердих речовин оранжевого кольору, які згодом порошокують 5% MeOH в Et₂O (20мл) і захоплюють фільтруванням для того, щоб одержати цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентанкарбонової кислоти (6-хлор-9H-карболін-8-іл)амід як тверду речовину світло жовтого кольору (740мг). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,17 (с, 1); 9,89 (с, 1); 9,04 (с, 1); 8,36 (д, 1); 8,18-8,08 (м, 2); 7,95 (с, 1); 6,92 (д, 1); 4,32-4,22 (м, 1); 3,16-3,09 (м, 1); 2,13 -2,01 (м, 1); 1,96 -1,75 (м, 3); 1,74-1,59 (м, 1); 1,58-1,42 (м, 1); 1,07 (с, 9). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=2,52хв. M+N=429.

Приклад 21: цис-2-аміно-циклопентанкарбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід

Розчин 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентанкарбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід (736мг, 1,72ммоль) в трифтороцтовій кислоті (5мл) перемішують при КТ протягом 20хв., потім концентрують до олії оранжевого кольору. Олію розчиняють в MeOH (5мл) і нейтралізують насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25мл). Одержану суміш потім розбавляють H₂O (25мл) і EtOAc (100мл). Водний шар видаляють і екстрагують EtOAc (100мл). Органічні шари об'єднують, промивають розсолем, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують до твердих речовин жовтого кольору (507мг). Ці тверді речовини розчиняють в MeOH (5мл) і додають розчин HCl в діоксані (4М, 1,5мл). Розчин світло жовтого кольору перемішують 30хв., потім концентрують для того, щоб одержати цис-2-аміно-циклопентанкарбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід як порошок жовтого кольору (600мг). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 9,29 (с, 1); 8,75 (д, 1); 8,53 (д, 1); 8,37 (с, 1); 8,02 (с, 1); 4,05-3,95 (м, 1); 3,42-3,34 (м, 1); 2,46-1,80 (м, 6). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,65хв. M+N=329.

Приклад 22: 4-(2-аміно-етил)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід, HCl сіль

Діють відповідно до Способу С, використовуючи рацемічну морфолін-3-карбонову кислоту, відновлювально алкіловану 2-аміноацетальдегідом. ¹H-ЯМР (300МГц, MeOH-d₄): δ 9,37 (с, 1); 8,76 (д, 1); 8,55 (д, 1); 8,44 (д, 1); 8,06 (д, 1); 4,68-4,55 (м, 2); 4,17-3,99 (м, 3); 3,84-3,73 (м, 2); 3,57-3,39 (м, 4). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,69хв. M+N=374.

Приклад 23: 4-(2(S)-аміно-пропіл)-морфолін-3(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)аміду, HCl сіль (перший елюючий діастереомер)

Діють відповідно Способу С, використовуючи рацемічну морфолін-3-карбонову кислоту, відновлювально алкіловану відповідним альдегідом алаїну. Діастереомери розділяють колонковою хроматографією перед стадією зняття захисту. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 9,32 (с, 1); 8,76 (д, 1); 8,55 (д, 1); 8,41 (с, 1); 8,08 (с, 1); 4,38 (д, 1); 4,32-4,21 (м, 1); 4,16-4,09 (м, 1); 4,04-3,95 (м, 2); 3,79-3,57 (м, 2); 3,47-3,40 (м, 1); 3,22-3,05 (м, 2); 1,44 (д, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,38хв. M+N=388.

Приклад 24: 4-(2(S)-аміно-пропіл)-морфолін-3(R)-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід, HCl сіль (другий елюючий діастереомер)

Діють відповідно Способу С, використовуючи рацемічну морфолін-3-карбонову кислоту, відновлювально алкіловану відповідним альдегідом алаїну. Діастереомери розділяють колонковою хроматографією перед стадією зняття захисту. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 9,34 (с, 1); 8,77 (д, 1); 8,55 (д, 1); 8,42 (с, 1); 8,06 (с, 1); 4,42 (д, 1); 4,30-4,12 (м, 1); 4,07-3,92 (м, 3); 3,89-3,74 (м, 1); 3,65-3,49 (м, 1); 3,25-2,90 (м, 3); 1,36 (д, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,57хв. M+N=388.

Приклад 25: 2-аміно-циклогексанкарбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід

Розчин цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклогексан карбонової кислоти (255мг, 1,05ммоль) в піридині (10мл) перемішують при КТ. Додають 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламін (218мг, 1,00ммоль), з наступним додаванням EDCI (315мг, 1,64ммоль) і злегка мутний розчин блідо-оранжевого кольору перемішують при КТ протягом 16год. Розчин розбавляють H₂O (20мл) і виливають в ділильну лійку, яка містить H₂O (50мл) і EtOAc (50мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (50мл) і об'єднані органічні шари промивають розсолем. Органічний шар висушують, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати жовту олію, яку вміщують під високий вакуум протягом 4год. Одержане скло жовто-коричневого кольору розріджують в CH₂Cl₂ (10мл) при КТ. Додають трифтороцтову кислоту (5мл) і рідка глина відразу розчиняється, щоб утворити чистий розчин оранжевого кольору. Розчин перемішують при КТ протягом 45хв., потім концентрують до залишку коричневого кольору. Залишок азеотропно переганяють з толуолу (3×10мл) для того, щоб одержати тверду речовину жовтого кольору. Розчин розбавленого водного Na₂CO₃ одержують за допомогою дода-

вання невеликого об'єму 10% водного Na_2CO_3 до H_2O (50мл) доти, доки водний розчин не досягне рН 10. Тверду речовину жовтого кольору розчиняють в мінімальній кількості MeOH і додають краплями до водного розчину з перемішуванням. Осад, який утворюється, фільтрують, промивають H_2O і вміщують під високий вакуум для того, щоб одержати 2-аміно-циклогексанкарбонної кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід як тверду речовину блідо-жовтого кольору (147мг). ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 9,00 (с, 1); 8,37-8,34 (м, 1); 8,16-8,13 (м, 2); 7,83 (м, 1); 5,66-5,00 (ушир, с, 2); 3,42-2 40 (м, 1); 2,70-2,62 (м, 1); 2,02-1,90 (м, 1); 1,70-1,54 (м, 5); 1,42-1,29 (м, 2). Стандартні умови NH_4OAc . DAD $R_f=1,46\text{хв}$. $\text{M}+\text{H}=343$.

Приклад 26: 4-(2(R)-аміно-пропіл)морфолін-3(S)-карбонної кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід. HCl сіль

Діють відповідно Способу С, використовуючи рацемічну морфолін-3-карбонну кислоту, відновлювально алкіловану відповідним альдегідом аланіну. Діастереомери розділяють колонковою хроматографією перед стадією зняття захисту. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 9,35 (с, 1); 8,77 (м, 1); 8,55 (м, 1); 8,43 (с, 1); 8,01 (с, 1); 4,45 (д, 1); 4,26 (м, 1); 4,09-3,91 (м, 3); 3,79 (м, 1); 3,63 (м, 1); 3,28-2,99 (м, 3); 1,37 (д, 3). Стандартні умови NH_4OAc . DAD $R_f=1,39\text{хв}$. $\text{M}+\text{H}=388$.

Приклад 27: 4-(2(R)-аміно-3-феніл-пропіл)-морфолін-3(S)-карбонної кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід. HCl сіль

Діють відповідно Способу С, використовуючи рацемічну морфолін-3-карбонну кислоту, відновлювально алкіловану відповідним альдегідом аланіну. Діастереомери розділяють колонковою хроматографією перед стадією зняття захисту. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 9,34 (с, 1); 8,77 (д, 1); 8,55 (д, 1); 8,42 (с, 1); 8,04 (с, 1); 7,44-7,23 (м, 5); 4,39 (д, 1); 4,65-4,07 (м, 1); 4,40-3,82 (м, 4); 3,50-3,25 (м, 1); 3,30-3,14 (м, 1); 3,11-2,88 (м, 3); 2,85-2,69 (м, 1). Стандартні умови NH_4OAc . DAD $R_f=1,90\text{хв}$. $\text{M}+\text{H}=464$.

Спосіб D: Умови хроматографії

PXMC

Тип колонки: колонки Phenomenex Luna C18(2), 5мкм, розмір 50×4,6мм

Тривалість Виконання: 5,00-хвилинний режим

Умови Na_4OAc :

Розчинник А:

10мМ NH_4OAc

99% H_2O

1% MeCN

Розчинник В:

10мМ NH_4OAc

5% H_2O

95% MeCN

Стандартний градієнт:

Вихідні умови - 95% А, 5% В

3,5-хвилинний градієнт від 5% до 100% В

3,5-4,3 хвилин утримують при 100% В

4,3-5 хвилин вихідні умови

Полярний градієнт:

Вихідні умови - 70% А, 30% В

3,5-хвилинний градієнт від 70% до 100% В

3,5-4,3 хвилин утримують при 100% В

4,3-5 хвилин вихідні умови

Неполярний градієнт:

Вихідні умови 1 00% А

3,5-хвилинний градієнт від 0% до 50% В

3,5-4,3 хвилин утримують при 100% В

4,3-5 хвилин вихідні умови

Умови HCOOH :

Розчинник С:

0,1% HCOOH

99% H_2O

1% MeCN

Розчинник D:

0,1% HCOOH

5% H_2O

95% MeCN

Стандартний градієнт:

Вихідні умови - 95% С, 5% D

3,5-хвилинний градієнт від 5% до 100% D

3,5-4,3 хвилин утримують при 100% D

4,3-5 хвилин вихідні умови

Полярний градієнт:

Вихідні умови-70% С, 30% D

3,5-хвилинний градієнт від 70% до 100% D

3,5-4,3 хвилин утримують при 100% D

4,3-5 хвилин вихідні умови

Неполярний градієнт:

Вихідні умови-100% С

3,5-хвилинний градієнт від 0% до 50% D

3,5-4,3 хвилин утримують при 100% D

4,3-5 хвилин вихідні умови

Проміжна сполука 37: 6 хлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H- β -карболін, HCl сіль

5-хлортриптамін гідрохлорид (5г, 20ммоль, 1еквів.) розчиняють в 40мл 3М NaOAc буфері (рН=4,8) і 40мл води. Додають однією порцією гліоксалеvu кислоту (1,84г, 20ммоль, 1еквів.) і розчин перемішують при КТ протягом ночі. Одержаний згущений осад фільтрують і тверді речовини світло зеленого кольору суспендують в 100мл 6N HCl і нагрівають при 125°C зі зворотним холодильником протягом 1 години з переривчастими додаваннями концентрованої HCl (2мл кожні 15хв.). Після охолодження до КТ, 4,38г (90%) 6-хлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H- β -карболін, HCl сіль виділяють фільтруванням як тверду речовину сизого кольору. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 11,33 (ушир., 2H), 9,62 (ушир, 2H), 7,53 (д, 1), 7,39 (д, 1), 7,09 (дд, 1), 4,33 (ушир, 2H), 2,92 (т, 2). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD КТ=1,56хв. $\text{M}+\text{H}=207$.

Проміжна сполука 38 (6-хлор-1,3,4,9-тетрагідро- β -карболін-2-іл)-феніл-метанон

6-хлор-2,3,4,9-тетрагідро-1H- β -карболін, HCl сіль (10,2г, 42ммоль, 1еквів.) суспендують в 100мл сухого піридину під N_2 і охолоджують до 0°C в льодяній бані. Бензоїл хлорид (7,3мл, 63ммоль, 1,5еквів.) додають краплями до холодного розчину, після чого реакційну суміш видаляють з льодяної бані і їй дають перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію гасять шляхом додавання води доти, доки вона не перетворюється на тверді речовини. Ці тверді речовини захоплюють фільтруванням, промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, ресуспендують у воді, знищують ультразвуком і повторно

фільтрують для того, щоб одержати 1,27г (94%) (6-хлор-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-іл)феніл-метанону як кристалічні тверді речовини оранжевого кольору. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 10,65-10,59 (ушир., 1H), 7,0-7,5 (м, 9H), 4,60-4,83 (ушир., 2H), 3,62-3,99 (ушир., 2H), 2,75 (ушир., 2H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD KT=2,68хв. M+N=311.

Проміжна сполука 39: 2-бензоіл-6-хлор-1,2,3,9-тетрагідро-β-карболін-4-он

(6-хлор-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-іл)-феніл-метанон (1,76г, 5,66ммоль, 1еквів.) і DDQ (2,31г, 10,2ммоль, 1,8еквів.) змішують як тверді речовини і охолоджують до -78°C. 15мл 9:1 THF/H₂O розчину охолоджують до -78°C і одержану рідку глину додають до охолоджених твердих речовин, з наступним додаванням додаткових 15мл THF (також охолодженого до -78°C). Розчин темно-синього кольору перемішують при -78°C протягом 2 годин і потім поступово нагрівають до кімнатної температури і перемішують додаткові дві години. Реакцію гасять додаванням 1 N NaOH, і екстрагують 3×150мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають 2×100мл 1N HCl, 1×100мл розсолу, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати 1,38г (75%) 2-бензоіл-6-хлор-1,2,3,9-тетрагідро-β-карболін-4-ону як маслянисті тверді речовини оранжевого кольору. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 12,11-12,48 (ушир., 1H), 7,29-7,88 (м, 8H), 4,93-5,18 (ушир., 2H), 4,60-4,46 (ушир., 2H). Точна Маса: 324,07. Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD KT=2,15хв. M+N=325.

Проміжна сполука 40: 4-аміно-6-хлор β-карболін

Сирий 2-бензоіл-6-хлор-1,2,3,9-тетрагідро-β-карболін-4-он (4г) розчиняють в 30мл безводного гідрозину і перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником (130°C баня олії) під N₂ протягом 6 годин, після чого реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури і настоюють протягом ночі. Осаджені тверді речовини жовтого кольору видаляють фільтруванням і промивають водою, 2х5мл, для того, щоб одержати 785мг (30%) 4-аміно-6-хлор-β-карболіну як тверду речовину білуватого кольору. Додаткову кількість води додають до об'єднаних фільтратів доти, доки не відбувається подальше осадження. Ці тверді речовини також видаляють фільтруванням для того, щоб одержати 1,056г (39%) 4-аміно-6-хлор-β-карболіну як тверді речовини жовтого кольору, (69% повний вихід). ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 11,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,42-7,52 (м, 2H), 5,86 (с, 2H). Стандартні умови мурашиної кислота. DAD KT= 1,68хв. M+N=218.

Проміжна сполука: N-(6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід

4-аміно-6-хлор-β-карболін (1,05г, 4,82ммоль, 1еквів.) розчиняють в 4мл безводного піридину і 20мл THF і охолоджують до 0°C під N₂. До охолодженого розчину додають краплями трифтороцтовий ангідрид (3,4мл, 24ммоль, 5еквів.). Після завершення додавання, реакційну суміш видаляють з льодяної бані і перемішують при кімнатній температурі протягом ~1,5 годин. Реакцію гасять пові-

льним додаванням води (10мл) і екстрагують 2×150мл EtOAc, промивають 2×100мл насиченого водного бікарбонату натрію, 1×100мл розсолу, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують до твердих речовин оранжевого кольору. Ці тверді речовини порошкують за допомогою в 10-15мл Et₂O і захоплюють фільтруванням для того, щоб одержати 1,23г (81%) N-(6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетаміду як тверду речовину жовтого кольору. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 12,11 (с, 1H), 11,89 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60-7,70 (м, 2H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD KT=2,12хв. M+N=314.

Проміжна сполука 42: N-(6-хлор-8-нітро-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід

N-(6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід (125мг, 0,4ммоль, 1еквів.) розчиняють в 2мл TFA і NaNO₂ (541мг, 7,84ммоль, 2еквів.) додають однією порцією. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Леткі речовини видаляють роторним випарником, і одержані маслянисті тверді речовини оранжевого кольору суспендують у воді, нейтралізують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і фільтрують для того, щоб одержати 132мг (92%) N-(6-хлор-8-нітро-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетаміду. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 12,87 (с, 1H), 12,03 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD KT=2,27хв. M+N=359.

Проміжна сполука 43: N-(8-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід

Сирий N-(6-хлор-8-тіго-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід (130мг, 0,36ммоль) розчиняють в 7мл MeOH. і реакційну посудину знову вакуумно очищують 3 X з N₂. Швидко додають платину (20мг, 20%ваг. на активованому вуглеці) і реакційну посудину знову вакуумно очищують 3X з N₂, з наступними 3 додатковими циклами вакуумного очищення з H₂. Реакції дають перемішуватись під H₂ при 1атм. протягом ночі. Після завершення реакційну посудину очищують від H₂ і фільтрують над целітом. Целіт промивають декілька разів метанолом доти, доки фільтрати не стануть чистими. Об'єднані фільтрати концентрують для того, щоб одержати N-(8-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід як тверду речовину жовтого кольору (112мг, 95%). ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 11,83 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,87 (ушир., 2H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD KT=1,95хв. M+N=329.

Проміжна сполука 44: N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)-9H-β-карболін-8-іл]-2-метил-нікотинамід

N-(8-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід (90мг, 0,274ммоль, 1еквів.) і 2-метилнікотинову кислоту (45мг, 0,329ммоль, 1,2еквів.) розчиняють в 1,5мл безводного піридину під N₂. Додають однією порцією EDCI (84мг, 0,438ммоль, 1,6еквів.) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасять водою і одержані темні тверді речовини захоплюють фільтруванням. Ці тверді речовини порошкують в розчині 3:1 метанол-

DMSO для того, щоб одержати N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)-9H-β-карболін-8-іл]-2-метилнікотинамід як тверді речовини світло жовтого кольору (41мг, 3%). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,94 (ушир., 1H), 11,78 (с, 1H), 10,61 (с, 1), 9,00 (с, 1), 8,64 (д, 1), 8,38 (с, 1H), 8,13 (д, 1), 8,01 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 2,68 (с, 3H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD КТ=1,98хв. M+N=448.

Проміжна сполука 45: N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)-9H-β-карболін-8-іл]нікотинамід

N-(8-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-4-іл)-2,2,2-трифтор-ацетамід (90мг, 0,274ммоль, 1еквів.) і 2-метилнікотинову кислоту (40мг, 0,329ммоль, 1,2еквів.) розчиняють в 1,5мл безводного піридину під N₂. Додають одну порцію EDCI (84мг, 0,438ммоль, 1,6еквів.) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасять і обробляють відповідно до попередньої методики для того, щоб одержати 38мг (32%) N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)-9H-β-карболін-8-іл]нікотинаміду. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,89 (ушир., 1H), 10,73 (с, 1), 9,28 (с, 1), 8,97 (с, 1), 8,84 (д, 1), 8,43 (д, 1), 8,37 (с, 1), 7,85 (с, 1), 7,76 (с, 1), 7,67 (м, 1). Стандартні умови мурашиної кислота. DAD КТ=1,94хв. M+N=434.

Приклад 28: N-(4-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)-2-метилнікотинамід N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)-9H-β-карболін-8-іл]нікотинамід (41мг, 0,092ммоль, 1еквів.) суспендують в 5мл MeOH і до нього додають 2мл водного розчину K₂CO₃ (127мг, 0,92ммоль, 10еквів.). Одержаний чистий розчин нагрівають при 60°C протягом 16год. і потім дають охолонути до КТ. Додають додаткову кількість води, утворюючи дрібні тверді речовини, які захоплюють фільтруванням, промивають один раз 10мл 5% MeOH в Et₂O і висушують під високим вакуумом для того, щоб одержати 18 N-(4-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)-2-метилнікотинаміду як порошкоподібні тверді речовини жовтого кольору (56% вихід). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,18 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,62 (д, J=3,6, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,5, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 5,91 (ушир., 2H), 2,66 (с, 3H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD КТ=1,63хв. M+N=352.

Приклад 29: N-(4-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)-нікотинамід N-[6-хлор-4-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)-9H-β-карболін-8-іл]нікотинамід (38мг, 0,088ммоль, 1еквів.) суспендують в 5мл MeOH і до нього додають 2мл водного розчину K₂CO₃ (121мг, 0,92ммоль, 10еквів.). Одержаний чистий розчин нагрівають при 60°C протягом 11год. Після охолодження до КТ, дрібні тверді речовини, які осаджуються, захоплюють фільтруванням і промивають 10мл води для того, щоб одержати 2,78мг (10%) N-(4-аміно-6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)-нікотинаміду. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,32 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,82 (д, 1), 8,42 (д, 1), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (м, 1H), 5,91 (ушир., 2H). Стандартні умови мурашиної кислоти. DAD КТ=1,55хв. M+N=338.

Проміжна сполука 46: 3-ціанометил-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин 3-індолацетонітрилу (10г, 64ммоль) в DMF (160мл) перемішують при КТ. До нього додають K₂CO₃ (13,3г, 96ммоль) і ди-трет-бутил дикарбонат (15,35г, 70ммоль) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 12год. До реакційної суміші додають H₂O (100мл) і одержаний осад захоплюють фільтруванням. Тверді речовини розчиняють в гарячому метанолі (20мл) і розчину дають повільно охолонути, утворюють тверді речовини світло оранжевого кольору, які виділяють фільтруванням для того, щоб одержати 3-ціанометил-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (9,2г). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,08 (д, 1); 7,70-7,66 (м, 2); 7,42-7,29 (м, 2); 4,12 (с, 2); 1,63 (3, 9). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=3,31хв. M+N=257.

Проміжна сполука 47: 3-(ціано-метил-метил)-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Перемішуваний розчин 3-ціанометил-індол-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (2,15г, 8,39ммоль) в THF (40мл) охолоджують до -78°C під атмосферою аргону. До нього додають натрій біс(триметилсиліл)амід (1М в THF, 10мл, 10ммоль) і холодний розчин перемішують протягом 30 хвилин. До нього додають йодметан (627мкл, 10ммоль) і реакційну суміш перемішують 1,5год., доки вона поступово не нагріється до 0°C. До неї додають H₂O (100мл) і розчин доводять до КТ і розбавляють EtOAc (250мл). Водний шар видаляють і екстрагують EtOAc (250мл). Об'єднані органічні шари промивають водною HCl (1N, 3x50мл), з наступним промиванням розсолон, потім висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують до оранжевої олії. Очищення колонковою хроматографією (гексани: етилацетат) дає 3-(ціано-метил-метил)-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (1,8г). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (д, 1); 7,73 (д, 1); 7,69 (с, 1); 7,74-7,29 (м, 2); 4,56 (кв, 1); 1,66 (д, J=7,2, 3); 1,63 (с, 9).

Проміжна сполука 48: 3-(2-аміно-1-метил-метил)-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин 3-(ціано-метил-метил)-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (850мг, 3,14ммоль) в метанолі (15мл) перемішують при КТ. До нього додають каталізатор нікелю Ренея (50% г/ваг. суспензії в H₂O, 1мл) і реакційну посудину накривають і вакуумно очищують 3 рази аргонном, з наступним очищенням таким же чином воднем. Суміш перемішують протягом 22год. під 1атм. водню, вакуумно очищують аргонном і фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують до олії (670мг) і визначають РХМС як такий, що складається переважно з бажаної сполуки 3-(2-аміно-1-метил-метил)-індол-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру. Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,78хв. M+N= 275.

Проміжна сполука 49: 4-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін-1-карбонова кислота

Сирий 3-(2-аміно-1-метил-метил)-індол-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (670мг, припл. 2,44ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (2мл) і перемішують протягом 30хв. при

КТ, потім концентрують до маслянистої твердої речовини під зниженим тиском. Одержану олію розчиняють в 3М NaOAc:AcOH буферному розчині (рН=4,8, 12мл) і H₂O (6мл) при КТ. Додають гліоксалеву кислоту (225мг, 2,44ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ, потім концентрують досуха. Одержані тверді речовини визначають як такі, які складаються переважно з бажаної сполуки 4-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін-1-карбонової кислоти, за допомогою РХМС, і використовують згодом в подальшому без очищення. Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,24хв. М+Н=231.

Проміжна сполука 50: 4-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін

Сиру 4-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін-1-карбонову кислоту (прибл. 2,44ммоль) суспендують в H₂O (5мл) і HCl (12N, 5мл) і суспензію нагрівають при 120°C протягом 1год., потім дають охолонути до КТ. Тверді речовини темно-оранжевого-коричневого кольору видаляють фільтруванням і потім розчиняють в метанолі (5мл). Додають насичений розчин бікарбонату натрію (20мл), утворюють згущений осад жовтого кольору. Цю реакційну суміш фільтрують для того, щоб одержати тверді речовини жовтого кольору, які складаються переважно з 4-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболіну (386мг) як визначено РХМС. Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,23хв. М+Н=187.

Проміжна сполука 51: 4-Метил-9Н-β-карболін 4-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карболін (214мг, 1,17ммоль) суспендують в ксилолі (10мл). До нього додають каталізатор Pd (10%ваг. на вуглеці, 21мг) і реакційну суміш перемішують при 160°C протягом 24 годин, потім охолоджують до КТ і фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують досуха для того, щоб одержати 4-метил-9Н-β-карболін (210мг). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,73 (ушир, с, 1); 8,78 (ушир, с, 1); 8,19 (д, 1); 8,13 (с, 1); 7,62 (ушир, с, 1); 7,53 (т, 1); 7,25 (т, 1); 2,78 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=2,24хв. М+Н=183.

Проміжна сполука 52: 6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболін

4-метил-9Н-β-карболін (97мг, 0,532ммоль) розчиняють в HCl (1N, 4мл) і перемішують при КТ. До нього додають NCS (85мг, 0,637ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 5год. До неї додають насичений розчин бікарбонату натрію (20мл) і реакційну суміш екстрагують двічі EtOAc (100мл). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін (108мг) як олію. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,67 (с, 1); 8,19 (с, 1); 8,11 (с, 1); 7,57-7,54 (м, 2); 2,82 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=2,48хв. М+Н=217.

Проміжна сполука 53: 6-хлор-4-метил-8-нітро-9Н-β-карболін

Розчин 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболіну (100мг, 0,462ммоль) в трифтороцтовій кислоті (10мл) перемішують при КТ. До нього додають NaNO₃ (106мг, 1,25ммоль) і реакційну суміш перемішують 30хв., потім концентрують для того, щоб одержати

залишок оранжевого кольору. Залишок розчиняють в MeOH (5мл) і нейтралізують додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію (20мл), що призводить до утворення твердих речовин жовтого кольору, які захоплюють фільтруванням, промивають H₂O (10мл) і Et₂O (2×10мл) для того, щоб одержати 6-хлор-4-метил-8-нітро-9Н-β-карболін (82мг). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 8,90 (с, 1); 8,65 (с, 1); 8,55 (с, 1); 8,29 (с, 1); 2,89 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=3,00хв. М+Н=262.

Проміжна сполука 54: 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іламін

Розчин 6-хлор-4-метил-8-нітро-9Н-β-карболіну (80мг, 0,31ммоль) в MeOH (10мл) перемішують при КТ. Додають до нього платиновий каталізатор (10%ваг. на вуглеці, 24мг) і реакційну посудину накривають і вакуумно очищують 3 рази аргонном, з наступним очищенням таким же чином воднем. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. під 1атм. водню, потім вакуумно очищують аргонном, розбавляють DCM (10мл) і фільтрують через 0,2мкм шприцевий фільтр. Фільтрат концентрують для того, щоб одержати 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іламін (67мг) як олію світло-коричневого кольору. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 9,04 (с, 1); 8,29 (с, 1); 7,74 (д, 1); 7,10 (д, 1); 2,98 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,89хв. М+Н=231.

Приклад 30: N-(6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іл)нікотинамід

Розчин 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іламіну (43мг, 0,19ммоль) в піридині (4мл) перемішують при КТ під атмосферою аргону. До нього додають нікотиніол хлорид гідрохлорид (40мг, 0,22ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 12год. Розчин розбавляють H₂O (5мл) і виливають в ділільну лійку, яка містить H₂O (5мл) і EtOAc (25мл). Реакційну суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (2×25мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (15мл), з наступним промиванням розсоллом, потім висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати N-(6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іл)нікотинамід (5,2мг) як в'язку олію оранжевого кольору. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,67 (с, 1); 10,70 (с, 1); 9,27 (с, 1); 8,83 (с, 2); 8,45 (с, 1); 8,20-8,12 (м, 2); 7,83 (с, 1); 7,66 (с, 1); 2,80 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,92хв. М+Н=337.

Проміжна сполука 55: 1,1-Діоксо-1λ⁶-тіоморфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутил ефір

Тіоморфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутил ефір (120мг, 0,485ммоль) розчиняють в Et₂O (8мл). До розчину додають mCPBA (172мг, 0,994ммоль), з наступним додаванням пізніше другої порції mCPBA (84мг, 0,485ммоль). Осад, який утворюється, фільтрують, промивають Et₂O і висушують для того, щоб одержати тверду речовину білого кольору 1,1-діоксо-1λ⁶-тіоморфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутил ефір (74мг).

Приклад 31: 1,1-Діоксо-1λ⁶-тіоморфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Рідку глину 6-хлор-7-фтор-9H-β-карболін-8-іламіну (43мг, 0,198ммоль), 1,1-діоксо-1λ⁶-тіоморфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефір (72мг, 0,257ммоль) і EDCI (76мг, 0,396ммоль) в піридині (2мл) нагрівають до 70°C. Через 1год. розчинник видаляють під зниженим тиском і одержану темну олію розчиняють в MeOH (1мл). Розчин MeOH додають краплями до перемішаного розчину водного NaHCO₃ і утворюють осад жовтого кольору. Тверду речовину фільтрують, висушують і розчиняють в 2M HCl в Et₂O. Після перемішування протягом ночі одержану тверду речовину жовтого кольору фільтрують і висушують для того, щоб одержати тверду речовину жовтого кольору, ди-HCl сіль 1,1-діоксо-1λ⁶-тіоморфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)-аміду (78мг). ¹H-ЯМР (300МГц, MeOH-d₄): δ 9,26 (с, 1); 8,74 (д, 1); 8,54 (д, 1); 8,37 (д, 1); 7,94 (д, 1); 5,01 (дд, 1); 4,15 -3,75 (м, 4); 3,64-3,58 (м, 2). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,57хв. M+N=379.

Проміжна сполука 56: 6,6-Диметил-морфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутил ефір

До суспензії 6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (5,56г, 34,9ммоль) в діоксані (58мл) додають водний карбонат калію (1M, 58мл). До одержаного чистого безбарвного розчину додають ди-трет-бутил дикарбонат (9,14г, 41,9ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (200мл) і рН розчину підтверджують як такий, що складає приблизно 7. Реакційну суміш виливають в ділільну лійку і екстрагують Et₂O (2×100мл), щоб видалити надлишковий ди-трет-бутил дикарбонат. Водний шар ацилюють додаванням 6N водного HCl з перемішуванням доти, доки не буде досягнуто рН3. Суміш швидко екстрагують Et₂O (2×200мл) і органічні шари об'єднують, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати чисту безбарвну олію. Олію розчиняють в Et₂O (50мл), порошокують з гексанами (150мл) і концентрують для того, щоб одержати тверду речовину білого кольору. Твердий продукт вміщують на високовакуумний насос протягом декількох годин, після чого одержують 8,85г 6,6-диметил-морфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру (97% вихід). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 12,95 (с, 1); 4,35 ("дд", 1); 3,98-3,83 (м, 2); 3,48 ("дд", 1); 2,81 ("дд", 1); 1,39 ("дд", 9); 1,15 (с, 3); 1,08 ("дд", 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=0,98хв. M-N=258.

Проміжна сполука 57: (S)-5-(6-Хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу С з 6-хлор-9H-β-карболін-8-іламіну і 6,6-диметил-морфолін-3,4-дикарбонової кислоти 4-трет-бутилового ефіру з 87% виходом.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 11,33 (с, 1); 10,14 (с, 1); 9,05 (с, 1); 8,38 (д, 1); 8,21 (д, 1); 8,16 (д, 1); 7,94 (с, 1); 4,70-4,56 (м, 1); 4,25-4,14 (м, 1); 4,07 (дд, 1); 3,64-3,56 (м, 1); 3,30-3,14 (м, 1); 1,41 ("дд", 9); 1,21 (с, 3); 1,15 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,84хв. M+N=459. Хіральна

ВЕРХ: ≥95% ee. Колонка Chiralpak AD. 15% об./об. EtOH/Гексани, що містить 0,1% Et₂NH.

Проміжна сполука 58: [(S)-4-((S)-2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)аміду трифторацетатна сіль

Бажану сполуку одержують, використовуючи ту ж методику, що і для Проміжної сполуки 35, починаючи з (S)-5-(6-Хлор-9H-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і використовуючи Вос-аланіналь на стадію відновлювального алкілювання з 60% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 1,16 (д, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 2,41 (д, 1H), 2,59 (дд, 1H), 2,89 (дд, 1H), 2,95 (д, 1H), 3,35-3,50 (м, 2H), 3,95-4,15 (м, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,94 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,57хв. МС (M+H⁺): 416,2.

Спосіб Е: Методика зв'язування, використовуючи [(S)-4-((S)-2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід трифторацетатну сіль [(S)-4-((S)-2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід трифторацетатну сіль (1,0ммоль), TBUTU (1,2ммоль), кислота (1,25ммоль), що повинно бути зв'язаним, і Et₃N (4-6ммоль, основний рН) вміщують в ацетонітрил (10мл). Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4-15 годин. Реакційну суміш потім розділяють в EtOAc і 10% водний розчин Na₂CO₃. Розділену водну фазу далі екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти послідовно промивають 10% водним розчином Na₂CO₃ і розсоллом, висушують над Na₂SO₄ і повністю концентрують. Залишок очищують на кремнеземі (2-7%MeOH/CH₂Cl₂) для того, щоб одержати відповідний продукт.

Приклад 39: 6,6-Диметил-4-[2-(2,2,2-трифтор-ацетиламіно)пропіл]-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід:

4-(2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід (3 CF₃COOH сіль) (1,5г) суспендують в дихлорметані (80мл) разом з 5 еквівалентами триетиламіну. Додають трифтороцетовий ангідрид (56мкл, 2 еквіваленти) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом години. Розчинник видаляють ротаційним випаровуванням. Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (5% метанол/дихлорметан, продукт R_f 0,3), для того, щоб одержати 1г. ¹H-ЯМР (300МГц, відносно піка CDCl₃ в 7,3 м.ч.): δ 10 (с, 1H), 9,7 (д, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 7,6 (с, 2H), 6,6 (с, 1H), 4,3 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,7-2,9 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 2,2 (д, 1H), 1,4 (д, 3H), 1,3 (с, 3H), 1,2 (с, 3H). Час утримування PXMC (стандартний метод ацетату амонію) = 1,84хв. (M⁺=512; M⁻=510).

Приклад 40: 4-((S)-2-Ацетиламінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до попереднього прикладу з 4-(2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-β-карболін-8-іл)аміду (3 CF₃COOH сіль) і оцто-

вого ангідриду. ^1H -ЯМР (300МГц, метиловий- d_3 спирт- d): δ 1,15 (д, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 2,24 (д, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,92 (д, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 8,27 (д, 1H), 8,84 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,54хв. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 458.

Приклад 41: 4-((S)-2-Метансульфоніламіно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-(S)-КарбоНОВої кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Е. ^1H -ЯМР (300МГц, метиловий- d_3 спирт- d): δ 1,28 (с, 3H), 1,29 (д, 3H), 1,43 (с, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 3,03 (д, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 4,05 (т, 2H), 7,67 (д, 1H), 8,10 (т, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,89 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,54хв. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 494.

Приклад 42: 4-{2-[(4,6-Диметил-піримідин-5-карбоніл)аміно]пропіл}-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують, використовуючи [4-(2-Аміно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-ілметил]-(6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амін і 4,6-диметил піримідин-5-карбонову кислоту відповідно до Способу Е, з 51% виходом. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO): δ 11,27 (1H, с), 10,02 (1H, с), 9,0 (1H, с), 8,86 (1H, с), 8,5 (1H, д), 5,3 (1H, д), 8,22 (2H, м), 7,88 (1H, с), 4,1 (1H, м), 3,9 (2H, м), 2,99 (2H, м), 2,36 (6H, с), 2,1 (2H, м), 1,3 (3H, с), 1,24 (6H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,50хв. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 551

Приклад 43: (S)-6,6-Диметил-4-{2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]-пропіл} морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід.

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Е з (S)-4-((S)-2-аміно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)аміду трифторацетатної солі і 2-метил-нікотинової кислоти з 75% виходом. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 1,21 (с, 3H), 1-22 (д, 3H), 1,36 (с, 3H), 2,10 (д, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,99 (д, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 11-26 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,16хв. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 535,5.

Приклад 44: 6,6-Диметил-4-{2-[(тетрагідропіран-4-карбоніл)аміно]пропіл}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

4-(2-Аміно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід (3 CF_3COOH сіль) (300мг) суспендують в метилен хлориді (12мл) разом з 3 еквівалентами триетиламіну. Додають морфолін-4-карбоніл хлорид (70мг, 1,3 еквівалентів) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють ротаційним випаровуванням. Продукт розділяють препаративною ТШХ на планшетах кремнезему (10/90 метанол/етилацетат як елюент, продукт R_f 0,4) Вихід: 83мг. ^1H -ЯМР

(300МГц, відносно піка CD_3OD в 3,3м.ч.): δ 8,8 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,9-7,99 (м, 3H), 3,95-4,15 (м, 2H), 3,85-3,95 (м, 2H), 3,5-3,6 (м, 5H), 3,3-3,45 (м, 2H), 3,15-3,3 (м, 2H), 2,85-2,95 (д, 1H), 2,6-2,72 (м, 1H), 2,3-2,43 (м, 1H), 2,2-2,28 (д, 1H), 2,0 (с, 2H), 1,35-1,45 (д, 3H), 1,05-1,25 (м, 6H). Час утримування PXMC (стандартний спосіб ацетату амонію)=2,39хв. ($\text{M}^+=529$; $\text{M}^-=527$).

Приклад 45: 4-((S)-2-[(1-Ацетил-піролідін-2-(S)-карбоніл)-аміно]пропіл]-6,6-диметил-морфолін-3-(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Е. ^1H -ЯМР (300МГц, метиловий-аз спирт- d): δ 1,21 (д, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,95 (м, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,28 (д, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,05 (д, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,10 (м, 2H), 8-33 (д, 1H), 8,90 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,07хв. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 555.

Приклад 46: 6,6-Диметил-4-{2-[(5-метилізоксазол-3-карбоніл)аміно]-пропіл}морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують, використовуючи [4-(2-Аміно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-ілметил]-(6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амін і 5-метилізоксазол карбоніл хлорид відповідно до Способу Е, з 61% виходом. ^1H -ЯМР (300МГц, DMSO): δ 11,2 (1H, с), 9,98 (1H, с), 9,0 (1H, с), 8,7 (1H, д), 8,6 (1H, д), 8,2 (2H, м), 7,9 (1H, с), 6,47 (1H, с), 3,87 (2H, м), 3,17 (2H, м), 2,9 (1H, д), 2,7 (1H, м), 2,3 (4H), 2,1 (1H, д), 1,29 (3H, с), 1,15 (6H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,81хв. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 526.

Приклад 47: 6,6-Диметил-4-[2-(3-метилуреїдо)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід:

4-(2-Аміно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід (Сіль 3 HCl) (300мг) суспендують в дихлорметані (10мл). Одночасно додають триетил амін (4 еквівалентів) і метил ізоціанат (2 еквіваленти). Через одну годину витримання при кімнатній температурі розчинник видаляють ротаційним випаровуванням. Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (5% метанол/дихлорметан, продукт $R_f=0,3$) для того, щоб одержати 200мг. ^1H -ЯМР (300МГц, відносно піка CDCl_3 в 7,3 м.ч.): δ 12,3 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,8 (с, 1H), 5,4 (с, 1H), 5,2 (д, 1H), 4,2 (с, 1H), 3,8 (т, 2H), 3,2 (м, 1H), 2,6-3 (м, 7H), 2,3 (д, 1H), 2,2 (т, 1H), 1,4 (с, 3H), 1,2 (с, 3H), 1,1 (д, 3H). Час утримування PXMC (стандартний спосіб ацетату амонію)=1,62хв. ($\text{M}^+=473$; $\text{M}^-=471$).

Приклад 49: [(S)-2-[(S)-5-(6-Хлор-9H- β -карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-1-метил-етил]карбамоїнової кислоти метиловий ефір.

До розчину солі (S)-4-((S)-2-Аміно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід гідрохлорид (3,45г, 6,59ммоль) в 68мл сухого піридину додають трьо-

ма порціями протягом 1,5 год. 3М DCM розчин метил хлорформіату (9,2мл, 27,6ммоль, 4,2екв.). Через 2 год. додають 10мл води і суміш концентрують досуха. Залишок розподіляють в 150мл EtOAc і 100мл водного 0,5М розчину K_2CO_3 . Розділену водну фазу екстрагують 50мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивають водою (2×50мл) і розсолем (50мл), висушують над Na_2SO_4 і концентрують досуха. Залишок очищують на кремнеземі (5% MeOH/ CH_2Cl_2) для того, щоб одержати 2,48г (густа олія, 77% вихід) бажаного продукту. 1H -ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 1,15 (д, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 2,33 (дд, 1H), 2,42 (д, 1H), 2,78 (дд, 1H), 2,86 (д, 1H), 3,32 (дд, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,92 (т, 1H), 4,01 (дд, 1H), 4,18 (т, 1H), 4,78 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,98 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 10,94 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,70хв. МС ($M+H^+$): 474,1.

Приклад 50: 4-{2-[(2,4-Диметил-піридин-3-карбоніл)аміно]пропіл}-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують з [4-(2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-ілметил]-(6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)аміну і 2,4-диметил нікотинової кислоти відповідно до Способу Е, з 50% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO): δ 11,27 (1H, с), 10 (1H, с), 8,9 (1H, с), 8,37 (2H, д), 8,24 (3H, м), 7,8 (1H, с), 7,04 (1H, д), 3,91 (2H, м), 3,1 (2H, м), 2,36 (4H, м), 2,1 (3H, м), 2,05 (1H, д), 1,3 (3H, с), 1,2 (6H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,53хв. МС ($M+H^+$): 550.

Приклад 51: 6,6-диметил-4-{2-[(піразин-карбоніл)аміно]пропіл}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують з [4-(2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-ілметил]-(6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)аміну і 2-піразин карбонової кислоти відповідно до Способу Е, з 62% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO): δ 12,9 (1H, с), 10,89 (1H, с), 9,42 (1H, с), 9,0 (1H, с), 8,8 (1H, д), 8,6 (1H, д), 8,4 (1H, с), 8,2 (1H, м), 4,5 (1H, м), 4,1 (2H, м), 3,1 (1H, м), 2,1 (4H, м), 1,23 (9H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,69хв. МС (M^+): 522,2.

Приклад 52: Піридин-3,4-дикарбонової кислоти 4-{2-[5-(6-хлор-9H- β -карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-1-метил-етил]амід}-метиламід

До розчину [4-(2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-ілметил]-(6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)аміну (100мг, 0,132ммоль) в 0,6мл сухого ацетонітрилу, додають 3,4-піридиндикарбоновий ангідрид (21мг, 0,15ммоль) і триетиламін (102мл, 0,8ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Розчинник потім видаляють під зниженим тиском і залишок додають до піридину (0,6мл). До одержаної суміші додають 2М розчин метиламіну в THF (0,2мл, 0,4ммоль) і EDCI (40мг, 0,21ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 4 год., розчинник видаляють під зниженим тиском і залишок розподіляють в EtOAc і 1М водний K_2CO_3 . Розділену водну фазу екстрагують двічі EtOAc. Об'єд-

нані органічні фази послідовно промивають водою і розсолем, висушують над $MgSO_4$ і повністю концентрують. Залишок очищують на силікагелі (10% MeOH- CH_2Cl_2) для того, щоб одержати вказану у заголовку сполуку як тверду речовину білого кольору з 36% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO): δ 9,24 (1H, с), 8,17 (1H, с), 7,81 (2H, м), 7,5 (3H, м), 7,3 (1H, с), 7,0 (1H, с), 6,5 (1H, д), 3,08 (2H, д), 3,35 (1H, м), 2,4 (3H, м), 1,86 (4H, м), 0,5 (3H, с), 0,37 (6H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,46хв. МС ($M+H^+$): 579.

Приклад 53: 6,6-Диметил-4-{(4-метил-піримідин-5-карбоніл)аміно}пропіл}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Е з [4-(2-Амінопропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-ілметил]-(6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)аміну і 4-метил-піримідин-5-карбонової кислоти з 55% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO): δ 11,26 (1H, с), 10,04 (1H, с), 9,04 (2H, м), 8,66 (1H, д), 8,3 (2H, м), 8,22-8,17 (2H, м), 7,9 (1H, с), 4,2 (1H, м), 3,93 (2H, т), 3,2 (1H, м), 2,98 (2H, м), 2,6 (3H, м), 2,1 (2H, м), 1,36 (3H, с), 1,23 (6H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,55хв. МС ($M+H^+$): 537.

Приклад 54: (S)-6,6-Диметил-4-{(S)-2-[(4-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]пропіл}морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Е з трифторацетатної солі (S)-4-{(S)-2-Амінопропіл}-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)аміду і 4-метил-нікотинової кислоти з 79% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 1,21 (с, 3H), 1,22 (д, 3H), 1,36 (с, 3H), 2,10 (д, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,99 (д, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 4,23 (м, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,34-8,46 (м, 3H), 9,02 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 11,27 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,22хв. МС ($M+H^+$): 535,5.

Приклад 47: 4-[2-(2-Аміно-2-метил-пропіоніл)]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Розчин {2-[5-(6-Хлор-9H- β -карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-1-метил-етил}карбамоїнової кислоти трет-бутилового ефіру (70,2мг, 0,14ммоль) в TFA (2мл) перемішують при кімнатній температурі. Через 15хв. реакцію концентрують і сирий продукт азеотропно переганяють CH_2Cl_2 (2×5мл). Суміш сирової проміжної сполуки, TBUTU (54,0мг, 0,17ммоль), триетиламіну (0,2мл, 1,43ммоль) і 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метил-пропіонової кислоти (45,0мг, 0,22ммоль) в MeCN (1мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчин розбавляють H_2O (20мл) і виливають в ділільну лійку, яка містить EtOAc (50мл), і розсіл (50мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (2×50мл). Об'єднані органічні шари висушують, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією для того, щоб одержати тверду речовину жовтого кольору (51,0мг, 62%), яка, як показує ЯМР і PXMS, являє собою 4-

[2-(2-аміно-2-метил-пропіоніл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід.

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 12,94 (ушир, с, 1); 11,36 (ушир, с, 1); 10,16 (с, 1); 9,06 (с, 1); 8,39 (д, 1); 8,22 (д, 1); 8,19 (д, 1); 7,95 (с, 1); 4,77-4,52 (м, 1); 4,28-4,13 (м, 1); 4,13-4,00 (м, 1); 3,68-3,52 (м, 1); 3,22-3,12 (м, 1); 1,44 (с, 3); 1,41-1,38 (м, 6); 1,28-1,24 (м, 2); 1,22 (с, 3); 1,25 (с, 3); 1,11-1,07 (м, стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,31хв. M+N=501.

Приклад 55: 6,6-Диметил-4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-ілметил)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до методики, викладеної у Спосіб С, використовуючи 6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти і (s)-тетрагідроізохіноліновий альдегід. ¹H-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 9,1 (1Н, с), 8,68 (1Н, д), 8,52 (1Н, д), 8,41 (1Н, д), 7,68 (1Н, д), 7,27 (1Н, д), 7,06 (1Н, м), 6,97 (1Н, д), 6,84 (1Н, м), 4,31 (2Н, м), 4,09 (2Н, м), 3,68 (1Н, м), 3,56 (1Н, т), 3,2 (2Н, м), 3,06 (2Н, м), 2,7 (2Н, м), 1,48 (3Н, с), 1,32 (3Н, с). Час утримування (РХ, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,43хв., МС (M+N⁺): 505.

Проміжна сполука 59: 6,6-Диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід, HCl сіль

До чистого розчину коричневого кольору 5-(6-хлор-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (10,4г, 22,7ммоль) в метанолі (41мл) додають HCl в діоксані (4М, 91мл). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, протягом цього часу починає утворюватись осад блідо-коричневого кольору. Суміш виливають в 250-мл об'єм енергійно перемішувача Et₂O. Одержану рідку глину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім фільтрують для того, щоб одержати тверду речовину блідо-оранжевого кольору. Тверду речовину розміщують на високо-вакуумний насос протягом ночі, після чого одержують 9,71г 6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)аміду (99% вихід). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 13,47 (с, 1); 11,77 (с, 1); 9,42 (с, 1); 8,86 (д, 1); 8,66 (д, 1); 8,58 (д, 1); 8,25 (д, 1); 4,41-4,37 (м, 2); 4,05 (дд, 1); 3,32-3,28 (м, 1); 3,04-3,00 (м, 1); 1,34 (с, 3); 1,30 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,48хв. M+N=359.

Приклад 56: 4-(2-Аміно-бутил)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід (також проміжна сполука 60)

Діють відповідно до Способу С, використовуючи 5-(6-хлор-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і відповідний альдегід, (1-форміл-пропіл)-карбаминової кислоти трет-бутиловий ефір.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 9,06 (с, 1); 8,37 (д, 1); 8,19 (д, 1); 8,15 (д, 1); 7,85 (д, 1); 6,75 (ушир, с, 2); 3,96-3,85 (м, 2); 3,17-3,13 (м, 1); 2,89 (д, 1); 2,78-2,74 (м, 1); 2,67-2,59 (м, 1); 2,26-2,20 (м, 1); 2,14 (д, 1); 1,58-1,50 (м, 1); 1,32 (с, 3); 1,32-1,23 (м,

1); 1,18 (с, 3); 0,87 (т, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,27хв. M+N=430.

Приклад 57: 6,6-Диметил-4-{2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]бутил}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід, HCl сіль

До розчину 4-(2-аміно-бутил)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)аміду (100мг, 0,233ммоль) в піридині (4мл) додають 2-метил-нікотинову кислоту (38,4мг, 0,280ммоль) і EDCI (71,5мг, 0,373ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім розбавляють водою (5мл). Суміш виливають в ділильну ліжку і розбавляють далі водою (20мл). Суміш екстрагують EtOAc (2×20мл), потім об'єднані органічні шари промивають розсоллом. Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати жовто-коричневу олію, яку очищують колонковою хроматографією. Одержану тверду речовину жовтого кольору розчиняють в метанолі (2мл) і додають HCl в Et₂O (2М, 2мл). Суміш перемішують протягом 5 хвилин, потім концентрують для того, щоб одержати 103мг 6,6-диметил-4-{2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]бутил}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)аміду (71% вихід). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 13,31 (ушир, с, 1); 11,41 (ушир, с, 1); 11,14 (ушир, с, 1); 9,44 (с, 1); 8,85 (д, 1); 8,73-8,64 (м, 3); 8,52 (с, 1); 8,32 (с, 1); 7,72 (с, 1); 4,64-3,55 (м, 6); 3,24-3,06 (м, 1); 2,95-2,81 (м, 1); 2,71 (с, 3); 1,89-1,74 (м, 1); 1,55-1,41 (м, 1); 1,32 (с, 3); 1,23 (с, 3); 0,93 (т, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,66хв. M+N=549.

Проміжна сполука 61: 4-(2-Аміно-3-метил-бутил)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Діють відповідно до Способу С, використовуючи 5-(6-хлор-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і відповідний альдегід, (1-форміл-2-метил-пропіл)-карбаминової кислоти трет-бутиловий ефір. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 9,05 (с, 1); 8,37 (д, 1); 8,21 (д, 1); 8,16 (дд, 1); 7,90 (д, 1); 6,71 (ушир, с, 2); 3,93-3,86 (м, 2); 3,18-3,14 (м, 1); 2,91 (д, 1); 2,70-2,65 (м, 2); 2,21 (дд, 1); 2,15 (д, 1); 1,74-1,66 (м, 1); 1,31 (с, 3); 1,19 (с, 3); 0,85 (д, 3); 0,80 (д, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,27хв. M+N=444.

Приклад 58: 6,6-Диметил-4-{3-метил-2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]бутил}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід.

До розчину 4-(2-аміно-3-метил-бутил)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)аміду (1,47г, 3,31ммоль) в піридині (35мл) додають 2-метил-нікотинову кислоту (544мг, 3,97ммоль) і EDCI (1,02г, 5,30ммоль). Розчин перемішують протягом 6,5 годин при кімнатній температурі, потім розбавляють водою (100мл). Суміш виливають в ділильну ліжку і розбавляють далі водою (50мл) і EtOAc (150мл). Шари струшують і розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (3×50мл), потім об'єднані органічні шари промивають розсоллом. Органічний шар висушують над

сульфатом магнію, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати напівтвердий залишок оранжевого кольору, який очищують колонковою хроматографією. Одержану тверду речовину жовтого кольору розміщують на високо-вакуумний насос протягом ночі, після чого одержують 1,43г 6,6-диметил-4-{3-метил-2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]-бутил}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)аміду (77% вихід). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц): δ 11,32 (с, 1); 10,08 (с, 1), 9,02 (с, 1); 8,46 (дд, 1); 8,38 (д, 1); 8,21-8,14 (м, 3); 7,97 (д, 1); 7,64 (дд, 1); 7,23 (дд, 1); 4,23-4,14 (м, 1); 3,99-3,87 (м, 2); 3,22-3,19 (м, 1); 3,02 (д, 1); 2,85 (дд, 1); 2,52 (с, 3); 2,30 (дд, 1); 2,11 (д, 1); 2,05-1,95 (м, 1); 1,32 (с, 3); 1,21 (с, 3); 0,93 (д, 3); 0,86 (д, 3). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,67хв. М+Н=563.

Приклад 59: 6,6-Диметил-4-{3-метил-2-(S)-[(тетрагідро-фуран-3-карбоніл)-аміно]бутил}-морфолін-3-(S)-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Б з Проміжної сполуки 61 і відповідної кислоти. ¹H-ЯМР (300МГц, метиловий-d₃ спирт-d): δ 0,87 (м, 6Н), 1,25 (д, 3Н), 1,37 (д, 3Н), 1,81 (м, 1Н), 2,10-2,47 (м, 4Н), 2,93 (м, 2Н), 3,10 (м, 1Н), 3,26 (м, 1Н), 3,80 (м, 1Н), 3,86-4,07 (м, 6Н), 7,86 (д, 1Н), 8,10 (м, 2Н), 8,32 (д, 1Н), 8,89 (с, 1Н). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,73хв. MS (М+Н⁺): 542.

Проміжна сполука 62: {(S)-2-[(S)-5-(6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоіл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-1-метил-етил}карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин (S)-4-[(S)-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіл]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (3,316г, 10,5ммоль) (одержаний за допомогою відновлювального алкілювання (S)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти з N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-аланалем) в безводному піридині (75мл) перемішують при кімнатній температурі. Додають 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іламін (1,869г, 8,09ммоль), з наступним додаванням EDCI (2,894г, 15,1ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 14-18 годин під аргоном. Реакцію частково концентрують, розбавляють H₂O (20мл) і переносять в ділильну лійку. Суміш розбавляють розсолем (50мкл) і екстрагують EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, висушують, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати темний залишок. Колонкова хроматографія (0-8% MeOH/CH₂Cl₂) дає {(S)-2-[(S)-5-(6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоіл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-1-метил-етил}карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір як тверду речовину світло рудуватого кольору (2,688г). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,25 (с, 1), 9,94 (с, 1), 8,88 (с, 1), 8,18 (с, 1), 8,02 (с, 1), 7,92 (с, 1), 6,73 (д, 1), 3,95-3,85 (м, 2), 3,66 (ушир, с, 1), 3,16-3,08 (м, 1), 2,88 (д, 1), 2,76 (с, 3), 2,51-2,40 (м, 1), 2,23 (дд, 1), 1,99 (д, 1), 1,34 (ушир, с, 12), 1,17 (с, 3), 1,08 (д, 3). Стандартні умови NH₄OAc. ELSD R_f=2,07хв. М+Н=530.

Приклад 60: (S)-6,6-Диметил-4-{(S)-2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)-аміно]пропіл}-

морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Розчин {(S)-2-[(S)-5-(6-Хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоіл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-1-метил-етил}карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (2,688г, 5,08ммоль) в EtOH (60мл) перемішують при кімнатній температурі. Додають концентровану HCl (10мл) і реакцію перемішують протягом 14 годин при кімнатній температурі під аргоном. Реакцію концентрують для того, щоб одержати тверду речовину жовтого кольору (2,84г). Тверду речовину розчиняють в безводному піридині (40мл) і перемішують при кімнатній температурі під аргоном. Додають триетиламін (2,20мл, 15,7ммоль) і EDCI (1,39г, 7,28ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і додають 2-метил-нікотинову кислоту (0,868г, 6,33ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі протягом 14-18 години і розбавляють H₂O (40мл). Суміш виливають в ділильну лійку, яка містить H₂O (40мл), розсіл (40мл) і EtOAc (40мл). Суміш струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують EtOAc (2×40мл) і об'єднані органічні шари промивають розсолем. Органічний шар висушують, фільтрують і концентрують. Одержаний залишок розчиняють в EtOAc (10-20мл) і додають краплями до перемішаного розчину 4:1 гексани/Et₂O (300мл). Утворений осад збирають фільтруванням і висушують повітрям для того, щоб одержати (S)-6,6-Диметил-4-{(S)-2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)-аміно]пропіл}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іл)амід як тверду речовину рудуватого кольору (3,151г). ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 11,28 (с, 1), 9,98 (с, 1), 8,81 (с, 1), 8,45-8,39 (м, 1), 8,26 (д, 1), 8,13 (с, 1), 7,97 (с, 1), 7,89 (с, 1), 7,64-7,56 (м, 1), 7,24-7,12 (м, 1), 4,25-4,10 (м, 1), 3,91-3,82 (м, 2), 3,20-3,10 (м, 1), 2,94 (д, 1), 2,71 (с, 3), 2,61-2,49 (м, 1), 2,37 (с, 3), 2,06-2,02 (м, 2), 1,30 (с, 3), 1,16 (д, 3), 1,15 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. ELSD R_f=1,57хв. М+Н=549.

Проміжна сполука 63: 3,5-Дифтор-4-трибутилстаннаніл-піридин

n-Бутил літій (1,0екв., 76ммоль, 47,6мл, 1,6М в гексанах) додають через краплинну лійку до розчину дізопропіламіну (1,05екв., 80ммоль, 11,2мл) в THF (300мл) при -78°C під азотом (N₂). Розчин перемішують протягом 30хв. при -78°C, потім розчин 3,5-дифторпіридину (1,05екв., 80ммоль, 9,2г) в THF (20мл) додають краплями через шприц. Спостерігають, як утворюється осад бежевого кольору. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 90хв., потім додають краплями хлорид бутилолова (1,0екв., 76ммоль, 20,7мл) через шприц і одержаному розчину дають нагрітись до КТ протягом 2год. Додають воду (5мл), потім приблизно 250мл THF видаляють на роторний випарник. Одержаний матеріал розбавляють діетиловим ефіром (350мл) і промивають послідовно водою (2×200мл), насиченим розчином хлориду натрію (1×150мл), висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі для того, щоб одержати 3,5-Дифтор-4-трибутилстаннаніл-піридин як безбарвну олію (27,5г, 88%). Цей мате-

ріал використовують сирим без подальшого очищення. Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 3,35хв. МС ($M+H^+$): 406.

Проміжна сполука 64: 4-Хлор-2-(3,5-дифтор-піридин-4-іл)феніл амін

Поєднання Стіллі: Розчин диметил формаміду (256мл) сирі Проміжної сполуки 63 (1,1екв., 70ммоль, 27,5г) і 2-йод-4-хлор-феніламіну (1,0екв., 64ммоль, 16,2г) дегазують N_2 протягом 15хв. Додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (0,05екв., 3,2ммоль, 2,2г) і йодид міді (I) (0,1екв., 6,4ммоль, 1,2г) і суспензію нагрівають зі зворотним холодильником протягом 15год. під N_3 . Суміш охолоджують до КТ, фільтрують через целіт® і диметилформамід видаляють на роторний випарник. Сирий матеріал розчиняють в ацетонітрилі (300мл), промивають гексанами (2×200мл), потім концентрують у вакуумі. Матеріал потім розчиняють в етилацетаті (400мл) і промивають послідовно водою (2×200мл), насиченим розчином бікарбонатом натрію (1×200мл), насиченим розчином хлориду натрію (200мл), висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержану тверду речовину порошок діетиловим ефіром (50мл) для того, щоб видалити темний колір, потім розчиняють в мінімальному об'ємі метанолу, фільтрують для того, щоб видалити нерозчинні домішки і концентрують у вакуумі для того, щоб одержати 4-Хлор-2-(3,5-дифтор-піридин-4-іл)феніламін як тверду речовину рудуватого кольору (12,3г, ~80%), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 5,28 (с, 2H), 6,77 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,19 (дд, 1H) і 8,58 (с, 2H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,70хв. МС ($M+H^+$): не спостерігається.

Проміжна сполука 65: 6-Хлор-4-фтор-9H- β -карболін

Натрій біс(триметилсиліл)амід (3,0екв., 130ммоль, 130мл, 1,0М в THF) додають через краплинну лійку до розчину сирі Проміжної речовини 64 (1,0екв., 43ммоль, 10,4г) в THF при КТ під N_2 . Після перемішування протягом 15год. надлишкову основу гасять обережним додаванням насиченого розчину хлориду амонію (100мл) і більшість THF видаляють на роторний випарник. Одержану рідку глину екстрагують етилацетатом (400мл потім 2×200мл), потім об'єднані органічні фази промивають послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію (300мл), насиченим розчином хлориду натрію (300мл), висушують над сульфатом натрію і фільтрують. Додають силікагель і рідку глину концентрують на роторному випарнику. Матеріал очищують, використовуючи очищувальну систему Biotage Flash 75 (коротка колонка), елюючи 96:4 дихлорметаном/метанолом для того, щоб одержати 6-Хлор-4-фтор-9H- β -карболін як тверду речовину білуватого кольору (7,8г, 82%). 1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 7,71-7,61 (м, 3H), 8,11 (д, 1H) і 12,16 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,70хв. МС ($M+H^+$): 221.

Проміжна сполука 66: 6-Хлор-4-фтор-9H- β -карболін-8-іламін

Нітрат натрію (1,5екв., 53ммоль, 4,5г) додають порціями до розчину Проміжної сполуки 65

(1,0екв., 35ммоль, 7,8г) в трифтороцтовій кислоті (200мл) і одержану суміш нагрівають при 70°C протягом 3год. Після охолодження до КТ трифтороцтову кислоту видаляють на роторний випарник для того, щоб одержати сирі тверду речовину, яку суспендують в невеликому об'ємі метанолу і додають краплями до енергійно перемішуваної суміші насиченого розчину бікарбонату натрію (500мл). Одержану рідку глину перемішують протягом 15хв., тоді осажені тверді речовини збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають водою (300мл) і потім висушують у вакуумі для того, щоб одержати 6-хлор-4-фтор-8-нітро-9H- β -карболін (близько 9,5г), який використовують на наступній стадії без подальшого очищення. Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,79хв. МС ($M+H^+$): 266.

Сульфатовану платину (~0,1екв., 1г) додають до суспензії 6-хлор-4-фтор-8-нітро-9H- β -карболіну (1,0екв., 35ммоль, 9,3г) і форміату амонію (3,0екв., 105ммоль, 6,6г) в етанолі (175мл) і одержану суміш нагрівають при 75°C протягом 4год. Після охолодження до КТ суміш фільтрують через целіт®, промиваючи значною кількістю метанолу, і потім фільтрат концентрують у вакуумі для того, щоб одержати тверду речовину бежевого кольору. Тверду речовину суспендують в мінімальному об'ємі метанолу і додають краплями до енергійно перемішуваної суміші насиченого розчину бікарбонату натрію і насиченого розчину хлориду натрію. Після перемішування протягом 15хв. осажені тверді речовини збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають водою (200мл) і висушують у вакуумі для того, щоб одержати 6-хлор-4-фтор-9H- β -карболін-8-алмін (5,8г, 70% 2 стадії) як порошок бежевого кольору. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 5,76 (с, 2H), 6,81 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,82 (д, 1H) і 11,71 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,59хв. МС ($M+H^+$): 236.

Приклад 61: 4-(2-Ацетиламіно-пропіл)-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-4-фтор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують з Проміжної сполуки 66 і оцтового ангідриду. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 11,70 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,81 (д, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,87 (д, 1H), 2,55-2,47 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,63 (с, 3H) і 1,08 (д, 3H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,73хв. МС ($M+H^+$): 474.

Приклад 62: 6,6-Диметил-4-{2-[(2-метил-піридин-3-карбоніл)аміно]пропіл}-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-4-фтор-9H- β -карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу Е з Проміжної сполуки 66 і метилнікотинової кислоти. 1H -ЯМР (300МГц, DMSO- d_6): δ 11,63 (с, 1H), δ 10,10 (с, 1H), δ 8,90 (с, 1H), δ 8,44 (д, 1H), δ 8,34 (с, 1H), δ 8,29 (д, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,99 (д, 1H), 2,59 (т, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,40 (дд, 1H), 2,09 (д, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,21 (д,

3H) і 1,20 (с, 3H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,67хв. МС (M+H⁺): 553.

Приклад 63: [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-β-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтова кислота

До суспензії (S)-6,6-Диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід (2,6г, 6,0ммоль) в 60мл метанолу додають 1,7мл триетиламін (2,0екв.), ціаноборгідрид натрію (575мг, 9,1ммоль) і гліоксалевоу кислоту (780мг, 8,5ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1,5год. Додають воду (5мл) і суміш концентрують до згущеного осаду жовтого кольору. Потім додають ще воду (30мл) і одержану рідку глину перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 10хв. і фільтрують. Зібрану тверду речовину жовтого кольору промивають водою і висушують під високим вакуумом для того, щоб одержати 1,80г (71%) бажаного продукту. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,17 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 2,81 (д, 1H), 3,34 (д, 1H), 3,46 (д, 1H), 3,56 (дд, 1H), 3,84-3,90 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 11,40 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,26хв. МС (M+H⁺): 417,1.

Спосіб F: Процедура зв'язування зворотних амідів з [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтової кислоти

[(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтову кислоту (1,0ммоль), EDCI (1,6ммоль) і амін (1,2ммоль), які повинні бути зв'язані, додають в колбу з круглим дном і суспендують в піридині (5мл). Одержану суміш перемішують протягом ночі. Піридин потім видаляють під зниженим тиском і залишок розподіляють в EtOAc і 5% водний розчин Na₂CO₃. Розділену водну фазу потім екстрагують EtOAc. Об'єднані екстракти послідовно промивають водою і розсоллом, висушують над Na₂SO₄ і концентрують повністю. Залишок очищують на кремнеземі для того, щоб одержати бажаний продукт.

Приклад 64: (S)-6,6-Диметил-4-(2-оксо-2-піролідін-1-іл-етил)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу F з [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтової кислоти і піролідину з 82% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,21 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,75-1,92 (м, 4H), 2,46 (д, 1H), 2,77 (д, 1H), 3,35-3,68 (м, 7H), 3,94 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 11,51 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,75хв. МС (M+H⁺): 470,3.

Приклад 65: (S)-6,6-Диметил-4-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу F з [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-мофолін-4-іл]оцтової кислоти і піперидину з 90% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,17 (с, 3H), 1,29 (с, 3H),

1,35-1,60 (м, 6H), 2,25 (д, 1H), 2,71 (д, 1H), 3,15 (д, 1H), 3,26 (дд, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,45-3,65 (м, 2H), 3,65 (д, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,89 (м, 2H) 7,95 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 9,01 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 11,32 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,86хв. МС (M+H⁺): 484,3.

Приклад 66: (S)-6,6-Диметил-4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу F з [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтової кислоти і морфоліну з 86% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,17 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 2,19 (д, 1H), 2,71 (д, 1H), 3,03 (д, 1H), 3,16 (д, 1H), 3,22 (дд, 1H), 3,45-3,72 (м, 7H), 3,80-3,98 (м, 3H), 7,94 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 11,28 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,56хв. МС (M+H⁺): 486,3.

Приклад 67: (S)-4-[(2-Гідроксіетил)метилкарбамоїл]метил-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу F з [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтової кислоти і 2-метиламіно-етанолу з 55% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ 1,21 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 2,39 (м, 1H), 2,75 (бд, 1H), 2,96 (с, 1,5H), 3,17 (с, 1,5H), 3,50-3,65 (м, 2,5H), 3,70-3,85 (м, 1,5H), 3,93 (т, 2H), 4,69 (м, 0,5H), 4,94 (м, 0,5H), 8,05 (д, 1H), 8,18-8,25 (м, 2H), 8,42 (д, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 11,38 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,47хв. МС (M+H⁺): 474.

Приклад 68: (S)-6,6-Диметил-4-(піридин-3-ілкарбамоїлметил)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу F з [(S)-5-(6-Хлор-9H-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтової кислоти і 3-амінопіридину. Продукт виділяють як гідрохлоридну сіль з 55% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 1,34 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 2,60 (д, 1H), 3,4 (д, 1H), 3,50 (д, 1H), 3,70 (т, 1H), 3,81 (д, 1H) 4,23 (д, 2H), 7,69 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,48-8,55 (м, 3H), 9,09 (с, 1H), 9,30 (д, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,56хв. МС (M+H⁺): 493,2.

Приклад 69: (S)-6,6-Диметил-4-[(піридин-4-ілметил)карбамоїл]метил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9H-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способу F від [(S)-5-(6-Хлор-9H-карболін-бета-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]оцтової кислоти і 4-(амінометил)піридину. Продукт виділяють як гідрохлоридну сіль з 53% виходом. ¹H-ЯМР (300МГц, D₂O): δ 1,34 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,64 (д, 1H), 3,03 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 3,72 (т, 1H), 3,74 (д, 1H), 4,15-4,25 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,21(д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,08 (с, 1H). Час утриму-

вання (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,47хв. MS ($M+H^+$): 507,3.

Приклад 70: 4-[2-(4-Гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід

[5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту (200мг, 0,48ммоль) і піперидин-4-іл-метанол (111мг, 0,96ммоль) розчиняють в піридині (4мл). Одержаний розчин жовтого кольору перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. і потім додають однією порцією EDC (184мг, 0,96ммоль). Реакційній суміші дають перемішуватись протягом ночі (16год.). Додають воду (4мл) і суміш концентрують під зниженим тиском. Одержаний залишок розподіляють між етилацетатом (50мл) і 1М водним карбонатом калію. Водний шар зворотню екстрагують етилацетатом (3×50мл) і об'єднані екстракти промивають водою і розсоллом, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (градієнт метилен хлориду і метанолу) для того, щоб одержати чистий 4-[2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід як піну жовтого кольору (152мг, 62%). біс-HCl сіль одержують за допомогою додавання 2 еквівалентів концентрованої HCl до етанольного розчину вільної основи. Концентрування з наступним ефірним порошокунням дає сіль як сипкий порошок жовтого кольору. 1H -ЯМР (вільна основа, 300МГц, $CDCl_3$): δ 11,03 (д, 1H), 10,51 (д, 1H), 8,97-8,80 (м, 1H), 8,47-8,27 (м, 2H), 7,94-7,76 (м, 2H), 4,84 (д, 1H), 4,16-3,77 (м, 3H), 3,68-3,26 (м, 5H), 3,08 (ддд, 1H), 2,89-2,64 (м, 2H), 2,50-2,37 (м, 2H), 1,98-1,70 (м, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,19-0,97 (м, 1). MS (Стандартні умови NH_4OAc , ES^+) $e/z=514$ ($M+H^+$) $^+$ DAD $R_f=1,51$ хв.

Приклад 71: 4-[2-(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку синтезують, використовуючи [5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту і 4-гідроксипіперидин, відповідно до Способу F, з 31% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, D_2O): δ 8,85 (1H, с), 8,19 (2H, с), 7,82 (1H, с), 7,44 (1H, с), 4,15 (2H, м), 3,9-3,75 (4H, м), 3,6 (2H, м), 3,56 (2H, м), 3,12 (1H, м), 2,9 (3H, м), 2,8 (1H, м), 1,7 (2H, м), 1,34 (3H, с), 1,19 (3H, с). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,5хв. MS ($M+H^+$): 501.

Приклад 72: 4-Діетилкарбамоїлметил-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують, використовуючи [5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту і діетиламін, відповідно до Способу F, з 60% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, D_2O): δ 15,87 (1H, с), 8,26 (2H, м), 7,8 (1H, с), 7,52 (1H, с), 4,1 (3H, м), 3,8 (2H, м), 3,22 (2H, м), 3,0 (1H, д), 2,7 (1H, д), 1,3 (3H, с), 1,19 (3H, с), 0,09 (6H, м). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,96хв. MS ($M+H^+$): 472.

Приклад 73: 6,6-Диметил-4-[2-(4-метил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують, використовуючи [5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту і 1-метил піперидин, відповідно до Способу F, з 12% виходом. 1H -ЯМР ($DMSO$): δ 11,28 (1H, с), 10,35 (1H, с), 9,01 (1H, с), 8,37 (1H, с), 8,21-8,15 (2H, м), 7,9 (1H, с), 3,89 (2H, м), 3,7 (5H, м), 3,1 (2H, м), 2,85 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,4 (3H, м), 1,2 (3H, с), 1,16 (3H, с). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,34хв. MS ($M+H^+$): 500.

Приклад 74: 4-[2-(2,6-Диметил-морфолін-4-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують, використовуючи [5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту і 2,6-диметил-морфолін, відповідно до Способу F. Хроматографічне очищення дає бажаний продукт з 70-80% виходом. 1H -ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 9,31 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,14 (м, Ж), 4,73 (м, 2H), 4,96 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,57 (м, 4H), 2,82 (т, 1H), 2,47 (т, 1H), 1,50 (д, 3H), 1,42 (д, 3H), 1,18 (м, 6H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт мурашиної кислоти): 1,14хв. (Діодна матриця). MS ($M+H^+$): 514, ($M-H^+$): 512.

Приклад 75: 1-[2-[5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]ацетил]піперидин-4-карбонової кислоти метиловий ефір

[5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту (200мг, 0,48ммоль) і метил ізоніпектотат (137мг, 130мкл, 0,96ммоль) розчиняють в піридині (4мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. Додають EDC і реакційній суміші дають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі (16год.). Додають додатковий метил ізоніпектотат (137мкл, 0,96ммоль) і суміш перемішують протягом додаткових 24год. Додають воду (4мл) і суміш концентрують. Сирий залишок розподіляють між етилацетатом (75мл) і 1М водним карбонатом калію (50мл). Водну фазу зворотню екстрагують додатковим етилацетатом (75+50мл). Об'єднані екстракти промивають водою і розсоллом, висушують над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують і очищають хроматографією на силікагелі (градієнт метилен хлорид/метанол) для того, щоб одержати вільну основу як піну жовтого кольору (150мг, 57%). біс-HCl сіль одержують за допомогою додавання 2 еквівалентів концентрованої HCl до етанольного розчину вільної основи. Концентрування, з наступним ефірним порошокунням дає сіль як сипкий порошок жовтого кольору. 1H -ЯМР (вільна основа, 300МГц, $CDCl_3$): δ 11,04 (д, 1H), 10,48 (д, 1H), 8-95 (с, 1H), 8,48-8,31 (м, 2H), 7,96-7,79 (м, 2H), 4,48 (дд, 1H), 4,13-3,92 (м, 2H), 3,88-2,97 (м, 9H), 2,84-2,35 (м, 3H), 2,09-1,90 (м, 2H), 1,85-1,52 (м, 2H), 1-38 (с, 3H), 1-23 (с, 3H). MS (Стандартні умови NH_4OAc , ES^+) $e/z=542$ ($M+H^+$) $^+$. DAD $R_f=1,72$ хв.

Приклад 76: (S)-4-[2-(3,3-Диметил-морфолін-4-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-іл)амід-біс-гідрохлоридна сіль

2,2-Диметилморфолін (3,0г, 26,1ммоль) (одержаний відповідно до методики Cottle, D.L., et al. J. Org. Chem. 1946, 11, 286-291) розчиняють в дихлорметані (60мл). Додають триетиламін (3,6мл, 2,66г, 26,1ммоль) і реакцію охолоджують до -10°C. Краплями додають бромацетил хлорид (2,2мл, 4,08г, 25,1ммоль) і розчин повільно нагрівають до температури кімнати. Реакцію концентрують досуха у вакуумі, повторно розчиняють в етилацетаті і пропускають через силікагель. Елюент концентрують до олії жовтого кольору (3,45г, 56%), яку переносять на наступну стадію. Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,20хв. МС (M+H⁺): 237.

Проміжну сполуку 59 (60мг, 0,14ммоль) суспендують в дихлорметані (3мл). Додають розчин 1М карбонату калію (0,5мл). Органічний шар відділяють, висушують над MgSO₄ і концентрують досуха. Вільну основу розчиняють в DMF (1мл) і перемішують при кімнатній температурі. 2-Бром-1-(3,3-диметил-морфолін-4-іл)етанон (30мг, 0,13ммоль) розчиняють в DMF (1мл) і додають краплями. Реакцію перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрують досуха у вакуумі. Колонкова флеш-хроматографія (93:7 дихлорметан:метанол) дає олію жовтого кольору, яку розчиняють в 4N HCl/діоксан (2мл). Концентрування у вакуумі дає вказану у заголовку сполуку як тверду речовину жовтого кольору (22мг, 29%). ¹H-ЯМР (300МГц, MeOH-d₄): δ 1,35 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,43 (с, 6H), 2,98 (м, 1H), 3,45 (м, 4H), 3,56 (м, 1H), 3,76 (м, 3H), 4,30 (м, 4H), 8,04 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 9,24 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,16хв. MS (M+H⁺): 514.

Приклад 77: 4-[(Транс-4-гідроксикіклогексилкарбамоїл)метил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід

[5-(6-Хлор-9Н-бета-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту (200мг, 0,48ммоль), транс-4-аміноциклогексанол гідрохлорид (145мг, 0,96ммоль) і діізопропілетиламін (124мг, 167мкл, 0,96ммоль) розчиняють в піридині (4мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. Додають EDC (184мг) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі (16год.). Додають воду (2мл) і одержану суміш концентрують під зниженим тиском. Одержаний залишок розбавляють 50мл 1М водного карбонату калію і екстрагують етилацетатом (75+2×50мл). Об'єднані екстракти промивають водою і розсол, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі (градієнт метанол/метилен хлорид) для того, щоб одержати чистий

4-[(трнас-4-гідроксикіклогексилкарбамоїл)метил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід (148мг, 59%) як піну жовтого кольору. біс-HCl сіль одержують за допомогою

додавання 2 еквівалентів концентрованої HCl до етанольного розчину вільної основи. Концентрування з наступним ефірним порошковуванням дає сіль як сипкий порошок жовтого кольору. ¹H-ЯМР (вільна основа, 300МГц, CDCl₃): δ 11,71 (ушир, с, 1, 10,21 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,45 -8,27 (м, 2H), 8,08-7,84 (м, 2H), 6,36 (ушир, с, 1H), 4,13-3,81 (м, 3H), 3,72-3,56 (м, 1H), 3,51-3,37 (м, 2H), 3,03 (д, 1H), 2,79-2,26 (м, 5H), 2,16-1,94 (м, 4H), 1,54-1,30 (м, 5H), 1,22 (с, 3H). MS (Стандартні умови NH₄OAc, ES⁺) e/z=514 (M+H⁺)⁺. DAD R_f=1,39хв.

Приклад 78: (S)-4-[2-((2K,5K)-2,5-Диметил-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-бета-карболін-8-іл)амід-біс-гідрохлоридна сіль

(2R, 5R)-2,5-Диметил-піролідін гідрохлорид (270мг, 2,0ммоль) (одержаний, використовуючи методику Masamune, S., et al. J. Org. Chem. 1989, 54, 1156) розчиняють в дихлорметані (3мл) і охолоджують до 0°C. Додають триетиламін (405мг, 0,56мл, 4,0ммоль). Хлорацетил хлорид (226мг, 0,16мл, 2,0ммоль) розчиняють в дихлорметані (1мл) і додають краплями. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом додаткових 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (5мл), екстрагують 1N HCl і розсол, потім висушують над MgSO₄. Органічний шар концентрують до олії коричневого кольору. Вага: 242мг (82%). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 1,24хв. МС (M+H⁺): 176,5. Матеріал переносять на наступну стадію без подальшого очищення.

Проміжну сполуку 59 (495мг, 1,15ммоль) розчиняють в суміші ацетонітрилу (8мл) і води (2мл). Додають карбонат калію (477мг, 3,45ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 40°C. 2-Хлор-1-((2R,5R)-2,5-диметил-піролідін-1-іл)-етанон (242мг, 1,38ммоль) (одержаний, як описано вище) розчиняють в ацетонітрилі (1мл) і додають краплями. Реакційну суміш нагрівають до 80°C і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до 40°C. Йодид натрію (207мг, 1,38ммоль) розчиняють в ацетоні (1мл) і додають однією порцією. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при 40°C. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і розбавляють етилацетатом (40мл). Органічний шар екстрагують двічі водою, розсол, потім висушують над MgSO₄. Органічний шар фільтрують і концентрують до піни оранжевого кольору у вакуумі. Колонкова флеш-хроматографія (95:5 дихлорметан:метанол) дає тверду речовину жовтого кольору, яку розчиняють в 4N HCl/діоксан (1мл) і концентрують досуха. Порошковування з ефіром дає вказану у заголовку сполуку як тверду речовину жовтого кольору (18мг, 3%). ¹H-ЯМР (300МГц, MeOH-d₄): δ 1,23 (дд, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,35 (м, 4H), 8,15 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 9,29 (с, 1H). Час утримування (PX, спосіб: стандарт ацетату амонію): 2,02хв. МС (M+H⁺): 498.

Приклад 79: 4-{2-[4-(1-Гідрокси-1-метил-етил)піперидин-1-іл]-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Розчин 1-[2-[5-(6-хлор-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]ацетил]піперидин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (62мг, 0,11ммоль) в суміші безводного ефіру і толуолу (1мл : 1мл) перемішують при 0°C під N₂. До цього розчину повільно додають метилмагній бромід (3,0М в ефірі, 306мкл, 0,917ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, і потім гасять шляхом додавання насиченого водного бікарбонату натрію. Одержану суміш далі розбавляють водою (10мл) і етилацетатом (30мл). Водний шар видаляють і екстрагують етилацетатом (30×2мл). Органічні шари об'єднують, промивають розсолон, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують для того, щоб одержати тверду речовину жовтого кольору (85мг). Залишок очищують ВЕРХ для того, щоб одержати чистий продукт (13мг, 20%). ¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 10,94 (д, 1Н), 10,47 (д, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,32 (д, 1Н), 7,89-7,81 (т, 2Н), 4,91 (д, 1Н), 4,04-3,91 (м, 2Н); 3,64-3,57 (м, 1Н), 3,43 (с, 1Н), 3,37-3,31 (м, 1Н), 3,15-2,90 (м, 1Н), 2,77-2,58 (м, 2Н), 2,47-2,41 (м, 1Н), 2,00-1,86 (м, 2Н), 1,53-1,03 (м, 17Н). Стандартні умови NH₄OAc. DAD R_f=1,85хв. M+N=542.

Приклад 80: 4-[2-(3,3-Диметил-4-оксо-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)амід

4-Оксо-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (5г, 25ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані (100мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Гідрид натрію (60% в мінеральній олії, 2,10г, 53ммоль) додають до охолодженого розчину однією порцією і одержаний мутний суміш дають перемішуватись протягом 10хв. Згодом додають метил йодид і суміш дають нагрітись до кімнатної температури протягом декількох годин. Перемішування продовжують протягом ночі (12год.). Суміш світло-оранжевого кольору концентрують під зниженим тиском. Залишок розподіляють між ефіром і водою. Водну фазу зворотно екстрагують додатковим ефіром. Об'єднані екстракти промивають водою і розсолон, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують до твердої речовини блідо-жовтого кольору. Тверду речовину порошкують 4% етилацетатом в гексанах (50мл) для того, щоб одержати 3,3-диметил-4-оксо-піпердин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір як тверду речовину кремового кольору (1,8г, 32%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 301МГц): δ 3,73 (т, 2Н), 3,43 (ушир, с, 2Н), 2,49 (т, 2Н), 1,49 (с, 9Н), 1,13 (с, 6Н).

3,3-диметил-4-оксо-піпердин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, одержаний таким чином, (450мг, 1,97ммоль) розчиняють в метиленхлориді (10мл). Додають трифтороцтову кислоту (305мкл) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Додають додаткову трифтороцтову кислоту (300мкл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом трьох днів. Розчин блідо-жовтого кольору концентрують для того, щоб одержати маслянистий залишок, який порошкують ефіром. Тверді речовини збирають фільтруванням з від-

смоктуванням і висушують у вакуумі. Виділяють 3,3-диметил-піперидин-4-он і використовують як його сіль трифтороцтової кислоти (381мг, 80%). ¹H-ЯМР (4-DMSO, 300МГц): δ 3,44-3,33 (м, 4Н), 2,63-2,57 (м, 2Н), 1,11 (с, 6Н).

[5-(6-Хлор-9Н-β-карболін-8-ілкарбамоїл)-2,2-диметил-морфолін-4-іл]-оцтову кислоту (100мг, 0,24ммоль), сіль трифтороцтової кислоти 3,3-диметил-піперидин-4-ону (116мг, 0,48ммоль) і діізопропілетиламін (62мг, 85мкл) розчиняють в піридині (3мл) і перемішують 10хв. Додають EDC (92мг, 0,48ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 днів. Додають воду (3мл) і погашену реакцію концентрують. Залишок розподіляють між етилацетатом (50мл) і 1М карбонатом водного натрію (50мл). Водну фазу екстрагують додатковим етилацетатом (50мл), і екстракти об'єднують. Екстракти потім промивають водою і розсолон, висушують над сульфатом натрію, фільтрують, висушують і концентрують під зниженим тиском. Одержаний залишок очищують хроматографією на силікагелі (градієнт хлороформу, етилацетату, метанолу), даючи 4-[2-(3,3-диметил-4-оксо-піперидин-іл)-2-оксо-етил]-6,6-диметил-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-9Н-β-карболін-8-іл)-амід як піну жовтого кольору (91мг, 73%). біс-HCl сіль одержують за допомогою додавання 2 еквівалентів концентрованої HCl до етанольного розчину вільної основи. Концентрування з наступним ефірним порошкуванням дає сіль як сипкий порошок жовтого кольору. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц): δ 10,67 (с, 1Н), 10,37 (д, 1Н), 8,93 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,15 (дд, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 4,07-3,92 (м, 3Н), 3,83-3,89 (м, 6Н), 2,79-2,68 (м, 1Н), 2,62-2,40 (м, 3Н), 1,41-1,36 (м, 3Н), 1,27-1,22 (м, 3Н), 1,18 -1,13 (м, 3Н), 1,07-0,99 (м, 3Н). MS (Стандартні умови NH₄OAc, ES+) e/z=526 (M+H)⁺. DAD R_f=1,79хв.

Приклад 81: 6,6-Диметил-4-(2-оксо-2-піролідін-1-іл-етил)-морфолін-3-карбонової кислоти (6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іл)амід

Бажану сполуку одержують відповідно до Способів С, Е і F з 6-хлор-4-метил-9Н-β-карболін-8-іламіну (Проміжна сполука 54) і піролідину. ¹H-ЯМР (300МГц, MeOD-d₄): δ 9,17 (с, 1) 8,39 (с, 1) 8,26 (д, 1) 8,17 (д, 1) 4,74-4,52 (м, 3) 4,47-4,30 (м, 1) 3,80- 3,52 (м, 3), 3,48-3,34 (м, 4) 3,01 (с, 3) 1,76-1,55 (м, 4) 1,50 (с, 3) 1,43 (с, 3). Стандартні умови NH₄OAc. ELSD R_f=2,01хв. M+N=498.

Розуміється, що сполуки даного винаходу, які проілюстровані загальним чином вище і конкретно у Таблицях 3 і 4, можуть бути одержані відповідно до способів, які описуються вище.

Експериментальні дані для конкретних типових сполук наведені нижче у Таблиці 5.

Таблиця 5

Дані РХМС для типових сполук

Сполука номер	Значення РХМС M+1 (якщо інакше не вказано)
64	470
107	556
72	472
108	582

109	542
110	498
111	582
112	570
113	520
66	486
100	514
71	500
114	514
115	557
116	534
117	513
118	499
119	514
120	514
121	541
122	532
123	599
76	514
124	500
125	556
126	500
127	599
77	514
74	514
128	498
129	571
130	486
131	571
70	514
65	484
73	499
132	506
133	585
67	474
134	499
135	499
136	516
137	523
138	552
139	555
140	494
141	541
142	502
143	541
144	541
145	528
146	485
147	581
148	552
149	524
150	500
151	577
152	542
153	527
154	497
102	520
155	500
156	512
157	514
158	583
159	577
79	542
160	493
161	514
83	528
162	541
163	544
164	513

165	617
166	532
167	472
168	496
78	498
169	514
170	541
171	553
80	526
172	527
173	499
174	501
175	526
176	416
177	512
178	560
179	488
180	510
181	512
182	555
183	528
184	532
185	618
186	535
187	555
82	486
75	542
188	534
189	523 (M-1)
95	460
190	513
191	576
192	500
193	614
194	568
195	568
99	512
196	542
197	592
198	555
199	566
200	605
201	513
86	498
202	490
90	502
89	504
88	500
81	484
87	498
91	500
203	500
93	472
92	458
94	444
97	527
204	531
69	507
205	507
206	507
68	493

Біологічне випробування

Сполуки даного винаходу є ефективними інгібіторами ІкВ кінази (ІКК), і таким чином, є корисними для лікування станів, викликаних або загострених активністю цієї кінази. In vitro і in vivo ІкВ кіназні інгібіторні активності сполук формули I можуть бути визначені різними методиками, відомими-

ми в даній галузі техніки. Потужні афінності щодо ІкВ кінази, продемонстровані сполуками за даним винаходом, можуть бути виміряні як значення IC_{50} (в нМ), яке являє собою концентрацію (в нМ) сполуки, яка вимагається для забезпечення 50% інгібування ІкВ кінази.

Далі йдуть приклади випробувань, які можуть бути корисними для оцінювання і вибору сполуки, яка змінює ІКК.

Випробування на вимірювання інгібування ензиму ІкВ кінази

In vitro дослідження на визначення і вимірювання інгібуючої активності проти комплексу ІкВ кінази досліджуваними фармакологічними агентами може залучати поліпептид, охоплюючий як Ser^{32} , такі і Ser^{36} ІкВ (SwissProt. Accession No.P25963, Swiss Institute of Bioinformatics, Geneva, Switzerland) і агент для виявлення фосфорильованого продукту, наприклад специфічне антитіло, яке прикріплюється тільки до фосфорильованої форми поліпептиду, будучи або моноклональним, або поліклональним (наприклад, комерційно доступні анти-фосфо-серин ІкВ антитіла). У прикладі виявлення фосфорильованого продукту анти-фосфо-серин³² ІкВ антитілом, як тільки утворився комплекс антитіло-фосфополіпептид, комплекс може бути виявлений різноманітністю аналітичних способів (наприклад, радіоактивність, люмінесценція, флуоресценція або оптичне поглинання). Для використання двостадійного способу детекції флуоресценції мічених європійем сполук DELFIA (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluoroimmunoassay) (флуорометрія з розділенням у часі, Perkin Elmer Life and Analytical Sciences Inc., Boston, MA), комплекс може бути іміобілізований або на біотин-зв'язувальний планшет (наприклад, покритий нейтралідином планшет) і виявлений з вторинним антитілом, кон'югованим до Європію, або на антитіло-зв'язувальний планшет (наприклад, покритий протеїном-А планшет) і виявлений біотин-зв'язувальним протеїном, кон'югованим до Європію (наприклад, Стрептавідин-Європій). Рівень активності може бути узгоджений зі стандартною кривою, використовуючи синтетичні фосфопептиди, які відповідають субстратному поліпептиду. Підготовка матеріалів і проведення цього випробування більш детально описані нижче.

Виділення ІкВ кіназного комплексу

ІкВ-а кіназний комплекс одержують спочатку спершу за допомогою розбавлення 10мл HeLa 33 клітинних екстрактів S100 фракції (Lee et al. (1997) Cell 88: 213-222) з 40мл 50мМ HEPES pH7,5. Потім, додають 40% сульфат амонію та інкубують на льоду протягом 30 хвилин. Одержану осаджену гранулу повторно розчиняють 5мл SEC буфера (50мМ HEPES pH7,5, 1мМ DTT, 0,5мМ EDTA, 10мМ 2-гліцерофосфату), очищують центрифугуванням при 20000×g протягом 15хв. і фільтрують через 0,22мкм фільтрувальну установку. Зразок завантажують на 320мл SUPEROSE-6 гелі фільтрувальну PXHP колонку (Biosciences Amersham AB, Uppsala, Sweden), урівноважену SEC буфером, яка працює при швидкості потоку 2мл/хв. при 4°C. Фракції, які охоплюють 670-kDa молекулярно-

ваговий маркер, об'єднують для активації. Кіназавмісний пул потім активують шляхом інкубування 100нМ MEKK1Δ (Lee et al. (1997) Cell 88: 213-222), 250мкМ MgATP, 10мМ MgCb, 5мМ DTT, 10мМ 2-гліцерофосфату, 2,5мкМ Мікроцистин-LR, протягом 45 хвилин при 37°C. Активовані ензими зберігають при -80°C, до подальшого використання.

Вимірювання ІкВ кіназа фосфо-трансферазної активності

В кожній ямці 96-ямкового планшету сполуки різних концентрацій в 5мкл 20% DMSO пренікують протягом 30 хвилин при 25°C з 40мкл активованого ензиму, розбавленого 1:25 досліджуваним буфером (50мМ Hepes pH7,5, 5мМ DTT, 10мМ $MgCl_2$, 10мМ 2-гліцерофосфат, 2мкМ Мікроцистин-LR, 0,1% бичачий сироватковий альбумін). 5мкл пептидного субстрату (біотин-(CH_2)₆-DRHDSGLD(фосфоS)MKD-CONH₂) при 200мкМ+500мкМ ATP додають до кожної ямки та інкубують протягом 1 години перед гасінням 50мкл 50мМ Hepes pH7,5, 0,1% BSA, 100мМ EDTA. 5мкл погашеної кіназної реакції переносять на протеїн А планшет (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, USA), що містить 90мкл анти-фосфо ІкВ S32/S36 антитіла (Cell Signaling Technologies Beverly, MA, USA) при 2мкг/мл. Зразки інкубують протягом 2 годин зі струшуванням. Після 3 промивань PBS+0,05% Tween20, 90мкл стрептавідин зв'язаного європій хелату (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences Inc., Boston, MA) при 0,1мкг/мл додають до кожної ямки та інкубують протягом 1 години зі струшуванням. Після 3 промивань PBS+0,05% Tween20, 100мкл DELFIA активуючого розчину (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences Inc., Boston, MA) додають до кожної ямки. Сигнал європію зчитують зі збудженням 330нМ і виділенням 615нМ на планшеті-рідері Wallac Victor (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences Inc., Boston, MA). Оскільки, як попередньо показано, випробування було лінійним щодо концентрації ензиму і часу для тестованого розбавлення ензиму, рівні сигналу європію використовують для визначення інгібуючої активності досліджуваних фармакологічних агентів.

Сполуки даного винаходу були активними інгібіторами комплексу ІКК. Розуміється, що сполуки даного винаходу можуть показати ІкВ кіназні інгібіторні активності різних ступенів. Відповідно до методик випробування, таких як *in vitro* і основані на клітинах випробування, які описуються тут, середні значення IC_{50} ІкВ кіназного інгібування для сполук за даним винаходом були звичайно нижче близько 10 мікромолярних, переважно, нижче близько 1,0 мікромолярних і більш переважно нижче близько 100 наномолярних. Сполуки за даним винаходом були також селективними для інгібування ІКК-2 на відміну від ІКК-1.

Клітинні Випробування

Клітинні лінії множинної мієломи (MM) та виділення MM клітин, які походять від пацієнта

Людські MM клітини RPMI 8226 і U266 одержують з American Type Culture Collection (Manassas, VA). Всі клітинні лінії MM культують в RPMI-1640, який містить 10% фетальну бичачу сироватку (FBS, Sigma Aldrich Co., St. Louis, MO),

2мМ L-глутаміну, 100Од./мл пеніциліну (Рен) і 100мкг/мл стрептоміцину (Strep) (клітинні культуральні продукти марки GIBCO, доступні від Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Клітини ММ, які походять від пацієнта, очищують від рідин кісткового мозку пацієнта (КМ), використовуючи систему розділення ROSETTESEP (збагачений В клітинами набір) (StemCell Technologies, Vancouver, Канада). Чистоту клітин ММ підтверджують проточною цитометрією, використовуючи РЕ-кон'юговане анти-CD138 антитіло (Biosciences BD, Bedford, MA).

Культури стромальних клітин кісткового мозку

Зразки кісткового мозку (КМ) одержують від пацієнтів з ММ. Мононуклеари (МН), які відокремлюють осадженням в градієнті щільності Ficoll-Hiraque, використовують, щоб встановити тривалі культури КМ, як попередньо описано (Uchiyama et al., Blood 01993, 82:3712-3720). Клітини збирають в буферний сольовий розчин Хенкса (HBSS), який містить 0,25% трипсин і 0,02% EDTA, промивають і збирають центрифугуванням.

Клітинна проліферація через вимірювання швидкості ДНК-синтезу

Проліферацію вимірюють, як попередньо описано (Hideshima et al., Blood 96: 2943 (2000)). ММ клітини (3×10^4 клітин/ямку) інкубують в 96-ямковій культуральній планшеті (Corning Life Sciences, Corning, NY) у присутності середовища або ІКК інгібітора за даним винаходом протягом 48год. при 37°C. ДНК синтез вимірюють за допомогою введення [^3H]-тимідину ([^3H]-TdR, New England division of Peking Elmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA) в клітини, які діляться. Клітини пульсують з [^3H]TdR (0,5мкCi/ямку) протягом останніх 8год. з 48год. культур. Всі експерименти виконують тричі.

Випробування життєздатності клітин МТТ

Інгібіторний вплив сполук за даним винаходом на зростання ММ оцінюють за допомогою вимірювання зниження жовтого тетразолію МТТ (3-(4,5-диметилтіазоліл-2)-2,5-дифенілтетразолій бромід) метаболічно активними клітинами (J. Immunol. Methods 174: 311-320, 1994). Клітини з 48год. культур пульсують з 10мкл 5мг/мл МТТ до кожної ямки протягом останніх 4год. з 48год. культур, і далі 100мкл ізопропанолу, який містить 0,04N HCl. Поглинання вимірюють при 570nm, використовуючи спектрофетометр (Molecular Devices Corp., Sunnyvale CA).

NF-кВ активація через Аналіз методом зсуву електрофоретичної рухомості Аналізи методом зсуву електрофоретичної рухомості (EMSA) проводять, як попередньо описано (Hideshima et al., Oncogene 2001, 20: 4519). Стисло, клітини ММ преінкубують з ІКК інгібітором за даним винаходом (10мкМ протягом 90хв.) перед стимулюванням з TNF- α (5нг/мл) протягом 10-20хв. Клітини потім гранулюють, повторно суспендують в 400мкл гіпотонічного лізисного буфера (20мМ HEPES, pH7,9, 10мМ KCl, 1мМ EDTA, 0,2% Тритон X-100, 1мМ Na_3VO_4 , 5мМ NaF, 1мМ PMSF, 5мг/мл лейпептину, 5мг/мл апротиніну) і підтримують на льоду протягом 20хв. Після центрифугування (14000g протягом 5хв.) при 4°C, ядерну гранулу екстрагують з 100мкл гіпотонічного лізисного буфера (20мМ

HEPES, pH7,9, 400мМ NaCl, 1мМ EDTA, 1мМ Na_3VO_4 , 5мМ NaF, 1мМ PMSF, 5мг/мл лейпептину, 5мг/мл апротиніну) на льоду протягом 20хв. Після центрифугування (14000g протягом 5хв.) при 4°C супернатант збирають як ядерний екстракт. Двохнитковий NF-кВ узгоджений олігонуклеотидний зонд (5'-GGGGACTTTCCTCC-3', Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz CA) мітять на кінці [^{32}P]ATP (50мкCi в 222 TBq/мМ; New England division of Peking Elmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA). Реакції зв'язування, які містять 1нг олігонуклеотиду і 5нг ядерного протеїну, проводять при кімнатній температурі протягом 20хв. в загальному об'ємі 10мкл зв'язувального буфера (10мМ Трис-HCl, pH7,5, 50мМ NaCl, 1мМ MgCl_2 , 0,5мМ EDTA, 0,5мМ DTT, 4% гліцерол (об./об.) і 0,5мкг полі (dl-dC) (Biosciences Amersham AB, Uppsala, Sweden). Для аналізу уповільненого зсуву (supershift), додають 1мкг анти-p65 NF-кВ Ab за 5хв. до того, як додають реакційні суміші, одразу після додавання радіоміченого зонду. Зразки завантажують на 4% поліакриламідний гель, переносять на ватман (Whatman International, Maidstone, U.K.) і візуалізують за допомогою авторадіографії.

Дослідження клітинної проліферації дифузної крупноклітинної В-лімфоми (DLBCL)

ABC-подібні (LY3 і Ly10) і GCB-подібні (Ly7 і Ly19) DLBCL клітинні лінії (Alizadeh et al. (2000) Nature 403: 503-511; Davis та et al. (2001) J.Exp.Med.194: 1861-1874) підтримують в середовищі для вирощування (CB, Iscove's DMEM+10%FBS), проганяючи клітини двічі на тиждень. Клітини виснажують протягом ночі в Iscove's DMEM середовищі +0,5% FBS перед тим, як їх наносять для дослідження проліферації. У день дослідження клітини підраховують і перевіряють життєздатність, використовуючи забарвлення трипановим синім. Для Ly3 і Ly10, 5000 клітин наносять в С3 на ямку в 96-ямковому планшеті. Ly7 і Ly19 клітини наносять при 10000 клітин на ямку. ІКК інгібітори спершу розчиняють в DMSO і потім розбавляють в С3, щоб досягнути кінцевих концентрацій 80мкМ-0,01мкМ. Кожну концентрацію наносять тричі. Клітинну життєздатність визначають, використовуючи стандартне дослідження клітинної життєздатності WST-1 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN).

Дослідження на вивільнення цитокінів мононуклеарів периферичної крові людини (PBMC)

Людські PBMC очищують від нормальної донорської цільної крові градієнтним способом Ficoll. Після промивання PBS, PBMC ресуспендують в AIM-V середовищі. Послідовно розбавлені інгібітори ІКК даного винаходу в 100% DMSO додають при 1мкл на дно 96-ямкового планшету і змішують з 180мкл $4,5 \times 10^5$ PBMC в AIM-V середовищі на ямку. Після преінкубування PBMC з інгібітором при 37°C протягом 40хв., клітини стимулюють 20мкл або LPS (100нг/мл) або анти-CD3 (0,25мкг/мл) і анти-CD28 (0,25мкг/мл) (Pharmingen division of BD Biosciences, Bedford, MA) при 37°C протягом 5 год. Супернатанти збирають і досліджують на IL-1 β або TNF- α вивільнення, використовуючи стандартні комерційно доступні набори ELISA.

Дослідження на вивільнення матриксних металопротеаз хондроцитів людини (MMPs)

Клітинну лінію хондроцитів людини SW1353 (ATCC, Manassas, VA) культують, що містить 10% фетальну бичачу сироватку (Hyclone, Logan, UT), 2мМ L-глутамін (клітинні культуральні продукти марки GIBCO, доступні від Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) і 1% Pen/Strep (GIBCO). Клітини висиджують в 96-ямковому Poly-D-Lysine планшеті (BD BIOCOT, Чорне/Чисте дно, Biosciences BD, Bedford, MA). Послідовно розбавлені IKK інгібітори при 1мкл додають до кожної ямки 96-ямкового планшета і змішують з 180мкл $4,5 \times 10^5$ хондроцитів на ямку. Після преінкубування клітин зі сполуками протягом 1год. при 37°C, клітини стимулюють з 20мкл IL-1 β (10нг/мл, R&D Systems Inc.) при 37°C протягом 24год. Супернатанти збирають і досліджують на вироблення матриксних металопротеїназ (MMPs), використовуючи комерційно доступні набори ELISA.

Дослідження фібробластоподібного синовіоциту людини (HFLS)

HELS, що виділяють з синовіальних тканин P A, які одержують при відновлювальній хірургії синовіальних з'єднань, надається Cell Application Inc. (San Diego, CA). IKK інгібітори винаходу досліджують на їх здатність блокувати TNF- або IL-1 β -індуковане вивільнення IL-6 або IL-8 з цих клітин, використовуючи комерційно доступні набори ELISA. Умови клітинних культур і способи дослідження розкриті в Aupperle et al., *Journal of Immunology*, 163: 427-433 (1999).

Дослідження огрядних клітин з пуповинної крові людини

Пуповинну кров одержують від Cambrex (Walkersville, MD). Огрядні клітини диференціюють і культують схожим чином, що і розкрито Hsieh et al., *J. Exp. Med.*, 193: 123-133 (2001). IKK інгібітори винаходу досліджують на їх здатність блокувати IgE- або LPS-індуковане TNF- α вивільнення, використовуючи комерційно доступні набори ELISA.

Диференціювання остеокластів і функціональні дослідження

Попередники остеокластів людини одержують як форму, збережену при криогенній температурі, від Cambrex (Walkersville, MD). Клітини диференціюють у культуральному середовищі, основуючись на інструкціях від виробника. IKK інгібітори винаходу досліджують на їх здатність блокувати

диференціювання, резорбцію кістки і деградацію колагену, як попередньо описано (дивись Kharli, S. M., *Journal of Immunol*, 171: 142-151 (2003); Karsdal, M., *J Biol Chem*, 278: 44975-44987 (2003); і Takami, M., *Journal of Immunol*, 169: 1516-1523 (2002)).

Щурячі моделі відносно ревматоїдного артриту

Виявили, що певні сполуки даного винаходу активні на одній або більше щурячих моделях відносно ревматоїдного артриту. Таке дослідження є відомим в літературі і включає стандартну щурячу LPS модель, як описано у Conway et al., "Inhibition of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Production and Arthritis in the Rat by GW3333, a Dual Inhibitor TNF-Converting Enzyme and Matrix Metalloproteinases", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298(3), 900-908 (2001); модель артриту, індукованого щурячим ад'ювантом, як описано у *Pharmacological Methods in the Control of Inflammation* (1989) p 363-380 "Rat Adjuvant Arthritis: A Model of Chronic Inflammation" Barry M. Weichman, автор розділу книги {Alan R. Liss Inc Publisher}; і щурячий артрит, індукований колагеном, як описано у *Pharmacological Methods in the Control of Inflammation* (1989) p 395-413 "Type II Collagen Induced Arthritis in the Rat" DE Trentham і RA Dynesuis-Trentham, автори розділу книги chapter {Alan R. Liss Inc Publisher}. Дивіться також, "Animal Models of Arthritis: Relevance to Human Disease" (1999) by A. Bendele, J. McComb, T. Gould, T. McAbee, G. Sennello, E. Chlipala and M. Guy. *Toxicologic Pathology* Vol 27 (1) 134-142.

Основоючись на результатах однієї або більше щурячих моделей, як описано вище, винайшли, що сполуки формули II-C є дивовижно переважними у порівнянні з іншими сполуками, де Кільце А являє собою кільце піридину. Також на щурячих моделях винайшли, що сполуки формули III-A-a, особливо сполуки формули III-A-aa, є дивовижно переважними у порівнянні з іншими сполуками, де Кільце А являє собою кільце морфоліну.

У той час, як ми розкрили ряд втілень даного винаходу, очевидно, що наші основні приклади можуть бути змінені, щоб забезпечити інші втілення, які застосовують сполуки і способи даного винаходу. Таким чином, розуміється, що об'єм даного винаходу визначається прикладеною формулою, а не конкретними втіленнями, які були представлені з метою прикладу.