



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95230 (13) C2

(51) МПК
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЗАМІЩЕНІ ТЕТРАГІДРОПІРИМІДО[4,5-d]ПІРИМІДИНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ
МІСТИТЬ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) а200710644
(22) 24.03.2006
(24) 25.07.2011
(86) PCT/US2006/010792, 24.03.2006
(31) 60/665,347
(32) 25.03.2005
(33) US
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.
(72) КАЛЛАХАН ДЖЕЙМС ФРЕНСІС, US, БАН ЗЕ-ХОНГ, CN/US, ЯН ХОНГКСІНГ, CN/US
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB
(56) US 2003/0100756 A1
WO 2006/065703 A1
US 2003/092712 A1
WO 99/64400 A1
(57) 1. Сполука, вибрана з групи, що містить:
3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід,
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід,
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід,
або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до п. 1 в суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, пристосована до введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньонозальним, пероральною інгаляцією, внутрішньоректальним, внутрішньовагінальним або інтраперитонеальним засобами.
4. Фармацевтична композиція за п. 2, пристосована для пероральної або назальної інгаляції.
5. Фармацевтична композиція за п. 2, пристосована для місцевого введення.
6. Застосування сполуки або фармацевтично прийнятної солі відповідно до п. 1 для виробництва

2

медикаменту для лікування опосередкованого CSBP/RK/p38 кіназою захворювання ссавця, який потребує цього.
7. Застосування сполуки або фармацевтично прийнятної солі відповідно до п. 1, для виробництва медикаменту для лікування астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, хронічної легеневої запальної хвороби або хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) у ссавця, що цього потребує.
8. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.
9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до п. 8, в суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, пристосована до введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньонозальним, пероральною інгаляцією, внутрішньоректальним, внутрішньовагінальним або інтраперитонеальним засобами.
11. Фармацевтична композиція за п. 9, пристосована для пероральної або назальної інгаляції.
12. Фармацевтична композиція за п. 9, пристосована для місцевого введення.
13. Застосування 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування опосередкованого CSBP/RK/p38 кіназою захворювання ссавця, що цього потребує.
14. Застосування 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, хронічної легеневої запальної хвороби або хронічного обструктивного

(13) C2

(11) 95230

(19) UA

захворювання легень (COPD) у ссавця, що цього потребує.

15. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до п. 15 в суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами.

17. Фармацевтична композиція за п. 16, пристосована до введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньонозальним, пероральною інгаляцією, внутрішньоректальним, внутрішньовагінальним або інтраперитонеальним засобами.

18. Фармацевтична композиція за п. 16, пристосована для пероральної або назальної інгаляції.

19. Фармацевтична композиція за п. 16, пристосована для місцевого введення.

20. Застосування сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування опосередкованого CSBP/RK/p38 кіназою захворювання ссавця, який потребує цього.

21. Застосування 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, хронічної легеневої запальної хвороби або хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) у ссавця, що цього потребує.

Даний винахід стосується нових 1,5,7-тризаміщених-3,4-дигідро-піримідо[4,5-d]-піримідин-2-[1H]-онових сполук та їх застосування як фармацевтичних засобів, зокрема, як інгібіторів p38 кінази для лікування деяких захворювань і станів.

Внутрішньоклітинна сигнальна трансдукція є засобом, за допомогою якого клітини відповідають на позаклітинні стимули. Незалежно від природи або характеру рецептора клітинної поверхні (наприклад, протеїнтирозинкінази або спареного семі-трансмембранного G-білка), протеїнкінази і фосфатази поряд з фосфоліпазами представляють невід'ємний механізм, за допомогою якого сигнал передається далі всередині клітини [Marshall, J. C. Cell, 80, 179-278 (1995)]. Протеїнкінази можна категоризувати на п'ять класів, причому два головні класи представляють тирозин-кінази і серин/треонін-кінази, у залежності від того, чи фосфорилує фермент свій субстрат(и) на специфічних тирозин або серин/треонінових залишках [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase

22. Сполука, що являє собою 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід, або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до п. 22 в суміші з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або ексципієнтами.

24. Фармацевтична композиція за п. 23, пристосована до введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньонозальним, пероральною інгаляцією, внутрішньоректальним, внутрішньовагінальним або інтраперитонеальним засобами.

25. Фармацевтична композиція за п. 23, пристосована для пероральної або назальної інгаляції.

26. Фармацевтична композиція за п. 23, пристосована для місцевого введення.

27. Застосування сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування опосередкованого CSBP/RK/p38 кіназою захворювання ссавця, який потребує цього.

28. Застосування сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, хронічної легеневої запальної хвороби або хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) у ссавця, що цього потребує.

Classification) p. 3, Hunter, T.; Sefton, B.M.; eds. Vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

В даний час вважається, що три головних родинних внутрішньоклітинних шляхи, мітоген-активовані кінрази, або MAPKs, трансдукують сигнали від багатьох позаклітинних стимулів, таких як зв'язаний з навколишнім середовищем стрес, інфекційні агенти, цитокіни і фактори росту. MAPKs модулюють активність численних клітинних функцій, таких як транслокація й активація факторів транскрипції, що контролюють транскрипцію ефекторних молекул, таких як цитокіни, COX-2, iNOS; активність низхідних кіназ, що здійснюють трансляцію mRNAs; і шляхи клітинного циклу через транскрипцію або модифікацію ферментів. Одним з цих головних шляхів є p38 MAPK шлях, що відноситься в більшості типів клітин до ізоформи p38a, яка адекватно експресується. Роль p38 у безлічі функцій, особливо пов'язаних із запальною реакцією, пояснюється з використанням селективних p38 інгібіторів у численних in vitro і in vivo дослідженнях. Дані функції широко розглянуті, і короткий

опис можна знайти в Nature Reviews [Kumar, S. Nature Rev. Drug Discovery, 2:717 (2003)].

Позаклітинні стимули, такі як описані вище, генеруються при ряді хронічних захворювань, що, як тепер вважається, мають загальну основну патофізіологію, яку називають запаленням. Пов'язаний з навколишнім середовищем (екологічний) інсульт або місцеве ушкодження клітин активує шляхи клітинної відповідної реакції, включаючи, але не обмежуючи ними, р38; місцеві клітини тоді генерують цитокіни і хемокіни, поповнюючи у свою чергу лімфоцити, такі як нейтрофіли й інші гранулоцити. При вторинній відповідній реакції наслідки включають поповнення додаткових лімфоцитів, таких як додаткові фагоцитуючі клітини або цитотоксичні Т-клітини, і в кінцевому рахунку адаптивна імунна відповідна реакція ініціюється через активацію Т-клітин. В даний час не зовсім зрозуміло, як дана гостра запальна реакція стає хронічною реакцією, що веде до захворювань, таких як ревматоїдний артрит (RA), атеросклероз, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), запальна хвороба кишечника (IBD), та ін. Проте, визнається, що ознаки запалення сприяють величезній кількості хронічних захворювань, і допускається, що шляхи, такі як р38 шлях, сприяють ініціюванню запальних захворювань.

Наприклад, атеросклероз вважається хронічним запальним захворюванням, що розвивається у відповідь на ушкодження стінок судин і характеризується комплексним розвитком оклюзійної та протромботичної атеросклерозу. Патогенез даного ушкодження звичайно спричиняє ендотеліальну дисфункцію (знижену біодоступну NO), експресію адгезивних молекул, адгезію й інфільтрацію лейкоцитів, цитокіна і генерацію фактора росту, накопичення пінистих клітин, розширення позаклітинного ліпиду і матриксу, активацію матриксних металопротеаз (MMPs) та проліферацію клітин гладенького м'яза судин.

Відкриття р38 (названого спочатку CSBP, у даний час р38; ізоформи р38 α і р38 β є мішенями описуваних сполук) забезпечило механізм дії класу протизапальних сполук, прототипним прикладом яких є SK&F 86002. Дані сполуки інгібували синтез IL-1 і TNF у моноцитах людини в концентраціях у нижньому мкМ інтервалі [Lee, et al., Int. J. Immunopharmac. 10(7), 835(1988)] і виявляли активність на тваринних моделях, що є резистентними до інгібіторів циклооксигенази [Lee; et al., Annals N. Y. Acad. Sci., 696, 149(1993)].

Механізм, за яким стресові сигнали (включаючи бактеріальну і вірусну інфекцію, про-запальні цитокіни, оксиданти, УФ світловий і осмотичний стрес) активують р38, йде через активацію кіназ, що походять від р38, які у свою чергу фосфорилують р38 по треоніну 180 і тирозину 182, призводячи в результаті до активації р38. MAPKAP кіназа-2 і MAPKAP кіназа-3 ідентифіковані як спадні субстрати CSBP/р38, що у свою чергу фосфорилують білок теплового шоку Hsp27 і інші субстрати. Додаткові спадні субстрати, про які відомо, що вони фосфорилуються р38, включають кінази (Mnk1/2, NSK1/2 і PRAK) і фактори транскрипції (CHOP, MEF2, ATF2 і CREB). Хоча багато з сигналами

шляхів, необхідних для трансдукції стресових стимулів, залишаються невідомими, представляється ясным, що залучаються багато з субстратів для р38, перерахованих вище. [Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361(1997) і Lee, J. C. Et al, Pharmacol. Ther. Vol. 82, nos. 2-3, стор. 389-397, 1999]. З'явилося також свідчення того, що р38 залучений в модулювання активності NF-kB, що сигналізує шлях через роль фосфорилування або ацетилювання гістона, або через зниження транскрипційної здатності NF-kB комплексу [Saccini, S. Nature Immunol., 3:69-75, (2002); Carter, AB et al J Biol Chem 274:30858-63 (1999)]. Нарешті, описана роль р38 у генеруванні відповіді на IFNs (фактори некрозу пухлини) через активацію рецептором IFN Типу I [Platanias, Pharmacol. Therap. 98:129-142 (2003)]. Активация р38 залучена в транскрипційну регуляцію IFN сприйнятливих генів через модифікацію специфічних факторів транскрипції, що зв'язуються в даних генах з елементами промотору. На закінчення продемонстроване безпосереднє фосфорилування STATs за допомогою р38.

На додаток до інгібування IL-1 і TNF регуляції, що підвищується у відповідь на запальні стимули, інгібітори р38 кінази (наприклад, SK&F 86002 і SB-203580) є ефективними в ряді різних типів клітин у зниженні синтезу широкого розмаїття про-запальних білків, що включають IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES і COX-2. Показано також, що інгібування р38 кінази придушує TNF-індуковану експресію VCAM-1 на ендотеліальних клітинах, TNF-індуковане фосфорилування й активацію цитозольного PLA2 і IL-1-стимульованого синтезу колагенази і стромеліну. Ці та додаткові дані демонструють, що р38 залучений не лише в синтез цитокіна у відповідь на стрес, але також і в поширення наступної сигналізації цитокіна [огляд CSBP/р38 кінази даний у Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].

Інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор некрозу пухлини (TNF) є важливими запальними цитокінами, що продукуються безліччю клітин, таких як моноцити, макрофаги і клітини гладенького м'яза. Продемонстровано, що IL-1 опосередковує велике розмаїття біологічних активностей, хоча і є важливим в імунорегуляції й інших фізіологічних станах, таких як запалення [див., наприклад, Dinarello et al., Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)]. Незліченне число відомих біологічних активностей IL-1 включають активацію Т-хелперних клітин, індукцію лихоманки, стимуляцію продукування простагландину або колагенази, хемотаксис нейтрофілів, індукцію острофазних білків і придушення рівнів заліза в плазмі.

Мається безліч хворобливих станів, при яких надлишкове або нерегульоване продукування IL-1 залучається в загострення і/або виникнення захворювання. Вони включають ревматоїдний артрит, остеоартрит, ендотоксемию і/або синдром токсичного шоку, інші гострі або хронічні запальні хворобливі стани, такі як запальна реакція, індукована ендотоксином, або запальне захворювання кишечника; туберкульоз, атеросклероз, м'язова дегенерація, кахексія, псоріатичний артрит, синдром Рейтера, ревматоїдний артрит, подагра, тра-

матичний артрит, коревий артрит і гострий синаовіт. Мається також підстава, що зв'язує активність IL-1 з діабетом і панкреатичними β клітинами [огляд біологічних активностей, що приписані IL-1, Dinarello, J. *Clinical Immunology*, 5 (5), 287-297 (1985)].

Надлишкове або нерегульоване продукування TNF залучене в опосередкування або загострення ряду захворювань, що включають ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит і інші артритні стани; сепсис, септичний шок; ендотоксичний шок, грам негативний сепсис, синдром токсичного шоку, синдром респіраторного дистресу, церебральну малярію, хронічне обструктивне легеневе захворювання, силікоз, саркоїдоз легень, захворювання кісткової ресорбції, реперфузійне ушкодження, реакцію трансплантату проти хазяїна, відторгнення алотрансплантата, лихоманку і міалгію внаслідок інфекції, такої як грип, кахексію вторинну до інфекції або злоякісності, кахексію вторинну до синдрому набутого імунodefіциту (CHІD), CHІD, ARC (CHІD-асоційований комплекс), келоїдне утворення, утворення рубцевої тканини, хвороба Крона, виразковий коліт, або пірез.

Запальні захворювання характеризуються також збільшеннями IL-6 і С-реакційноздатного білка (CRP), обоє з яких чуттєві до інгібування p38 інгібіторів. IL-6 стимулювання продукування CRP інгібується безпосередньо p38 інгібіторами в судинних ендотеліальних клітинах людини, а CRP продукується гепатоцитами у відповідь на IL-6. CRP вважається головним фактором ризику для серцевосудинних захворювань [Circulation 2003,107:363-369] і може бути важливим незалежним фактором ризику для хронічного обструктивного захворювання легень [Circulation 2003, 107:1514-1519]. IL-6 також регулюється при ендометріозі [Bedaiway et al., 2002, Human Reproduction 17:426-431; Witz, 2000, Fertility and Sterility 73:212-214].

Інтерлейкін-8 (IL-8) і RANTES є хемотактичними факторами, що продукуються декількома типами клітин, що включають моноядерні клітини, фібробласти, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, нейтрофіли і Т-клітини. Продукування хемокіна індукується про-запальними стимулами, такими як IL-1, TNF, або ліпополісахарид (LPS), або вірусна інфекція. IL-8 стимулює ряд функцій *in vitro*. Показано, що він володіє хемоаттрактантними властивостями у відношенні нейтрофілів, Т-лімфоцитів і базофілів. На додаток, він індукує вивільнення гістаміну з базофілів, як від нормальних, так і від atopічних індивідуумів, а також вивільнення лізозомного ферменту і респіраторний спалах з нейтрофілів. Показано також, що IL-8 збільшує поверхневу експресію Mac-1 (CD11b/CD18) на нейтрофілах без нового синтезу білка, який може сприяти підвищеній адгезії нейтрофілів до ендотеліальних клітин судин. Багато захворювань характеризуються масивною інфільтрацією нейтрофілів. Сполуки, які є супресивними або пригнічуючими у відношенні продукування IL-8, могли б принести користь при станах, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, асоційоване зі збільшенням продукування IL-8.

RANTES продукується такими клітинами, як епітеліальні клітини і клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів, у відповідь на зараження або стимуляцію цитокіна. Його головна хемопривабляючість спрямована на підтипи Т-клітин і зароджувані в крові моноцити.

IL-1, TNF та інші цитокіни торкаються широкого розмаїття клітин і тканин, і дані цитокіни, також як і інші цитокіни, що походять з лейкоцитів, є важливими в якості критичних запальних посередників широкої безлічі хворобливих станів. Інгібування даних цитокінів є корисним при боротьбі, зниженні і полегшенні багатьох з даних хворобливих станів.

На додаток до залучення p38 сигналів у продукування IL-1, TNF, IL-8, IL-6, GM-CSF, COX-2, колагенази і стромелізіну, сигнальна трансдукція через CSBP/p38 потрібна для ефекторних функцій декількох з даних тих самих про-запальних білків плюс багатьох інших. Наприклад, фактори росту, такі як VEGF, PDGF, NGF сигнал через поверхневі рецептори, які у свою чергу активують клітинні сигнальні шляхи, включаючи p38 MAPK [Ono, K. and Han, J., *Cellular Signalling*, 12 1-13 (2000); Kyriakis, JM and Avruch, J. *Physiol Rev* 81:807-869 (2001)]. TGF β , ключова молекула в контролі запальної відповідної реакції, також активує p38 як наслідок залучення TGF β рецептора. Залучення CSBP/p38 у множинні шляхи стрес-індукованої сигнальної трансдукції дає додаткове розумне пояснення потенційної користі CSBP/p38 у лікуванні захворювань, що є результатом надлишкової та деструктивної активації імунної системи, або хронічного запалення. Дана ймовірність підкріплюється сильними і різноманітними активностями, описаними для інгібіторів CSBP/p38 кінази [Badger, et al., *J. Pharm. Exp. Thera.* 279 (3):1453-1461 (1996); Griswold, et al., *Pharmacol. Comm.* 7, 323-229 (1996); Jackson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284, 687-692 (1998); Underwood, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 281-288 (2000); Badger, et al., *Arthritis Rheum.* 43, 175-183 (2000)].

Хронічне запалення також характеризується ремоделюванням, яке відбувається, і відновленням ураженої тканини, що веде в деяких випадках до надлишку фіброзної тканини. Роль p38 MAPK у фіброзі підтверджується знайденими фактами, що даний фермент опосередковує сигналізацію трансформованого фактора росту бета (TGF- β) на маркерах і білках фіброзу. Наприклад, показано, що TGF- β збільшує активність кінази p38 MAPK через TGF- β активовану кіназу TAK-1 (Hanafusa et al., 1999, *J. Biol. Chem.* 274:27161-27167). Крім того, p38 інгібітор SB-242235 інгібує TGF- β -індуковані збільшення фібронектину і тромбоспондину [Laping et al., 2002, *Molec. Pharmacol.* 62:58-64]. Дані результати показують, що p38 MAPK є ключовою сигнальною проміжною ланкою для дії профіброзного цитокіну TGF- β на компоненти позаклітинного матрикса і маркери фіброзу.

P38 відіграє також роль у напрямку виживання й апоптозу клітин у відповідь на різноманітні стимули. Як виживання, так і апоптоз можуть бути p38 регульованими в залежності від стимулу і типу клітини [Morin and Huot, *Cancer Research.* 64:1893-1898 (2004)]. Наприклад, TGF- β може стимулювати

апоптоз у гепатоцитах мишей через активацію gadd45b, білка, що залучається в контроль клітинного циклу, в р38 опосередкований процес [Yoo et al, J. Biol. Chem. 278:43001-43007, (2003)]. В іншому відповідному шляху УФ-стрес може активувати р38 і запускати апоптоз ушкодженої клітини. Показано також, що р38 промотує виживання лімфоцитів у відповідь на стрес, включаючи нейтрофіли і CD8+ Т-клітини.

У даній галузі для лікування усе ще залишається потреба в сполуках, які є цитокіни пригнічуючими протизапальними лікарськими засобами, тобто в сполуках, що здатні інгібувати CSBP/p38/RK кіназу. Даний винахід спрямований на такі нові сполуки, які є інгібіторами р38 кінази.

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або фізіологічно функціональних похідних; і до фармацевтичних композицій, що включають сполуку формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне в суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем, або носієм.

Даний винахід відноситься до способу лікування опосередкованого CSBP/RK/p38 кіназою захворювання ссавця, що потребує цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного.

Даний винахід відноситься також до способу інгібування цитокінів і лікування опосередкованого цитокіном захворювання в ссавця, що потребує цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного.

Даний винахід відноситься також до способу інгібування продукування IL-1 у ссавця, що потребує цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного.

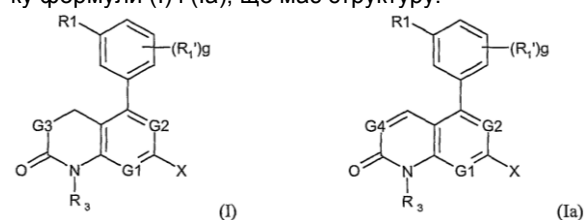
Даний винахід відноситься також до способу інгібування продукування IL-6 у ссавця, що потребує цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного.

Даний винахід відноситься також до способу інгібування продукування IL-8 у ссавця, що потребує цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I)

і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного.

Даний винахід відноситься також до способу інгібування продукування TNF у ссавця, що потребує цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B), і (B1), і її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного.

Відповідно, даний винахід представляє сполуку формули (I) і (Ia), що має структуру:



де

G₁ і G₂ представляють незалежно азот;

G₃ представляє NH;

G₄ представляє азот;

R₁ представляє C(Z)N(R₁₀)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀)C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; або N(R₁₀)C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R₁ незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C₁₋₄ алкілу, галоген-заміщеного C₁₋₄ алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, або (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b представляє водень, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₁₀ алкіл, арил, арилC₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀ алкіл, гетероциклічний або гетероциклічнийC₁₋₁₀ алкільний фрагмент, які (фрагменти), за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_n N(R₂)(R₂'), або N(R₁₀)-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q';

X₁ представляє N(R₁₁), O, S(O)_m, або CR₁₀R₂₀;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C₁₋₁₀ алкілу, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀)CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀)C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR₁₀)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, або CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q і R_q' незалежно обрані в кожному випадку з водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₁₀ алкілу, C₅₋₇ циклоалкенілу, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₁₀ алкілу, арилу, арилC₁₋₁₀ алкілу, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀ алкілу, гетероциклічного або гетероциклічногоC₁₋₁₀ алкільного фрагменту, в яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R₂ представляє водень, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀ алкіл, гетероциклічний

або гетероцикліс₁₋₁₀алкільний фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R₂ представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), або (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

R_{2'} представляє водень, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероциклічний або гетероцикліс₁₋₁₀алкільний фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними;

R_{2''} представляє водень, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероциклічний або гетероцикліс₁₋₁₀алкільний фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_{2''} представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, гетероциклічний, гетероциклічний C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арил C₁₋₁₀алкіл;

A₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, гетероциклічний, гетероциклічний C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арил C₁₋₁₀алкіл;

A₃ представляє водень або необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл;

R₃ представляє C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₁₀ алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, або гетероцикліс₁₋₁₀алкільний фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, можуть бути необов'язково заміщеними;

R₄ і R₁₄ кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄ алкілу, арилу, арилC₁₋₄алкілу, гетероциклічного, гетероциклічногоC₁₋₄ алкільного, гетероарильного або гетероарилC₁₋₄ алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R₄ і R₁₄ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_{4'} і R_{14'} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу, або R_{4'} і R_{14'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR₉;

R₅ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкілу, C₂₋₄ алкенілу, C₂₋₄ алкінілу або NR₄R_{14'}, за винятком того, що фрагменти SR₅ представляють SNR₄R_{14'}, S(O)₂R₅ представляє SO₂H і S(O)R₅ представляє SOH;

R₉ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R₁₀ і R₂₀ незалежно обрані у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R_{10'} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R₁₁ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R₁₂ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄алкільного, галоген-заміщеного C₁₋₄алкільного, C₂₋₄алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₄ алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇циклоалкеніл C₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄алкільного, гетероциклічного, або гетероцикліс₁₋₄алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R₁₃ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеного C₁₋₄ алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄ алкінільного, C₃₋₇ циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄ алкільного, C₅₋₇ циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₄ алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄ алкільного, гетероциклічного, або гетероцикліс₁₋₄ алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_{d'} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, C₃₋₆ циклоалкільного, C₃₋₆ циклоалкілC₁₋₄ алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_{d'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR₉;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; або

його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Нові сполуки формули (I) більш докладно обговорюються й описуються нижче.

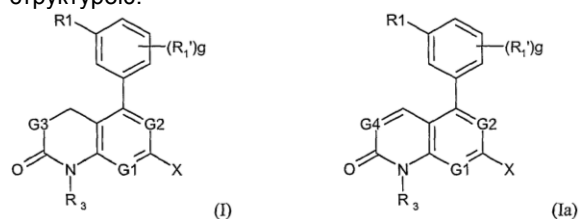
Даний винахід спрямований на нові сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII), (A), (A1), (B), (B1), (VI), (VIa), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні. Як, мабуть, легко зрозуміло, різниця між сполуками формули (I) і (Ia) полягає в ненасиченості кільцевої системи. Різниця між сполукою формули (I) і (Ia) і сполуками формули (II) і

(IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII), (A), (A1), (B), (B1), (VI), (VIa), (VIII) і (VIIIa) полягає в кільцевому заміщенні R_1 замісника в арильному (або гетероарильному фрагменті, коли G5 і/або G6 та ін. представляють азот), і в кільцевому положенні азоту(азотів) для піридинного або піримідинового фармакофора, коли це застосовно. Визначається, що нумерація кільцевого положення може мінятися внаслідок положення азоту в кільці фармакофора і/або в кільці, до якого приєднаний R_1 .

Відповідні значення R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , R_x , X і R_3 , і ін. є тими самими для обох груп у самих формулах, наприклад, у формулі (I) і (Ia), і за винятком додаткових значень G5/G6/G7/G8, застосовні тут до усіх формул. Для цілей, обговорюваних тут, усе, що застосовно до формули (I), застосовно також і до формули (Ia), якщо не зазначене інше, і для інших сполук формули (II) і (IIa), і ін., якщо не визначено інше.

Визначається, що для сполук формули (I) і (Ia), в якій G_3 і G_4 обоє представляють азот, та G_1 і G_2 обоє представляють азот, вважають, що кільцева система представляє 1,5,7-тризаміщений-3,4-дигідро-піримідо[4,5-d]піримідин-2-[1H]-он.

Сполуки формули (I) і (Ia) далі представлені структурою:



$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_e\text{R}_e'$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e'$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e'$, або
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$;

R_{2^*} представляє водень, C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкілалкільний, арильний, арил C_{1-10} алкільний, гетероарильний, гетероарил C_{1-10} алкільний, гетероциклічний або гетероцикліл C_{1-10} алкільний фрагмент,

і в яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними 1-4 замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з C_{1-10} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, галогену, $-\text{C}(\text{O})$, ціано, нітро, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклічного, гетероцикліл C_{1-10} алкілу, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_e'\text{C}_{1-4}$ алкіл $\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e'$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; або де R_{2^*} представляє фрагмент $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_i\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$;

R_3 представляє C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкільний, арильний, арил C_{1-10} алкільний, гетероарильний, гетероарил C_{1-10} алкільний, гетероциклічний або гетероцикліл C_{1-10} алкільний фрагмент, і в яких всі дані фрагменти необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з водню, галогену, нітро, C_{1-10} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклічного, гетероциклічного C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкілу; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту; і

де C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільний, арильний, арил C_{1-4} алкільний, гетероарильний і гетероарил C_{1-4} алкільний фрагменти, і R_4 і R_{14} циклізоване кільце необов'язково заміщені 1-4 рази, незалежно у ко-

жному випадку, галогеном; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-10} алкокси; C_{1-10} алкілом; галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом; SR_5 ; $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$; $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$; $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{OR}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{14}$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_d\text{R}_d$; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ алкіл; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$ арил; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{3-7} циклоалкілу; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу; незаміщеного або заміщеного арилу, або арил C_{1-4} алкілу; незаміщеного або заміщеного гетероарилу, або гетероарил C_{1-4} алкілу; незаміщеного або заміщеного гетероциклічного, або гетероциклічного C_{1-4} алкілу, і де дані арил, гетероциклічний і гетероарилвмісні фрагменти заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; $\text{S}(\text{O})_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, або CF_3 ;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або R_4 і R_{14} можуть бути циклізовані разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюючи 5-7-членне кільце, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, циклізуються, утворюючи 5-7-членне кільце, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14} , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють $\text{SNR}_4\text{R}_{14}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ представляє SO_2H і $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ представляє SOH ;

R_6 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-10} алкілу, де кожний з даних фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними;

R_7 незалежно обраний у кожному випадку з C_{1-6} алкільного, арильного, арил C_{1-6} алкільного, гетероциклічного, гетероцикліл C_{1-6} алкільного фрагмента, гетероарильного або гетероарил C_{1-6} алкільного фрагмента, де кожний з даних фрагментів може бути необов'язково заміщеним;

R_8 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню, $\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арил C_{1-4} алкілу;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

$R_{10'}$ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{15} і R_{25} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, гетероцикліл C_{1-4} алкільного, гетероарильного або гетероарил C_{1-4} алкільного фрагментів, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_{15} і R_{25} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ; і

де дані фрагменти, за винятком водню, необов'язково заміщені 1-4 замісниками, незалежно у кожному випадку, обраними з галогену; гідрокси; гідрокси заміщеного C_{1-10} алкілу; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеного C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_5$; $C(O)OR_5$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілу; $NR_4C(O)$ арилу; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{1-10} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу; галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу; арилу, арил C_{1-4} алкілу; гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу; гетероарилу, або гетероарил C_{1-4} алкілу; і де дані арил, гетероцикліл і гетероарилвмісні фрагменти можуть бути також заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_mC_{1-4}$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 ;

R_{16} і R_{26} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або R_{16} і R_{26} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене гетероциклічне 4-7-членне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

$R_{21'}$ і $R_{31'}$ незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або $R_{21'}$ і $R_{31'}$ разом з азо-

том, до якого вони приєднані, циклізуються, утворюючи 5-7-членне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкільний, арильний, арил C_{1-10} алкільний, гетероарильний, гетероарил C_{1-10} алкільний, гетероциклічний або гетероцикліл C_{1-10} алкільний фрагмент; і

які усі можуть бути необов'язково заміщеними 1-4 замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з галогену; гідрокси; гідрокси-заміщеного C_{1-10} алкілу; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеного C_{1-10} алкокси; OR_8 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$; $C(O)R_5$; $C(O)OR_5$; $C(O)NR_{15}R_{25}$; ціано; нітро; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, C_{3-7} циклоалкілу; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу; галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу; необов'язково заміщеного арилу або арилалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу і гетероарил C_{1-10} алкілу, і необов'язково заміщеного гетероциклілу і гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де дані арил, гетероарил і гетероцикліл-вмісні фрагменти можуть бути також заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; гідрокси; гідрокси-заміщеним алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_mC_{1-4}$ алкілом, аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 ;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ; і де R_d і R_d' фрагменти, що представляють C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, і R_d і R_d' циклізовані кільця заміщені від 1 до 4 разів незалежно у кожному випадку галогеном; галоген-заміщеним C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-4} алкокси; $S(O)_mR_f$; $C(O)R_f$; $C(O)OR_f$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-4}$ алкілом; $S(O)_2NR_4R_{14}C_{1-4}$ алкілом; $NR_4R_{14}S(O)_2C_{1-4}$ алкілом; або NR_4R_{14} ;

R_e і R_e' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, гетероцикліл C_{1-4} алкільного, гетероарильного або гетероарил C_{1-4} алкільного фрагментів; або R_e і R_e' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту; і

де кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути заміщені 1-4 замісниками, незалежно у кожному випадку, обраними з галогену; гідрокси; гідрокси заміщеного C_{1-10} алкілу; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеного C_{1-10} алкокси; аміно, моно і ди-заміщеного C_{1-4} алкіламіно; $S(O)_mR_f$; $C(O)R_f$; $C(O)OR_f$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_dR_d'$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілу; $NR_4C(O)$ арилу; ціано; нітро; C_{1-10} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу; галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу; арилу, арил C_{1-4} алкілу; гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4}

алкілу; гетероарилу, або гетероарил C_{1-4} алкілу; і де дані арил, гетероциклілі і гетероарил-вмісні фрагменти можуть бути необов'язково заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 ;

R_f незалежно обраний у кожному випадку з C_{1-10} алкільного, арильного, арил C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-10} алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілі C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких дані фрагменти усі можуть бути необов'язково заміщеними;

R_f незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкільного, арильного, арил C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-10} алкільного, гетероциклільного, гетероциклілі C_{1-10} алкільного фрагментів або NR_4R_{14} ; і в яких дані фрагменти, за винятком водню і NR_4R_{14} , можуть бути необов'язково заміщеними;

R_f незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілі C_{1-4} алкільного фрагментів, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1-10;

n' незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1 або 2;

s незалежно обраний у кожному випадку з цілого числа, що має значення 1, 2 або 3;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки;

Z' незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне.

Для сполук формули (I) і (Ia), і інших формул, описаних тут, підходящим чином R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$.

Відповідно до одного втілення винаходу R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$ або $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$. Згідно ще одного втілення винаходу R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$.

R_1 підходящим чином незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

Відповідно до одного втілення R_1 незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, або галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу. Згідно ще одного втілення R_1 незалежно обраний у кожному випадку з фтору, хлору, метилу або CF_3 .

Підходящим чином g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4. Відповідно до одного втілення винаходу g представляє 0, 1 або 2.

Для сполук формули (I) і (Ia), коли R_1 є заміщеним у фенільному кільці в орто положенні, а ще один R_1 фрагмент також заміщений у кільці, тоді друге заміщення переважно не знаходиться в орто положенні. Фенільне кільце є заміщеним підходящим чином у 2-положенні, і, якщо є присутнім ще один замісник у 3-положенні, R_1 фрагмент знаходиться в 5-положенні. Альтернативно R_1 фрагмент може бути в іншому орто 2-положенні, і R_1 фрагмент у 3-положенні, що буде змінювати нумерацію положень кільця.

R_d і R_d' відповідним чином кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-5} циклоалкільного, C_{3-5} циклоалкілі C_{1-4} алкільного фрагментів, або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ; і де R_d і R_d' фрагменти, що представляють C_{1-4} алкілі, C_{3-6} циклоалкілі, C_{3-6} циклоалкілі C_{1-4} алкілі, і R_d і R_d' циклізовані кільця заміщені від 1 до 4 разів незалежно у кожному випадку галогеном; галоген-заміщеним C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідроксизаміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-4} алкокси; $S(O)_mR_i$; $C(O)R_i$; $C(O)OR_i$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-4}$ алкілом; $S(O)_2NR_4R_{14}C_{1-4}$ алкілом; $NR_4R_{14}S(O)_2C_{1-4}$ алкілом; або NR_4R_{14} .

R_9 відповідним чином незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу.

Z відповідним чином незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки.

Відповідним чином v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2.

Відповідним чином v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2.

Відповідним чином R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу.

Відповідним чином R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу.

Відповідним чином R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкенілі C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілі C_{1-4} алкільного фрагментів, в яких дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними.

Відповідним чином R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил- C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил- C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл- C_{1-4} алкільного фрагмента, в яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним від 1 до 4 разів галогеном; галоген-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-4} алкокси; $S(O)_m C_{1-4}$ алкілом; - $C(O)$, $C(O)C_{1-4}$ алкілом; або $NR_{21}R_{31}$.

Відповідним чином R_{21} і R_{31} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або R_{21} і R_{31} разом з азотом, до якого вони приєднані, циклізуються, утворюючи 5-7-членне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки.

Відповідним чином R_b представляє водень, C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-10} алкільний, арильний, арил- C_{1-10} алкільний, гетероарильний, гетероарил- C_{1-10} алкільний, гетероциклільний або гетероцикліл- C_{1-10} алкільний фрагмент, що, за винятком водню, є необов'язково заміщеним,

R_b фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними один або більше разів, переважно 1-4 разів замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з галогену, такого як фтор, хлор, бром або йод; гідрокси; гідрокси-заміщеного C_{1-10} алкілу; C_{1-10} алкокси, такого як метокси або етокси; галоген-заміщеного C_{1-10} алкокси; OR_8 , такого як метокси, етокси або фенокси; SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, такого як метилтіо, метилсульфініл або метилсульфоніл; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; ціано; нітро; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, C_{1-10} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу або C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-10} алкільної групи, такої як циклопропіл, або циклопропілметил, або циклопропілетил та ін.; галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу, такого як CF_2CF_2H , CH_2CF_3 , або CF_3 ; необов'язково заміщеного арилу, такого як феніл, або необов'язково заміщеного арил- C_{1-10} алкілу, такого як бензил або фенотил; необов'язково заміщеного гетероциклілу або гетероцикліл C_{1-10} алкілу, або необов'язково заміщеного гетероарилу або гетероарил C_{1-10} алкілу, і де дані арил, гетероарил і гетероцикліл-вмісні фрагменти можуть бути також заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом, аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 .

Фрагмент $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$ утворює циклічне кільце, таке як діоксаланове кільце.

Z' відповідним чином незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки.

Відповідним чином s незалежно обраний у кожному випадку з цілого числа, що має значення 1, 2 або 3.

R_5 відповідним чином незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14} , за винятком того, що

фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH .

R_4 і R_{14} відповідним чином кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або R_4 і R_{14} можуть циклізуватися разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюючи 5-7-членне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 . Відповідним чином, коли R_4 і R_{14} циклізуються, утворюючи необов'язково заміщене кільце, такі кільця включають, але не обмежуються ними, пірролідін, піперидин, піперазин, морфолін і тіоморфолін (що включає сірку, яка окисляється).

R_4 і R_{14} відповідним чином кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4 і R_{14} можуть циклізуватися разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюючи необов'язково заміщене 5-7-членне кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 . Відповідним чином, коли R_4 і R_{14} циклізуються, утворюючи необов'язково заміщене кільце, такі кільця включають, але не обмежуються ними, пірролідін, піперидин, піперазин, морфолін і тіоморфолін (що включає сірку, яка окисляється).

R_f відповідним чином незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкільного, арильного, арил- C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил- C_{1-10} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл- C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними.

R_j незалежно обраний у кожному випадку з C_{1-10} алкільного, арильного, арил- C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил- C_{1-10} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів, де дані фрагменти можуть бути необов'язково заміщеними.

Відповідним чином, коли R_b представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, даний фрагмент включає, але не обмежується ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-бутил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, гептил, 2-метилпропіл; галогензаміщений алкіл, такий як 2,2,2-трифторетил, трифторметил, 2-фторетил; ціанозаміщений алкіл, такий як ціанометил, ціаноетил; алкокси-, тіо- або гідрокси-заміщений алкіл, такий як 2-метокси-етил, 2-гідроксипропіл або сериол, або етилтіоетил.

Відповідно до альтернативного втілення, коли R_b є необов'язково заміщеним, C_{1-10} алкільний фрагмент представляє метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, т-бутил, н-бутил або 2,2-диметилпропілну або 2-гідроксипропілну групу.

Відповідним чином, коли R_b представляє необов'язково заміщений гетероарил або гетероарилалкіл, гетероарилвмісний фрагмент включає, але не обмежується ними, фурил, піраніл, тієніл, пірролідін, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, оксатіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл і урацил, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, азаіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, хіноліл, ізохіноліл,

хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, циннолініл, пуриніл і фталазиніл.

Відповідно до одного втілення, коли R_b є не обов'язково заміщеним гетероарилом, він представляє 1,3-тіазол-2-іл або 5-метил-1,3-тіазол-2-іл, ізохінолін, тіофен, також 3-тіофен, індол-5-іл, піридиніл, також піридиніл-3-іл або піридин-4-іл, індазоліл, бензотіазоліл, 2-метил-1,3-бензотіазол-5-іл, 1H-імідазол-4-іл або 1H-імідазол-4-ілетил. На додаток до сказаного, гетероарильне кільце представляє не обов'язково заміщене тіазолільне, піридинільне або тіофенове кільце. Переважно R_b представляє не обов'язково заміщений 1,3-тіазол-2-іл.

Відповідним чином, коли R_b представляє не обов'язково заміщений гетероцикліал або гетероцикліалалкіл, що гетероцикліал-вмісний фрагмент включає, але не обмежується ними, тетрагідропірол, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента), азепін, діазепін, азиридиніл, пірролініл, пірролідиніл, 2-оксо-1-пірролідиніл, 3-оксо-1-пірролідиніл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, імідазолініл, імідазолідиніл, індолініл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфоліно або тіоморфоліно (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента). Відповідно до одного втілення гетероциклільною або гетероцикліал-алкільною групою є піразол-3-іл, 4-морфоліно, незаміщені або заміщені 2-фураніл або 2-фуранілметил, 2-тієніл або 2-тієнілметил, тетрагідро-2H-піран-4-іл або тетрагідро-2H-піран-4-ілметил, тетрагідро-2-фураніл або тетрагідро-2-фуранілметил.

Відповідним чином, коли R_b представляє не обов'язково заміщений арильний або арилалкільний фрагмент, арил-вмісний фрагмент є незаміщеним або заміщеним незалежно у кожному випадку один або більше разів галогеном, алкілом, ціано, OR_8 , SR_5 , $S(O)_2R_5$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом, або не обов'язково заміщеним арилом.

Відповідно до одного втілення R_b представляє феніл або нафтилен, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 6-метилфеніл, 2-метилфеніл, 3-амінофеніл, 3,4-диметилфеніл, 4-метил-3-фторфеніл, 4-трифторфеніл, 4-етоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 4-тіометилфеніл, 4-ацетилфеніл, 4-диметиламінофеніл, бензил, фенетил, фенілпропіл, 2,3-дифтор-бензил, 3,5-дифтор-бензил, біфеніл, 4'-фторбіфеніл, 4-сульфонаміно-2-метилфеніл або 3-фенілоксифеніл, 4-фенілоксифеніл, 4-(1-піперидинілсульфоніл)-феніл або 3-(амінокарбоніл)феніл.

Згідно ще одного втілення R_b представляє феніл, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 4-метил-3-фторфеніл, 4-трифторфеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-етоксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 4-тіометилфеніл, 4-ацетилфеніл, 4-

диметиламінофеніл, біфеніл, 4'-фторбіфеніл, 4-сульфонаміно-2-метилфеніл, 3-фенілоксифеніл, бензил або фенетил. На додаток до сказаного R_b представляє 4-фторфеніл.

Відповідним чином, коли групою R_b є не обов'язково заміщений циклоалкільний або циклоалкіл-алкільний фрагмент, даний фрагмент представляє циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропілметил, або циклопентилметил. Згідно ще одного втілення R_b представляє циклопропілну або циклопропілметильну групу.

Згідно ще одного втілення R_b представляє C_{1-10} алкіл, гетероарил або арил, усі не обов'язково заміщені.

Згідно ще одного втілення R_b представляє водень або не обов'язково заміщений алкіл.

Відповідно до одного втілення винаходу R_b представляє алкіл, такий як пропіл або ізопропіл; гетероарил, такий як тіазоліл; арил, такий як феніл, або 4-F феніл; арилалкіл або циклоалкілалкільний фрагмент, усі не обов'язково заміщені. Згідно ще одного втілення R_b представляє алкіл, гетероарил або арил, усі не обов'язково заміщені.

Відповідним чином m незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1 або 2.

Для кожної з перемінних, що представляють цілі числа, коли це відповідає, наприклад, p , n' , m , q' , s , t , або v' , та ін. у кожному випадку вони обрані незалежно.

Відповідним чином R_8 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліал C_{1-4} алкільного фрагмента, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути не обов'язково заміщеними у кожному випадку від 1 до 4 разів галогеном; галоген-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкілом; C_{3-5} циклоалкілом, C_{3-5} циклоалкіл C_{1-4} алкілом, галоген-заміщеним C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-4} алкокси; $S(O)_m C_{1-4}$ алкілом; $-C(O)$, $C(O)C_{1-4}$ алкілом; $NR_{21}R_{31}$; або арилом або арил C_{1-4} алкілом, і де дані арил-вмісні фрагменти можуть бути також заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном, гідрокси, гідроксизаміщеним алкілом, C_{1-4} алкокси, $S(O)_m C_{1-4}$ алкілом, аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 .

R_{15} і R_{25} відповідним чином кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного або гетероарил C_{1-4} алкільного фрагментів, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути не обов'язково заміщеними; або R_{15} і R_{25} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що не обов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ; і де дані фрагменти не обов'язково заміщені незалежно

у кожному випадку 1-4 замісниками, обраними з галогену; гідрокси; гідрокси заміщеного C_{1-10} алкілу; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеного C_{1-10} алкокси; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілу; $NR_4C(O)$ арилу; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{1-10} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу; галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу; арилу, арил C_{1-4} алкілу; гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де дані арил, гетероцикліл і гетероарил-вмісні фрагменти можуть бути також заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 .

R_4 і R_{14} відповідним чином кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкілу; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту.

R_4 і R_{14} фрагменти, за винятком водню, що представляють C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільний, арильний, арил C_{1-4} алкільний, гетероарильний і гетероарил C_{1-4} алкільний фрагменти, гетероциклільний або гетероцикліл C_{1-4} алкільний фрагменти, і R_4 і R_{14} циклізоване кільце необов'язково заміщені один або більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно у кожному випадку, галогеном; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-10} алкокси; C_{1-10} алкілом; галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_dR_d$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом; $NR_4C(O)$ арилом; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкілом, заміщеним один або більше разів необов'язково заміщеним арилом; незаміщеним або заміщеним арилом, або арил C_{1-4} алкілом; незаміщеним або заміщеним гетероарилом, або гетероарил C_{1-4} алкілом; незаміщеним або заміщеним гетероциклілом, або гетероцикліл C_{1-4} алкілом, і де дані арил, гетероцикліл і гетероарил-вмісні фрагменти заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, або CF_3 .

Відповідним чином, коли R_4 і R_{14} разом з азотом циклізуються, утворюючи необов'язково заміщене кільце, таке як описано вище, такі кільця включають, але не обмежуються ними, пірролідін, піперидин, піперазин, діазепін, морфолін і тіоморфолін (включаючи сірку, що окисляється).

Відповідним чином R_6 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу або гетероа-

рил C_{1-10} алкілу, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними незалежно у кожному випадку один або більше разів, переважно від 1 до 2 разів, галогеном; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; $C(O)$; NR_4R_{14} ; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом; незаміщеним або заміщеним арилом або арил C_{1-4} алкілом; незаміщеним або заміщеним гетероарилом або гетероарил C_{1-4} алкілом; незаміщеним або заміщеним гетероциклілом або гетероцикліл C_{1-4} алкілом, і де дані арил, гетероцикліл або гетероарил-вмісні фрагменти заміщені незалежно у кожному випадку один або два рази галогеном, гідрокси, гідрокси-заміщеним алкілом, C_{1-10} алкокси, $S(O)_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 .

Відповідним чином R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню, $C(Z)R_6$, необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного арил C_{1-4} алкілу. Дані алкільний, арильний і арилалкільний фрагменти можуть бути необов'язково заміщеними 1 або 2 рази незалежно у кожному випадку галогеном; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; $-C(O)$; NR_4R_{14} ; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом; арилом або арил C_{1-4} алкілом, де дані арил-вмісні фрагменти можуть бути також заміщені один або два рази незалежно у кожному випадку галогеном, гідрокси, гідрокси-заміщеним алкілом, C_{1-10} алкокси, $S(O)_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 .

R_3 переважно представляє C_{1-10} алкільний, C_{3-7} циклоалкільний, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкільний, арильний, арил C_{1-10} алкільний, гетероарильний, гетероарил C_{1-10} алкільний, гетероциклільний або гетероцикліл C_{1-10} алкільний фрагменти, що можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, переважно 1-4 замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з водню, галогену, нітро, C_{1-10} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_{16}R_{26}$, або $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

Відповідно до одного з втілень R_3 фрагменти необов'язково заміщені 1-4 замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з галогеном, нітро, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-6} циклоалкенілу, C_5 -

6циклоалкенілC₁₋₄алкілу, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆,
(CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇,
(CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₂₆,
(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆,
(CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆,
(CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)R₆, або (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₆R₂₆.

Відповідно до одного з втілень R₃ фрагменти не обов'язково заміщені одним або більше, підходящим чином 1-4, замісниками, незалежно у кожному випадку, не обов'язково заміщений R₃ замісник незалежно обраний з галогену, C₁₋₁₀ алкілу, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, або галоген-заміщеного C₁₋₁₀алкілу.

Згідно ще одного втілення не обов'язкові замісники незалежно обрані з галогену, C₁₋₁₀ алкілу, гідрокси, C₁₋₁₀ алкокси, ціано, нітро, аміно, або галоген-заміщеного C₁₋₁₀ алкілу. Згідно ще одного втілення R₃ замісники незалежно обрані з галогену, такого як фтор, хлор, бром або йод, або C₁₋₁₀ алкілу, такого як метил.

Згідно ще одного з втілень R₃ фрагменти представляють не обов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, не обов'язково заміщений C₃₋₇ циклоалкіл, не обов'язково заміщений C₃₋₇циклоалкілалкіл, або не обов'язково заміщений арил. Згідно ще одного втілення R₃ фрагмент представляє не обов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, або не обов'язково заміщений арил. Згідно ще одного втілення R₃ представляє не обов'язково заміщений феніл. На додаток до даного втілення R₃ представляє фенільне кільце, заміщене один або більше разів незалежно у кожному випадку фтором, хлором, гідрокси, метокси, аміно, метилом або трифторметилом. Переважно R₃ представляє 2,6-дифторфеніл.

Переважно відповідно до одного втілення, коли R₃ представляє арильний фрагмент, він представляє не обов'язково заміщене фенільне кільце. Феніл не обов'язково заміщений один або більше разів незалежно у кожному випадку, переважно 1-4 рази, галогеном, C₁₋₄ алкілом, або галоген-заміщеним C₁₋₄ алкілом. Фенільне кільце може бути заміщеним у 2, 4 або 6-положенні, або ди-заміщеним у 2,4-положенні або 2,6-положенні, такими замісниками, як 2-фтор, 4-фтор, 2,4-дифтор, 2,6-дифтор, або 2-метил-4-фтор; або три-заміщеним у 2,4,6-положенні, таким як 2,4,6-трифтор.

Переважно R₇ незалежно обраний у кожному випадку з C₁₋₆ алкільного, арильного, арилC₁₋₆алкільного, гетероциклічного, гетероцикліC₁₋₆алкільного, гетероарильного або гетероарилC₁₋₆алкільного фрагмента; де кожний з даних фрагментів може бути не обов'язково заміщеним один або два рази незалежно у кожному випадку галогеном; гідрокси; гідрокси заміщеним C₁₋₁₀ алкілом; C₁₋₁₀ алкокси; галоген-заміщеним C₁₋₁₀ алкокси; S(O)_mалкілом; C(O); NR₄R₁₄; C₁₋₁₀ алкілом; C₃₋₇циклоалкілом; C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀ алкілом; галоген-заміщеним C₁₋₁₀ алкілом; арилом або арилC₁₋₄алкілом, де дані арил вмісні фрагменти можуть бути також заміщені один або два рази незалежно у кожному випадку від одного до двох разів галогеном, гідрокси, гідрокси-заміщеним алкілом, C₁₋₁₀ алкокси, S(O)_mалкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C₁₋₄ алкіламіно, C₁₋₄ алкілом, або CF₃.

Переважно R₁₆ і R₂₆ кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу, або R₁₆ і R₂₆ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене гетероциклічне 4-7-членне кільце, яке не обов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR₉.

Переважно n представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10.

Переважно X представляє R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₁)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₁)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂)(R₂'), або N(R₁₀)R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q.

Відповідно до одного втілення винаходу X представляє N(R₁₀)R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q.

Відповідно X₁ представляє N(R₁₁), O, S(O)_m, або CR₁₀R₂₀. Відповідно до одного втілення X₁ представляє N(R₁₁), або O.

Підходящим чином R_h обраний з не обов'язково заміщеного C₁₋₁₀ алкілу, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀)CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀)C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR₁₀)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, або CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-.

R_q і R_q' підходящим чином незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₁₀ алкілу, C₅₋₇ циклоалкенілу, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₁₀ алкілу, арилу, арилC₁₋₁₀алкілу, гетероарилу, гетероарилC₁₋₁₀алкілу, гетероциклілу або гетероцикліC₁₋₁₀алкільного фрагмента, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є не обов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне не обов'язково заміщене гетероциклічне кільце, що може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки.

R₁₁ підходящим чином незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу.

Відповідним чином R₂ незалежно обраний у кожному випадку з водню, не обов'язково заміщеного C₁₋₁₀ алкілу, не обов'язково заміщеного C₃₋₇ циклоалкілу, не обов'язково заміщеного C₃₋₇ циклоалкілалкілу, не обов'язково заміщеного арилу, не обов'язково заміщеного арилC₁₋₁₀алкілу, не обов'язково заміщеного гетероарилу, не обов'язково заміщеного гетероарилC₁₋₁₀алкілу, не обов'язково заміщеного гетероциклічного, не обов'язково заміщеного гетероцикліC₁₋₁₀алкільного фрагмента; або R₂ представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), або (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃).

Відповідним чином q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6.

R₂ фрагменти, за винятком водню, можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше, переважно 1-4 рази замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з C₁₋₁₀ алкілу, галоген-заміщеного C₁₋₁₀ алкілу, C₂₋₁₀ алкенілу, C₂₋₁₀ алкінілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкілу, C₅₋₇циклоалкенілу, C₅₋₇циклоалкенілC₁₋₁₀алкілу, галогену, -C(O), ціано, нітро, арилу, арилC₁₋₁₀алкілу, гетероциклілу, гетероцикліC₁₋₁₀алкілу, гетероарилу, гетероарилC₁₋₁₀алкілу, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e'C₁₋₄алкілNR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nCN,

$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_e\text{R}_{e'}$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, або
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$.

Відповідним чином R_e і $\text{R}_{e'}$ кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, гетероцикліл C_{1-4} алкільного, гетероарильного або гетероарил C_{1-4} алкільного фрагментів, що можуть бути необов'язково заміщеними; або R_e і $\text{R}_{e'}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що необов'язково містять додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту; і де кожний з даних фрагментів, включаючи циклізоване кільце і за винятком водню, можуть бути заміщені 1-4 рази незалежно у кожному випадку галогеном; гідрокси; гідрокси заміщеним C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; галоген-заміщеним C_{1-10} алкокси; C_{1-10} алкілом; галоген-заміщеним C_{1-4} алкілом; $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_f$; $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{OR}_j$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_d\text{R}_{d'}$; $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{14}$; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ алкілом; $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$ арилом; ціано; нітро; NR_4R_{14} ; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом; арилом, арил C_{1-4} алкілом; гетероциклілом, гетероцикліл C_{1-4} алкілом; гетероарилом, або гетеро C_{1-4} алкілом; і де дані арил, гетероцикліл і гетероарил-вмісні фрагменти можуть бути необов'язково заміщені від одного до двох разів незалежно у кожному випадку галогеном; C_{1-4} алкілом; гідрокси; гідрокси-заміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $\text{S}(\text{O})_m$ алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C_{1-4} алкіламіно, C_{1-4} алкілом, або CF_3 .

Відповідним чином R_f незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкільного, арильного, арил C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-10} алкільного, гетероциклільного, гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів або NR_4R_{14} ; і в яких дані фрагменти, за винятком водню і NR_4R_{14} , можуть бути необов'язково заміщеними.

Коли X представляє R_2 , і R_2 представляє необов'язково заміщений гетероцикліл або гетероциклілалкіл, гетероцикліл-вмісний фрагмент вибирається підходящим чином з тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента), азиридинілу, пірролінілу, пірролідінілу, 2-оксо-1-пірролідінілу, 3-оксо-1-пірролідінілу, 1,3-бензодіоксол-5-ілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфоліно або тіоморфоліно (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента).

Відповідно до одного втілення, R_2 представляє необов'язково заміщене піперидинільне або піперазинільне кільце.

Відповідно до одного втілення, коли R_2 представляє необов'язково заміщене гетероциклічне або гетероциклілалкільне кільце, дане кільце не-

обов'язково заміщене один або більше разів незалежно необов'язково заміщеним гетероциклілом, гетероциклічним алкілом, арилом, арилалкілом, алкілом, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$. Друге гетероциклічне кільце підходящим чином вибирається з необов'язково заміщеного тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента), азиридинілу, пірролінілу, пірролідінілу, 2-оксо-1-пірролідінілу, 3-оксо-1-пірролідінілу, 1,3-бензодіоксол-5-ілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, діазепіну, морфоліно або тіоморфоліно (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента). Підходящим чином, друге гетероциклічне кільце вибирається з морфоліно, піперидину або пірролідінілу.

Відповідно до одного втілення R_2 представляє 4-аміно-1-піперидиніл, 1,1-диметилетил)окси]-карбоніл)аміно)-1-піперидиніл, 4-метил-1-піперазиніл, 4-етил-1-піперазиніл, 4-пропіл-1-піперазиніл, 4-бутил-1-піперазиніл, 4-(метиламіно)-1-піперидиніл, 1,1-диметилетил-4-піперидиніл)метилкарбамат, 4-феніл-1-піперазиніл, 1,4'-біпіперидин-1'-іл, 4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл, 4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл, 4-(4-морфолініл)-1-піперидиніл, 4-(дифенілметил)-1-піперазиніл або 4-метилгексагідро-1Н-1,4-діазепін-1-іл.

R_2 підходящим чином незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкілалкільного, арильного, арил C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-10} алкільного, гетероциклільного або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагмента, де кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним 1-4 рази незалежно у кожному випадку C_{1-10} алкілом, галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом, C_{2-10} алкенілом, C_{2-10} алкінілом, C_{3-7} циклоалкілом, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом, C_{5-7} циклоалкенілом, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілом, галогеном, - $\text{C}(\text{O})$, ціано, нітро, арилом, арил C_{1-10} алкіл, гетероарилом, гетероарил C_{1-10} алкілом, гетероциклілом, гетероцикліл C_{1-10} алкілом, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}\text{C}_{1-4}$ алкіл $\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10'}))\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$.

Відповідно до одного втілення, коли X представляє $(\text{CH}_2)_n(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$, один з R_2' , або R_2'' представляє водень або метил.

Відповідно до одного втілення, коли R_2 представляє необов'язково заміщений гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл, що гетероцикліл-вмісний фрагмент заміщений незалежно один або більше разів C_{1-10} алкілом, арилом, гетероциклілом, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$. Більш конкретно, метилом,

етилом, NHC(O)O-CCH_3 , $\text{N(CH}_3\text{)C(O)O-CCH}_3$, аміно, метиламіно, диметиламіно, фенілом, піперидином, пірролідіном, 1-етилпропілом, 4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-ілом, 1,4'-біпіперидин-1'-ілом, морфоліно.

Відповідно до одного втілення, коли X представляє $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}_2\text{)}(\text{R}_2'')$, R_2' представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, циклоалкіл, гетероциклі, гетероциклі C_{1-10} алкіл, гетероарилалкіл. Відповідним чином, коли R_2' представляє необов'язково заміщений циклоалкіл, він є циклогексильним кільцем. Відповідно до одного втілення циклогексильне кільце необов'язково заміщене один або більше разів групою $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$.

Відповідним чином, коли R_2' представляє необов'язково заміщений гетероциклі або гетероциклі C_{1-10} алкіл, кільце вибирається з тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента), азиридинілу, пірролінілу, пірролідінілу, 2-оксо-1-пірролідінілу, 3-оксо-1-пірролідінілу, 1,3-бенздіоксол-5-іла, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, діазепіну, гексагідро-1-Н-азепіну, морфоліно або тіоморфоліно (включаючи окислені варіанти сірчаного фрагмента). Переважно, кільце представляє піперидинове, піперазинове, пірролідінільне, 2-оксо-1-пірролідінільне, морфолінове, гексагідро-1-Н-азепінове кільце. Відповідно до одного втілення кільця є заміщеними один або більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно C_{1-10} алкілом, арилом, арилалкілом, групою $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$ або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)OR}_7$.

Відповідно до одного втілення $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}_2\text{)}(\text{R}_2'')$ представляє 1-(фенілметил)-4-піперидинамін, 2-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]етиламін, 2-(1-піперидиніл)етиламін, 2-(1-метил-2-пірролідиніл)етиламін, 1-[(фенілметил)-3-пірролідиніл]амін, 3-[(1-пірролідиніл)пропіл]амін, 3-[(гексагідро-1-Н-азепін-1-іл)пропіл]амін, (1-метил-4-піперидиніл)амін, 3-[(4-морфолініл)пропіл]амін, 3-[(2-оксо-1-пірролідиніл)пропіл]амін, 2-[(4-морфолініл)етил]амін, 2-[(1-пірролідиніл)етил]амін або [(1-етил-2-пірролідиніл)метил]аміно.

Відповідно до одного втілення, коли X представляє $(\text{CH}_2)_n(\text{R}_2)(\text{R}_2'')$, і R_2' є необов'язково заміщеним C_{1-10} алкілом, алкіл заміщений один або більше разів незалежно групою $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$ або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}\text{C}_{1-4}$ алкіл $\text{NR}_e\text{R}_{e'}$. В одному втіленні R_e і $\text{R}_{e'}$ представляють незалежно необов'язково заміщений C_{1-4} алкіл, такий як метил, етил, ізопропіл, н-бутил або трет-бутил. Переважно, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}_2\text{)}(\text{R}_2'')$ представляє 3-(диметиламіно)пропіл(метил)амін, 3-(діетиламіно)пропіламін, пропіламін, (2,2-диметилпропіл)амін, (2-гідроксипропіл)аміно, 2-(диметиламіно)етиламін, 2-(диметиламіно)етил(метил)амін, 3-(диметиламіно)пропіламін, 2-(діетиламіно)етил(метил)амін, 3-(діетиламіно)пропіламін, 2-(метиламіно)етиламін, [(1-метилетил)аміно]етиламін, 3-(діетиламіно)пропіламін, 3-

(дибутиламіно)пропіламін, 3-[(1-метилетил)аміно]пропіламін, 3-(1,1-диметилетил)амінопропіламін, 3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіламін, 4-(діетиламіно)-1-метилбутиламін або 3-[(3-диметиламіно)пропіл(метил)аміно]пропіл(метил)амін.

R_2' підходящим чином обраний з водню, C_{1-10} алкільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкілалкільного, арильного, арил C_{1-10} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-10} алкільного, гетероцикліального або гетероциклі C_{1-10} алкільного фрагментів, де дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними 1-4 замісниками, незалежно обраними у кожному випадку з C_{1-10} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-10} алкілу, C_{2-10} алкенілу, C_{2-10} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкені C_{1-10} алкілу, галогену, $-\text{C(O)}$, ціано, нітро, арилу, арил C_{1-10} алкіл, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу, гетероциклі C_{1-10} алкілу, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S(O)}_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{S(O)}_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}\text{C}_{1-4}$ алкіл $\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S(O)}_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(Z)R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC(Z)R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(Z)OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(Z)NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(=N(R}_{10'}))\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(=NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC(Z)NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)NR}_e\text{R}_{e'}$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)OR}_7$; або де R_2' представляє фрагмент $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_t\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C(A}_1\text{)}(\text{A}_2\text{)}(\text{A}_3\text{)}$.

Підходящим чином t представляє 0 або ціле число, що має значення 2-6.

Підходящим чином q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10.

A_1 підходящим чином представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероциклі, гетероциклі C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл.

A_2 підходящим чином представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероциклі, гетероциклі C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 підходящим чином представляє водень або представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл.

A_1 , A_2 і A_3 C_{1-10} алкільні фрагменти можуть бути необов'язково заміщеними один або більше разів незалежно у кожному випадку, переважно 1-4 рази, галогеном, таким як хлор, фтор, бром або йод; галоген-заміщеним C_{1-10} алкілом, таким як CF_3 або CHF_2CF_3 ; C_{2-10} алкенілом, C_{2-10} алкінілом, C_{3-7} циклоалкілом, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом, C_{5-7} циклоалкенілом, C_{5-7} циклоалкені C_{1-10} алкілом, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S(O)}_m\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{S(O)}_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S(O)}_2\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(Z)R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC(Z)R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(Z)OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C(Z)NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(=N(R}_{10'}))\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC(Z)NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)NR}_4\text{R}_{14}$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N(R}_{10'})\text{C(Z)OR}_7$.

Згідно ще одного втілення винаходу X представляє R_2 , i R_2 представляє $(CR_{10}R_{20})_q X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$. У додатковому втіленні q' представляє 0.

Згідно ще одного втілення винаходу R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_q X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, q' представляє 0, X_1 представляє азот, q представляє 0 або 1, A_1 представляє необов'язково заміщений гетероцикліл або гетероцикліалкіл, A_2 представляє необов'язково заміщений арил. Більш конкретно R_2 представляє 2-феніл-2-(1-пірролідиніл)етил]аміно або 1-феніл-2-(1-пірролідиніл)етил]аміно.

В одному втіленні винаходу один або більше з A_1 , A_2 і A_3 фрагментів заміщені групою $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$. У ще одному втіленні винаходу R_6 замісник у $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$ представляє водень.

У ще одному втіленні винаходу X представляє R_2 і R_2 представляє $(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, такий як $CH(CH_2OH)_2$ або $C(CH_3)(CH_2OH)_2$; або R_2 представляє $(CR_{10}R_{20})_q X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$ і q' представляє 0, а фрагментом є $X_1(CR_{10}R_{20})_q CH(CH_2OH)_2$ або $X_1(CR_{10}R_{20})_q C(CH_3)(CH_2OH)_2$; у ще одному втіленні X_1 представляє кисень або азот.

У ще одному втіленні даного винаходу X представляє R_2 , OR_2 , $(CH_2)_n R_4 R_{14}$, або $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$.

У ще одному втіленні X представляє $S(O)_m R_2$, $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, або $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$.

У ще одному втіленні X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, або $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$.

У ще одному втіленні X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$.

У ще одному втіленні X представляє $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$.

У ще одному втіленні даного винаходу X представляє R_2 , OR_2 , $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, або $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$.

Коли X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, і R_4 і R_{14} представляють C_{1-10} алкіл, арил, арил- C_{1-4} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл- C_{1-4} алкіл, гетероарил або гетероарил- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіл є заміщеним відповідним чином один або більше разів незалежно у кожному випадку групою $NR_4 R_{14}$; галогеном, гідрокси, алкокси, $C(O)NR_4 R_{14}$; або $NR_4 C(O)C_{1-10}$ алкілом. Переважно C_{1-4} алкіл заміщений групою $NR_4 R_{14}$.

В одному втіленні, принаймні, один з R_4 і R_{14} може бути воднем, коли R_4 і R_{14} не є циклізованими. В ще одному втіленні ні R_4 , ні R_{14} не є воднем.

В одному втіленні, коли X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, один з R_4 і R_{14} представляє водень, а інший представляє необов'язково заміщений гетероарил- C_{1-4} алкіл. Підходящим чином необов'язково заміщений гетероарилалкіл представляє імідазоліалкіл, такий як 1H-імідазол-2-ілметильну групу.

У ще одному втіленні, коли X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, і один з R_4 і R_{14} представляє гетероарил- C_{1-4} алкільний фрагмент, гетероарильне кільце вибирається з необов'язково заміщеного тієнілу, пірролілу, оксазолілу, тiazолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, бензоксазо-

лілу, бензімідазолілу і бензотіазолілу. Гетероарил- C_{1-4} алкіл підходящим чином вибирається з необов'язково заміщеного пірролілу, оксазолілу, тiazолілу, ізоксазолілу, імідазолілу, бензоксазолілу, бензімідазолілу і бензотіазолілу.

У ще одному втіленні, коли X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, і один з R_4 і R_{14} представляє гетероцикліл- C_{1-4} алкільний фрагмент, тоді гетероциклічне кільце вибирається з необов'язково заміщеного тетрагідропірролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, пірролінілу, пірролідінілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу і морфоліно. Гетероцикліл- C_{1-4} алкільний фрагмент підходящим чином вибирається з необов'язково заміщеного пірролінілу, пірролідінілу, піперидинілу, піперазинілу і морфоліно.

У ще одному втіленні, коли X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, і R_4 і R_{14} разом з азотом циклізуються з утворенням необов'язково заміщеного кільця, такого як описано вище, такі кільця включають, але не обмежуються ними, пірролідін, піперидін, піперазин, діазепін і морфолін.

В одному втіленні, коли X представляє $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, R_4 і R_{14} замісники циклізуються з утворенням гетероциклічного 5- або 6-членного кільця, що є необов'язково заміщеним, як визначено тут. Коли R_4 і R_{14} замісники циклізуються з утворенням 4-7-членного кільця, необов'язкові замісники підходящим чином вибираються з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10})C(Z)OR_7$, $NR_4 R_{14}$ або C_{1-10} алкілу, заміщеного один або більше разів необов'язково заміщеним арилом. Такі замісники включають більш конкретно феніл, пірролідиніл, морфоліно, піперазиніл, 4-метил-1-піперазиніл, піперидиніл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл, 5-хлор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл, дифенілметил, метил, етил, пропіл, бутіл, аміно, метиламіно і диметиламіно.

В одному втіленні X замісник представляє 1,4'-біпіперин-1-ільне кільце, що може бути необов'язково заміщеним, таким як 4-метил-1,4'-біпіперин-1-іл; 4-піперидиніламіно, 4-аміно-1-піперидиніл, 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніламіно, 4-метил-1-піперазиніл, (4-морфолініл)-1-піперидиніл, (4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл, 4-етил-1-піперазиніл, (2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл, 5-хлор-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл, 4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл, 4-(дифенілметил)-1-піперазиніл, 4-метилгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл, 4-пропіл-1-піперазиніл або 4-бутіл-1-піперазиніл. У додатковому втіленні X замісник представляє необов'язково заміщене 1,4'-біпіперин-1-ільне кільце, 4-аміно-1-піперидиніл або 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніламіно.

У ще одному втіленні, коли X представляє $(CH_2)_n N(R_2)(R_2)$, і R_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкільний фрагмент, алкіл заміщений групою $(CR_{10}R_{20})_n NR_e R_e$, і R_e і R_e представляють водень, або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл. X фрагмент підходящим чином представляє

f представляє 0 або ціле число 1, 2, або 3;

$d + e$ представляє 2, 3, 4, 5 або 6;

$d' + e'' = d$

$e' + e'' = m$

R_7 , R_{77} і $R_{77''}$ підходящим чином кожен незалежно обраний з водню, C_{1-6} алкіл-групи, C_{2-6} алкеніл-групи, C_{4-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкіл-групи, $N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкіл)- C_{1-4} алкіл- $N(C_{0-4}$ алкіл)-групи, $-N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкіл)-групи, C_{1-3} алкіл- $CO-C_{0-4}$ алкіл-групи, C_{0-6} алкіл- $O-C(O)-C_{0-4}$ алкіл-групи, C_{0-6} алкіл- $C(O)-O-C_{0-4}$ алкіл-групи, $N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкіл)-(C_{0-4} алкіл) $C(O)(C_{0-4}$ алкіл)-групи, феніл- C_{0-4} алкіл-групи, піридил- C_{0-4} алкіл-групи, піримідиніл- C_{0-4} алкіл-групи, піразиніл- C_{0-4} алкіл-групи, тіофеніл- C_{0-4} алкіл-групи, піразоліл- C_{0-4} алкіл-групи, імідазоліл- C_{0-4} алкіл-групи, триазоліл- C_{0-4} алкіл-групи, азе-тидиніл- C_{0-4} алкіл-групи, пірролідиніл- C_{0-4} алкіл-групи, ізохінолініл- C_{0-4} алкіл-групи, інданіл- C_{0-4} алкіл-групи, бензотіазоліл- C_{0-4} алкіл-групи, кожна з груп необов'язково заміщена 1-6 замісниками, причому, кожен замісник незалежно представляє -

ОН, $-N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкіл), C_{1-4} алкіл, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} алкіл- $CO-C_{0-4}$ алкіл-, пірролідиніл- C_{0-4} алкіл- або галоген; або R_7 разом зі зв'язком від водню відсутнього кільця представляє $=O$.

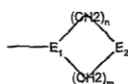
V представляє підходящим чином $-C_{1-6}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $O-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $NH-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $NH-C_{3-7}$ циклоалкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $N(C_{0-3}$ алкіл)- $C(O)-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $NH-SO_2-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $S-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- SO_2-C_{0-3} алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $PH-C_{0-3}$ алкіл-, C_{0-3} алкіл- $C(O)-C_{0-3}$ алкіл, або прямиий зв'язок.

Підходящим чином, E_1 представляє CH , N або CR_{66} ; або V і E_1 разом утворюють подвійний зв'язок, тобто $-CH=C$.

Підходящим чином, E_2 представляє CH_2 , CHR_{77} , $C(OH)R_{77}NH$, NR_{77} , O , S , $-S(O)-$, або $-S(O)_2-$.

Підходящим чином R_{66} незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{0-4} алкілу, $-C(O)-O(C_{0-4}$ алкілу), або $-C(O)-N(C_{0-4}$ алкіл)-(C_{0-4} алкілу).

У ще одному втіленні даного винаходу $He-Ar$ Цикл представляє:

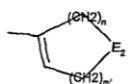


n = від 1 до 4

m = від 0 до 4

$n+m$ = від 2 до 6

E_1 = CH , CR_6 , N або $V-E_1$ може представляти подвійний зв'язок ($C=C$); або

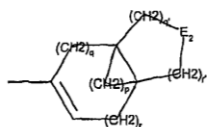


n = від 1 до 4

m' = від 0 до 3

$n+m'$ = від 1 до 5;

або



p = від 0 до 3

q = від 0 до 4

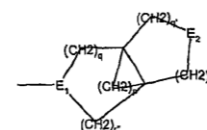
q' = від 0 до 4

r = від 0 до 4

r' = від 0 до 4

$q+q'+r+r'$ = від 2 до 6;

або



p = від 0 до 3

q = від 0 до 4

q' = від 0 до 4

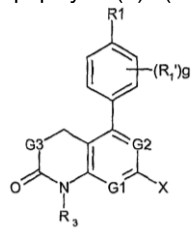
r' = від 0 до 4

r'' = від 0 до 4

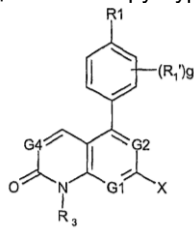
$q+q'+r'+r''$ = від 2 до 7

У ще одному втіленні даного винаходу для сполук формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (A), (A1), (B), і (B1) X може також бути X фрагментом, як описано в WO 2004/073628, опублікованому у вересні 2004 р., Воеhm і ін., зміст якого включено в даний опис шляхом посилання на нього.

У ще одному втіленні даного винаходу сполуки формули (II) і (IIa) представлені структурами:



(II)



(IIa)

в яких

G_1 і G_2 представляють незалежно азот;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_1 незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-10} алкіл, арил, арил- C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкіл, гетероциклі або гетероциклі- C_{1-10} алкіл фрагменти, що за

винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10'})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10'})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, або $N(R_{10'})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10'})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10'})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10'})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний

з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; i

їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами або фізіологічно функціональними похідними.

Характерними представниками прикладів сполук формули (II) і (IIa) є:

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-1,3-тіазол-2-іл)бензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-бензойна кислота,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(1-метилетил)бензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-пропілбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-фенілбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)бензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N-диметилбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-метилбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-(1-метилетил)бензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойна кислота,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-пропілбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-фенілбензамід,

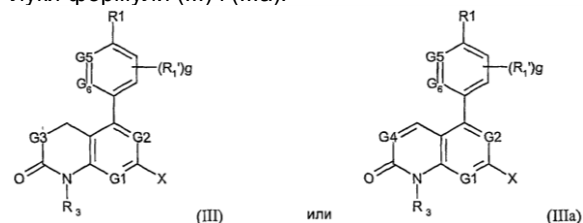
4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-3-метилбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,3-триметилбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,3-диметилбензамід,

4-(8-(2,6-дифторфеніл-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензамід; або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (III) і (IIIa):



в яких

G1 і G2 представляють незалежно азот;

G3 представляє NH;

G4 представляє азот;

G5 і G6 незалежно обрані з азоту або CH;

R1 представляє C(Z)N(R10')(CR10R20)vRb, C(Z)O(CR10R20)vRb, N(R10')C(Z)(CR10R20)vRb; N(R10')C(Z)N(R10')(CR10R20)vRb; або N(R10')OC(Z)(CR10R20)vRb;

R1' незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C1-4 алкілу, галоген-заміщеного C1-4 алкілу, ціано, нітро, (CR10R20)vNRd', (CR10R20)vC(O)R12, SR5, S(O)R5, S(O)2R5, або (CR10R20)vOR13;

Rb представляє водень, C1-10 алкіл, C3-7 циклоалкіл, C1-10 алкіл, арил, арилC1-10 алкіл, гетероарил, гетероарилC1-10 алкіл, гетероциклік або гетероциклікC1-10 алкіл фрагменти, які за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R2, OR2', S(O)mR2', (CH2)nN(R10')S(O)mR2', (CH2)nN(R10')C(O)R2', (CH2)nNR4R14, (CH2)n N(R2')(R2''), або N(R10')-Rh-NH-C(=N-CN)NRqRq';

X1 представляє N(R11), O, S(O)m, або CR10R20;

Rh обраний з необов'язково заміщеного C1-10 алкілу, -CH2-C(O)-CH2-, -CH2-CH2-O-CH2-CH2-, -CH2-C(O)N(R10')CH2-CH2-, -CH2-N(R10')C(O)CH2-, -CH2-CH(OR10')-CH2-, -CH2-C(O)O-CH2-CH2-, або CH2-CH2-O-C(O)CH2-;

Rq і Rq' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C1-10 алкілу, C3-7 циклоалкілу, C3-7 циклоалкілC1-10 алкілу, C5-7 циклоалкенілу, C5-7 циклоалкенілC1-10 алкілу, арилу, арилC1-10 алкілу, гетероарилу, гетероарилC1-10 алкілу, гетероциклілу

або гетероциклілі C_{1-10} алкілі фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, що може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкілі, C_{3-7} циклоалкілі, C_{3-7} циклоалкілалкілі, арил, арил C_{1-10} алкілі, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкілі, гетероциклілі або гетероциклілі C_{1-10} алкілі фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкілі, C_{3-7} циклоалкілі, C_{3-7} циклоалкілалкілі, арил, арил C_{1-10} алкілі, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкілі, гетероциклілі або гетероциклілі C_{1-10} алкілі фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкілі, C_{3-7} циклоалкілі, C_{3-7} циклоалкілалкілі, арил, арил C_{1-10} алкілі, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкілі, гетероциклілі або гетероциклілі C_{1-10} алкілі фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкілі, гетероциклілі, гетероциклілі C_{1-10} алкілі, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкілі, арил, або арил C_{1-10} алкілі;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкілі, гетероциклілі, гетероциклілі C_{1-10} алкілі, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкілі, арил, або арил C_{1-10} алкілі;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкілі;

R_3 представляє C_{1-10} алкілі, C_{3-7} циклоалкілі, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-10} алкілі, арил, арил C_{1-10} алкілі, гетероарил C_{1-10} алкілі, або гетероциклілі C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілі, C_{3-7} циклоалкілі, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-4} алкілі, арил, арил C_{1-4} алкілі, гетероциклілі, гетероциклілі C_{1-4} алкілі, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкілі фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілі, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілі, C_{2-4} алкенілі, C_{2-4} алкінілі або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілі;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілі;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілі;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілі;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкенілі C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілі C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкенілі C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілі C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкілі C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Слід розуміти, що різниця між сполуками формули (I) і (Ia), і формули (II) і (IIa) і сполуками формул (III) і (IIIa) по формулу (V) і (Va) полягає не тільки в кільцевому заміщенні R_1 групи, але і кільцевому положенні азоту в піридинному кільці. Всі інші перемінні мають ті ж значення для формул

винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

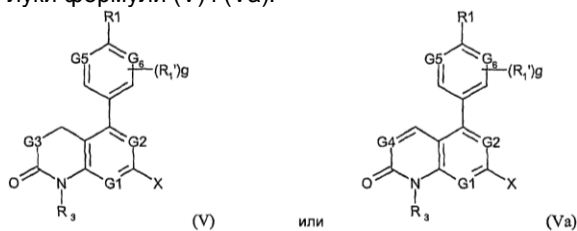
v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (V) і (Va):



в яких

G_1 і G_2 представляють незалежно азот;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

G_5 і G_6 представляють незалежно азот і CH , за умови, що тільки один з G_5 і G_6 представляє азот, а інший представляє CH ;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_1' незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2')$, або $N(R_{10})-R_N-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, що може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких дані фрагменти, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкільний

фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, арил, арил C_{1-4} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-4} алкіл, гетероарил або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

$R_{4'}$ і $R_{14'}$ кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або $R_{4'}$ і $R_{14'}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або $NR_4R_{14'}$, за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють $SNR_4R_{14'}$, $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

$R_{10'}$ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і $R_{d'}$ незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і $R_{d'}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

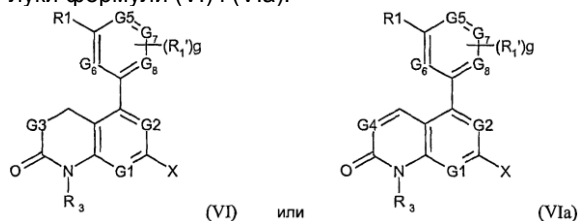
v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (VI) і (VIa):



в яких

G_1 і G_2 представляють незалежно азот;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

Один з G_5 , G_6 , G_7 і G_8 являє собою азот або відмінний від CH ;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

$R_{1'}$ незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_{d'}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, або $N(R_{10})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і $R_{q'}$ незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких

усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5

представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

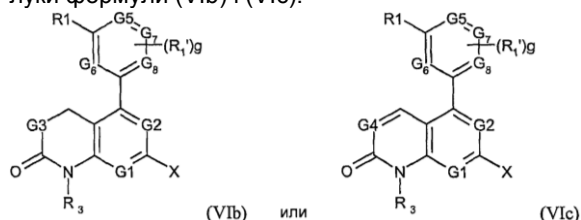
Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; i

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Слід розуміти, що різниця між сполуками формули (I) і (Ia), і формули (II) і (IIa) і сполуками формул (VI) по формулу (Vli) полягає не тільки в кільцевому заміщенні R_1 групи, але і кільцевому

положенні двох азотів у піримідиновому кільці. Всі інші перемінні мають ті ж значення для формул (VI)-(VII) що і значення, наведені тут для формули (I) і (Ia) та ін.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (VIb) і (VIc):



в яких

G_1 і G_2 представляють незалежно азот;

G_3 представляє NH;

G_4 представляє азот;

G_5 і G_6 представляють азот; і

G_7 і G_8 представляють CH;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$,
 $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;
 $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або
 $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_1 незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2')$, або $N(R_{10})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$ або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, в яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гете-

роарильного, гетероарилC₁₋₄алкільного, гетероциклільного, або гетероциклільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R₁₃ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеногоC₁₋₄алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄ алкільного, гетероциклільного, або гетероциклільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_{d'} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, C₃₋₆циклоалкільного, C₃₋₆циклоалкілC₁₋₄ алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_{d'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, що необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR₉;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

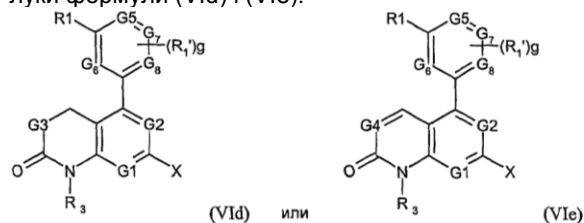
v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (VI_d) і (VI_e):



в яких

G₁ і G₂ представляють незалежно азот;

G₃ представляє NH;

G₄ представляє азот;

G₆ і G₈ представляють азот;

G₅ і G₇ представляють CH;

R₁ представляє C(Z)N(R₁₀)(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀)C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; N(R₁₀)C(Z)N(R₁₀)(CR₁₀R₂₀)_vR_b; або N(R₁₀)OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R₁ незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C₁₋₄ алкілу, галоген-заміщеного C₁₋₄ алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, або (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b представляє водень, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₁₀ алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂')(R₂''), або N(R₁₀)-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q;

X₁ представляє N(R₁₁), O, S(O)_m, або CR₁₀R₂₀;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C₁₋₁₀алкілу, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R₁₀)CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀)C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR₁₀)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, або CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q і R_{q'} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкілу, C₅₋₇циклоалкенілу, C₅₋₇циклоалкенілC₁₋₁₀алкілу, арилу, арилC₁₋₁₀алкілу, гетероарилу, гетероарилC₁₋₁₀алкілу, гетероциклілу або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_{q'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R₂ представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, можуть бути необов'язково заміщеними; або R₂ представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), або (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R₂'' представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R₂'' представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арил C₁₋₁₀алкіл;

A₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арилC₁₋₁₀алкіл;

A₃ представляє водень або необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14} , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, в яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5

або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

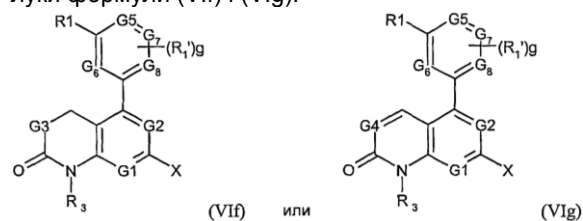
v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (VIf) і (VIg):



в яких

G_1 і G_2 представляють незалежно азот;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

G_5 і G_8 представляють азот;

G_6 і G_7 представляють CH ;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

$R_{1'}$ незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_{2'})$, або $N(R_{10})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7}

7-циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, в яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і $R_{q'}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

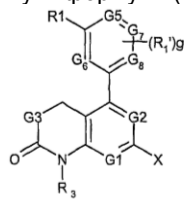
v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

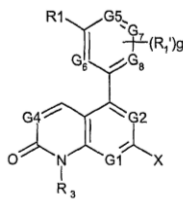
Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; i

i х фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (VIh) і (VIi):



(VIh)



(VIi)

в яких

G₁ і G₂ представляють незалежно азот;

G₃ представляє NH;

G₄ представляє азот;

G₆ і G₇ представляють азот;

G₅ і G₈ представляють CH;

R₁ представляє C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b,
C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R_{10'})C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;
N(R_{10'})C(Z)N(R_{10'})(CR₁₀R₂₀)_vR_b; або
N(R_{10'})OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R_{1'} незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C₁₋₄алкілу, галоген-заміщеного C₁₋₄ алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_{d'}, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, або (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₁₀ алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R₂, OR_{2'}, S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R_{10'})S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R_{10'})C(O)R_{2'}, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂)(R_{2'}), або N(R_{10'})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q;

X₁ представляє N(R₁₁), O, S(O)_m, або CR₁₀R₂₀;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C₁₋₁₀алкілу, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)N(R_{10'})CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R_{10'})C(O)CH₂-, -CH₂-CH(OR_{10'})-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂-, або CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q і R_{q'} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкілу, C₅₋₇ циклоалкенілу, C₅₋₇циклоалкенілC₁₋₁₀алкілу, арилу, арилC₁₋₁₀алкілу, гетероарилу, гетероарилC₁₋₁₀алкілу, гетероциклілу або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_{q'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R₂ представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R₂ представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), або (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

R_{2'} представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, у

яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{2''} представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_{2''} представляє фрагмент (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арил C₁₋₁₀алкіл;

A₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арилC₁₋₁₀алкіл;

A₃ представляє водень або необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл;

R₃ представляє C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, або гетероциклілC₁₋₁₀алкільний фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R₄ і R₁₄ кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₄алкілу, арилу, арилC₁₋₄алкілу, гетероциклілу, гетероциклілC₁₋₄алкілу, гетероарилу або гетероарилC₁₋₄алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R₄ і R₁₄ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_{4'} і R_{14'} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₁₀алкілу, або R_{4'} і R_{14'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR₉;

R₅ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄ алкенілу, C₂₋₄алкінілу або NR₄R_{14'}, за винятком того, що фрагменти SR₅ представляють SNR₄R_{14'}, S(O)₂R₅ представляє SO₂H і S(O)R₅ представляє SOH;

R₉ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₀ і R₂₀ незалежно обрані у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R_{10'} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₁ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₂ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеного C₁₋₄алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілC₁₋₄ алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за

винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

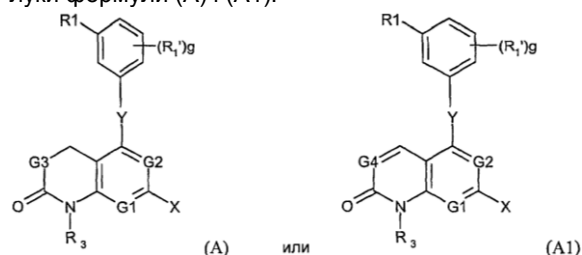
v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (A) і (A1):



в яких

G_1 і G_2 представляють незалежно азот;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

Y представляє $C(R_X)(R_Z)$, $C(O)$, $N(R_Z)$, $N(R_W)C(R_Y)(R_Z)$, кисень, $OC(R_Y)(R_Z)$, $S(O)_m$ або $S(O)_mC(R_Y)(R_Z)$;

R_X представляє водень, C_{1-2} алкіл, $N(R_V)_2$, гідрокси, тіо, C_{1-2} алкокиси або $S(O)_mC_{1-2}$ алкіл;

R_Y представляє водень або C_{1-2} алкіл;

R_Z представляє водень або C_{1-2} алкіл;

R_W представляє водень або C_{1-2} алкіл;

R_V незалежно обраний з водню або C_{1-2} алкілу;
 R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$,
 $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$,
 $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')C(R_{10}R_{20})_vR_b$; або
 $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_1' незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, або $N(R_{10}')-R_N-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, C_{5-7} циклоалкеніл, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкілу, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, арил, або арилC₁₋₁₀алкіл;

A₃ представляє водень або необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл;

R₃ представляє C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R₄ і R₁₄ кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₄алкіл, арил, арилC₁₋₄алкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₄алкіл, гетероарил або гетероарилC₁₋₄алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R₄ і R₁₄ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_{4'} і R_{14'} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₁₀ алкілу, або R_{4'} і R_{14'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR₉;

R₅ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄алкілу, C₂₋₄ алкенілу, C₂₋₄алкінілу або NR₄R_{14'}, за винятком того, що фрагменти SR₅ представляють SNR₄R_{14'}, S(O)₂R₅ представляє SO₂H і S(O)R₅ представляє SOH;

R₉ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₀ і R₂₀ незалежно обрані у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R_{10'} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₁ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₂ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеного C₁₋₄алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілC₁₋₄ алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R₁₃ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеногоC₁₋₄алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄ алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілC₁₋₄ алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_{d'} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, C₃₋₆циклоалкільного, C₃₋

6циклоалкілC₁₋₄ алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_{d'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR₉;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

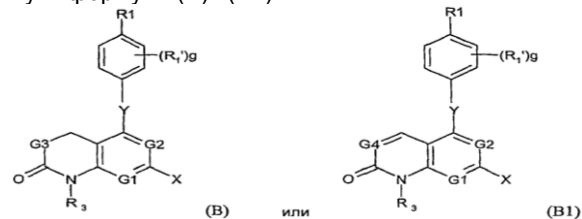
v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; i

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Даний винахід спрямований на нові сполуки формули (A) і формули (A1), або їх фармацевтично прийнятні похідні. Як очевидно легко зрозуміло, різниця між сполуками формули (A) і формули (A1) сполуками формули (I) і (Ia) полягає в лінкері Y. Відповідні значення R₁, R₂, і R₃, та ін. є тими самими для обох груп. Для обговорюваних тут цілей усе сказане прийнятне до формули (I) прийнятне також до формули (A), якщо не зазначається інше.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (B) і (B1):



в яких

G₁ і G₂ представляють незалежно азот;

G₃ представляє NH;

G₄ представляє азот;

Y представляє C(R_x)(R_z), C(O), N(R_z), N(R_w)C(R_y)(R_z), кисень, OC(R_y)(R_z), S(O)_m або S(O)_mC(R_y)(R_z);

R_x представляє водень, C₁₋₂алкіл, N(R_v)₂, гідрокси, тіо, C₁₋₂алкокси або S(O)_mC₁₋₂алкіл;

R_y представляє водень або C₁₋₂алкіл;

R_z представляє водень або C₁₋₂алкіл;

R_w представляє водень або C₁₋₂алкіл;

R_v незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₂алкілу;

R₁ представляє C(Z)N(R₁₀')(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')(C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b); N(R₁₀')(C(Z)N(R₁₀'))(CR₁₀R₂₀)_vR_b; або N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R_1 незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, або $N(R_{10}')-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, C_{5-7} циклоалкеніл, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагмент, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкільний фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, арил, арил C_{1-4} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-4} алкіл, гетероарил або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5

або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

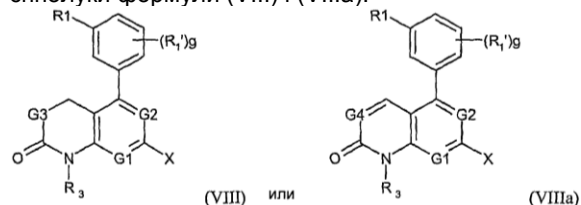
Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; i

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Як очевидно легко зрозуміло, різниця між сполуками формули (B) і формули (B1) сполуками формули (II) і (IIa) полягає в лінкері Y. Відповідні значення R_1 , R_2 , і R_3 , та ін. є тими самими для обох груп. Для обговорюваних тут цілей усе сказане прийнятне до формули (II) прийнятне також до формули (B), якщо не зазначається інше.

Відповідно до одного аспекту винаходу лінкер Y може бути присутнім аналогічним чином у тому ж положенні для всіх інших формул, формул (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VIi), приведених тут. Відповідні значення R_1 , R_2 , і R_3 , та ін. є тими самими для всіх груп.

Ще один аспект винаходу представляють сполуки формули (VIII) і (VIIIa):



в яких

G_1 , G_2 представляють незалежно азот або CH , але G_1 , і G_2 обидва не є азотом;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

R_1 представляє $\text{C(Z)N(R}_{10}\text{)(CR}_{10}\text{R}_{20})vR_b$, $\text{C(Z)O(CR}_{10}\text{R}_{20})vR_b$, $\text{N(R}_{10}\text{)C(Z)N(R}_{10}\text{)(CR}_{10}\text{R}_{20})vR_b$, або $\text{N(R}_{10}\text{)OC(Z)(CR}_{10}\text{R}_{20})vR_b$;

R_1 незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})v\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})v\text{C(O)R}_{12}$, SR_5 , S(O)R_5 , $\text{S(O)}_2\text{R}_5$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})v\text{OR}_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2 , $\text{S(O)}_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}_{10}\text{)S(O)}_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}_{10}\text{)C(O)R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}_2\text{)(R}_{2'})$, або $\text{N(R}_{10}\text{)-R}_h\text{-NH-C(=N-CN)NR}_q\text{R}_q$;

X_1 представляє $\text{N(R}_{11}\text{)}$, O, S(O)_m або $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-\text{CH}_2\text{-C(O)-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-C(O)N(R}_{10}\text{)CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}_{10}\text{)C(O)CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OR}_{10}\text{)-CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-C(O)O-CH}_2\text{-CH}_2-$, або $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C(O)CH}_2-$;

R_q і $R_{q'}$ незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, C_{5-7} циклоалкеніл, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і $R_{q'}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, яке може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2 представляє фрагмент $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C(A}_1\text{)(A}_2\text{)(A}_3\text{)}$, або $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C(A}_1\text{)(A}_2\text{)(A}_3\text{)}$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_t\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C(A}_1\text{)(A}_2\text{)(A}_3\text{)}$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, арил, арил C_{1-4} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-4} алкіл, гетероарил або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути

необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14} , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклічного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклічного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

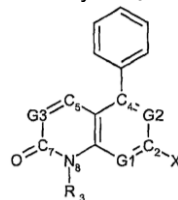
Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Згідно ще одного аспекту винаходу для сполук формули (VIII) і (VIIIa) і будь-якої з інших формул, що залишилися, X може також бути В-He-Ar-цикл фрагментом, як описано вище.

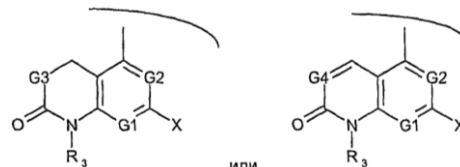
Згідно ще одного аспекту винаходу для сполук формули (VIII) і (VIIIa) і будь-якої з інших формул, що залишилися, X може також бути X фрагментом, як описано в WO 2004/073628, опублікований у вересні 2004 р., Voeht та ін., зміст якої включено в даний опис шляхом посилання на нього.

Для обговорюваних тут цілей шаблон, що містить G_1 і G_2 фрагменти, має систему нумерації, що допускається для різних (R_1 і R_1') замісників у фенільному, або піридинному, або піримідиновому кільці в C_4 положенні; X в C_2 положенні, і в R_3 заміснику в N_8 положенні.

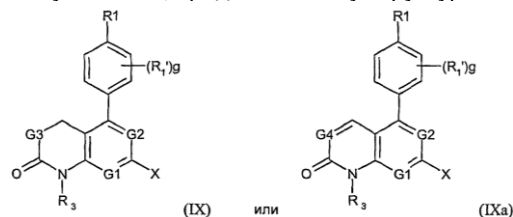


Відповідні значення R_1 , R_2 , R_X , X і R_3 та ін. є тими самими для обох груп у самих формулах, наприклад, у формулі (VIII) і (VIIIa). Для обговорюваних тут цілей усе, що прийнятне до формули (VIII), також прийнятне і до формули (VIIIa), якщо не вказується інше.

Зрозуміло, що для сполук формули (I) і (Ia) та ін. і сполук формули (VIII) і (VIIIa) різниця полягає в допустимості того, що G_1 і G_2 фрагменти можуть бути незалежно вуглецем або азотом. Для обговорюваних тут цілей інші сполуки формули (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VIi) можуть також мати той самий фармакофорний шаблон:



Ілюстрацією цього могло б бути C_4 заміщення з сполук формули (II) і (IIa) в даному фармакофорному шаблоні, представленим структурою:



В ЯКИХ:

G_1 і G_2 представляють незалежно азот або CH , але G_1 і G_2 обидва не є азотом;

G_3 представляє NH ;

G_4 представляє азот;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$,
 $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;
 $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$; або
 $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_1 незалежно обраний у кожному випадку з галогену, C_{1-4} алкілу, галоген-заміщеного C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, або $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, що, за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

X представляє R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2')$, або $N(R_{10})-R_h-NH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$, або $CR_{10}R_{20}$;

R_h обраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$, або $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, C_{5-7} циклоалкеніл, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагментів, у яких усі з фрагментів, за винятком водню, є необов'язково заміщеними, або R_q і R_q' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне необов'язково заміщене кільце, що може містити додатковий гетероатом, обраний з кисню, азоту або сірки;

R_2 представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2 представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, або $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_2'' представляє водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_2'' представляє фрагмент $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, ге-

тероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил, або арил C_{1-10} алкіл;

A_3 представляє водень або необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил C_{1-10} алкіл, або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним;

R_4 і R_{14} кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, арил, арил C_{1-4} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-4} алкіл, гетероарил або гетероарил C_{1-4} алкіл фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_4 і R_{14} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-10} алкілу, або R_4' і R_{14}' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з NR_9 ;

R_5 незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу або NR_4R_{14}' , за винятком того, що фрагменти SR_5 представляють SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ представляє SO_2H і $S(O)R_5$ представляє SOH ;

R_9 незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно обрані у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_{13} незалежно обраний у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, галоген-заміщеного C_{1-4} алкільного, C_{2-4} алкенільного, C_{2-4} алкінільного, C_{3-7} циклоалкільного, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкільного, C_{5-7} циклоалкенільного, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкільного, арильного, арил C_{1-4} алкільного, гетероарильного, гетероарил C_{1-4} алкільного, гетероциклільного, або гетероцикліл C_{1-4} алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R_d і R_d' незалежно обрані у кожному випадку з водню, C_{1-4} алкільного, C_{3-6} циклоалкільного, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_d' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR_9 ;

g представляє 0 або ціле число, що має значення 1, 2, 3, або 4;

n' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

q представляє 0 або ціле число, що має значення 1-10;

q' представляє 0 або ціле число, що має значення 1-6;

t представляє ціле число, що має значення 2-6;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки; і

їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні.

Отже, сполуки, що мають заміщення в C_4 положенні, формули (III) і (IIIa) з G1/G2 фармакофорним шаблоном з вуглецю або азоту, вважаються сполуками формули (X) і (Xa) та ін.

Придатні методики синтезу для одержання сполук формули (VIII), (IX), (X), та ін. відомі кваліфікованим фахівцям у даній галузі. Аналогічні процеси представлені в WO 2004/073628, опублікованої у вересні 2004 р., що належить Voeht та ін., і в US 6809199 зміст яких включено в опис у вигляді посилання на них. Зрозуміло також, що для того, щоб мати широке розмаїття різних R_1 , R_2 , X і R_3 груп та ін., може виникнути необхідність, щоб деякі необов'язкові замісники були захищені підходящим чином для досягнення сумісності з описаними тут реакціями. Наступне зняття захисту в цих випадках дозволило б потім одержати сполуки описаного у загальному характеру.

Слід розуміти, що даний винахід охоплює всі сполучення або сукупності конкретних і переважних груп, описаних тут вище. Слід також розуміти, що даний винахід охоплює сполуки формули (I), в яких конкретна група або параметр, наприклад, R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , p , n , або q , та ін. можуть мати місце більше одного разу. Цілком зрозуміло, що в таких сполуках кожна група або параметр незалежно обрані з перерахованих значень. Коли будь-яка перемінна має місце більше одного разу у формулі (як описана тут), її визначення у кожному випадку є незалежним від її визначення в будь-якому іншому випадку.

Конкретні сполуки відповідно до винаходу включають сполуки, згадані в прикладах, та їх фармацевтично прийнятні похідні.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний" означає сполуку, що є придатною для

фармацевтичного і ветеринарного застосування. Солями і сольватами сполук винаходу, що є придатними для використання в медицині, є ті сполуки, у яких протиіон або асоційований розчинник є фармацевтично прийнятним. Однак, солі і сольвати, що мають нефармацевтично прийнятні протиіони або асоційовані розчинники, охоплюються обсягом даного винаходу, наприклад, для використання як проміжних сполук при одержанні інших сполук винаходу і їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятне похідне" означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, наприклад, складний ефір, сполуки винаходу, що після прийому реципієнтом здатна давати (безпосередньо або побічно) сполуку винаходу, або його активний метаболіт або залишок. Такі похідні впізнаються фахівцями в даній галузі без надмірного експериментування. Проте, можна послатися на інформацію, надану у Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practice, що включена в опис у вигляді посилання на такі похідні в розкритому в ній ступені. В одному з втілень фармацевтично прийнятними похідними є солі, сольвати, складні ефіри, карбамати і фосфатні ефіри. У ще одному з втілень фармацевтично прийнятними похідними є солі, сольвати і складні ефіри. У ще одному з втілень винаходу фармацевтично прийнятними похідними є солі і складні ефіри, особливо солі.

Сполуки даного винаходу можуть бути у формі і/або вводиться у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Що стосується огляду прийнятних солей див. роботу Berge et al., J. Pharm Sci., 1977, 66, 1-19.

У типовому випадку фармацевтично прийнята сіль може бути легко отримана з використанням відповідної бажаної кислоти або основи. Сіль може випадати в осад з розчину і збиратися за допомогою фільтрування або може виділятися випаровуванням розчинника.

Солі сполук даного винаходу можуть включати, наприклад, адитивні солі кислот, що є результатом реакції кислоти з атомом азоту, що присутній у сполуці формули (I). Солі, охоплювані терміном "фармацевтично прийнятні солі", відносяться до нетоксичних солей сполук даного винаходу. Придатні адитивні солі утворюються з кислот, що утворюють нетоксичні солі, і прикладами їх є ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, едетат кальцію, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едисилат, естолат, есилат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанілат, гексилресорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, вторинний кислий фосфат, гідройодид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, малеат монокалія, мукат, напсилат, нітрат, N-метилглюкамін, оксалат, оксалоацетат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, піруват, полігалактуронат, саха-

рат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триетіодид, трифторацетат і валерат.

Фармацевтично прийнятні солі основ включають амонієві солі, такі як триметиламонієва сіль, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужно-земельних металів, такі як солі кальцію і магнію, і солі органічних основ, включаючи солі первинних, вторинних і третинних амінів, таких як ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін і N-метил-D-глюкамін.

Фахівці в даній галузі органічної хімії очевидно розуміють, що багато органічних сполук можуть утворювати комплекси з розчинниками, в яких вони вводяться в реакцію або з яких вони осаджуються або кристалізуються. Дані комплекси відомі як "сольвати". Використовуваний тут термін "сольват" відноситься до комплексу стехіометричної перемінної, утвореної розчиною речовиною (у даному винаході, сполукою формули (I), або її сіллю) і розчинником. Такі розчинники для мети винаходу не можуть перешкоджати біологічній активності розчиненої речовини. Приклади придатних розчинників включають воду, метанол, етанол і оцтову кислоту. Переважно використовуваним розчинником є фармацевтично прийнятний розчинник. Приклади придатних фармацевтично прийнятних розчинників включають воду, етанол і оцтову кислоту. Найбільш переважно використовуваним розчинником є вода. Комплекс із водою відомий як "гідрат". Сольвати сполук винаходу охоплюються обсягом винаходу.

Використовуваний тут термін "проліки" означає сполуку, що перетворюється в організмі, наприклад, шляхом гідролізу в крові, у його активну форму, що чинить медичні впливи. Фармацевтично прийнятні проліки описуються в публікації T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed. *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; і в публікації D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130, кожна з яких включається в опис у вигляді посилання на неї.

Проліками є будь-які ковалентно зв'язані носії, що вивільняють сполуку формули (I) *in vivo*, коли такі ліки вводяться пацієнтові. Проліки звичайно виходять шляхом модифікування функціональних груп таким шляхом, що модифікація розщеплюється або за допомогою звичайних маніпуляцій, або *in vivo*, даючи вихідну сполуку. Проліки включають, наприклад, сполуки даного винаходу, у яких гідрокси або аміно групи зв'язані з будь-якою групою, що, коли сполука вводиться пацієнтові, відщеплюється, утворюючи гідрокси або амініні групи. Таким чином, характерні приклади пролік включають (але не обмежуються ними) ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спиртових і амінових функціональних груп сполук формули (I). Далі, у випадку карбонової кислоти (-COOH), можуть застосовуватися складні ефіри, такі як метилові ефіри, етилові ефіри й аналогічні. Складні ефіри мо-

жуть бути активними по своєму власному праву і/або такими, що гідролізуються в *in vivo* умовах в організмі людини. Придатні фармацевтично прийнятні такі, що гідролізуються *in vivo* складні ефірні групи включають групи, що легко розпадаються в організмі людини, даючи вихідну кислоту або сіль.

Використовуваний тут термін "необов'язково заміщений(а)", якщо особливо не обговорено, означає такі групи, як галоген, такий як фтор, хлор, бром або йод; гідрокси; гідрокси-заміщений C₁₋₁₀алкіл; C₁₋₁₀алкокси, такий як метокси або етокси; галогензаміщений C₁₋₁₀алкокси; S(O)_mалкіл, такий як метилтіо, метилсульфініл або метилсульфоніл; кетон (-C(O)), або альдегід (-C(O)R₆), такий як C(O)C₁₋₁₀алкіл або C(O)арил, де R₆ представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, гетероцикліл, гетероциклілC₁₋₁₀алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил або гетероарилC₁₋₁₀алкіл (в яких R₆ фрагменти, за винятком водню, можуть бути самі необов'язково заміщеними 1 або 2 рази, незалежно, галогеном; гідрокси; гідрокси-заміщеним алкілом; C₁₋₄алкокси; S(O)_mC₁₋₄алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C₁₋₄алкіламіно; C₁₋₄алкілом, або CF₃); C(O)OR₆; NR₄R₁₄, де R₄ і R₁₄ представляють кожен незалежно водень або C₁₋₄алкіл, такий як аміно або моно-, або ди-заміщений C₁₋₄алкіл, або де R₄R₁₄ можуть циклізуватися разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюючи 5-7-членне кільце, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з O/N/S; C₁₋₁₀алкільну, C₃₋₇циклоалкільну, або C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкільну групу, таку як метил, етил, пропіл, ізопропіл, т-бутил, та ін. або циклопропілметил; галогензаміщений C₁₋₁₀алкіл, такий як CF₂CF₂H, або CF₃; необов'язково заміщений арил, такий як феніл, або необов'язково заміщений арилалкіл, такий як бензил або фенетил, де дані арил-вмісні фрагменти також можуть бути заміщені один-два рази галогеном; гідрокси; гідрокси-заміщеним алкілом; C₁₋₄алкокси; S(O)_mC₁₋₄алкілом; аміно, моно і ди-заміщеним C₁₋₄алкіламіно; C₁₋₄алкілом, або CF₃.

Придатні фармацевтично прийнятні солі добре відомі фахівцям у даній галузі і включають солі, утворені, як з органічними, так і неорганічними кислотами або основами. Фармацевтично прийнятні кислотно-аддитивні солі включають солі, утворені із соляної, бромистоводневої, сірчаної, лимонної, винної, фосфорної, молочної, піровиноградної, оцтової, трифтороцтової, трифенілоцтової, сульфамінової, сульфанілової, бурштинової, щавлевої, фумарової, малеїнової, яблучної, глютамінової, аспарагінової, щавлевооцтової кислоти, алкілсульфоновоокислотних похідних, таких як метансульфонова або етансульфонова кислота, арилсульфоновоокислотних похідних, таких як п-толуолсульфонова, м-толуолсульфонова, бензолсульфонова, камфорсульфонова, 4-хлорбензолсульфонова, 4-бромбензолсульфонова, 4-фенілбензолсульфонова, нафталінсульфонова або нафталіндисульфонові кислота, фенілоцтової, мигдальної, саліцилової, глутарової, глюконової, трикарбалілової, коричнеї, заміщеної коричнеї (наприклад, феніл, метил, ціано, метокси або га-

логен-заміщеної коричнеї, включаючи 4-метил і 4-метоксикоричну кислоти), аскорбінової, олеїнової, нафтоїної, гідроксинафтоїної (наприклад, 1- або 3-гідрокси-2-нафтоїної), нафталінакрилової (наприклад, нафталін-2-акрилової), бензойної, 4-метоксибензойної, 2- або 4-гідроксибензойної, 4-хлорбензойної 4-фенілбензойної, бензолакрилової (наприклад 1,4-бензолдіакрилової) і ізетіонової кислот.

Солі фармацевтично прийнятих основ включають амонієві солі, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужно-земельних металів, такі як солі кальцію і магнію, і солі органічних основ, таких як дициклогексиламін і N-метил-D-глюкамін.

На додаток, фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можуть також утворюватися з фармацевтично прийнятним катіоном, наприклад, якщо група, що заміщає, включає карбокси фрагмент. Придатні фармацевтично прийнятні катіони добре відомі фахівцям у даній галузі і включають лужні, лужно-земельні, амонієві і четвертинні амонієві катіони.

Термін "галоген" або "галогени" використовуються тут для позначення галогенів, хлору, фтору, бромі і йоду.

Використовуваний тут термін " C_{1-10} алкіл" або "алкіл" або "алкіл $_{1-10}$ " використовується тут для позначення, як прямого, так і розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить обговорене число вуглецевих атомів, наприклад, C_{1-10} алкіл означає прямий або розгалужений алкільний ланцюг з, принаймні, 1, і щонайбільше 10, атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена іншим чином. Приклади "алкілу", використовованого тут, включають, але не обмежуються ними, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, ізобутил, ізопропіл, втор-бутил, трет-бутил або т-бутил і гексил і аналогічні.

Використовуваний тут термін "алкеніл" відноситься до прямих або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що містять обговорене число атомів вуглецю й таких, що містять, принаймні, один подвійний зв'язок. Наприклад, " C_{2-6} алкеніл" означає прямий або розгалужений алкеніл, що містить, принаймні, 2 і, щонайбільше, 6 атомів вуглецю й містить, принаймні, один подвійний зв'язок. Приклади "алкенілу", використовованого тут, включають, але не обмежуються ними, етеніл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 3-метилбут-2-еніл, 3-гексеніл, 1,1-диметилбут-2-еніл і аналогічні.

Використовуваний тут термін "алкокси" відноситься до алкокси груп із прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить обговорене число атомів вуглецю. Наприклад, " C_{1-6} алкокси" означає прямий або розгалужений алкокси, що містить, принаймні, 1 і, щонайбільше, 6 атомів вуглецю. Приклади "алкокси", використовованого тут, включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, пропокси, проп-2-окси, бутокси, бут-2-окси, 2-метилпроп-1-окси, 2-метилпроп-2-окси, пентокси і гексилокси.

Використовуваний тут термін "циклоалкіл" відноситься до циклічних радикалів, таких як неаро-

матичне вуглеводневе кільце, що містить обговорене число атомів вуглецю. Наприклад C_{3-7} циклоалкіл означає неароматичне кільце, яке містить, принаймні, три і щонайбільше, сім кільцевих атомів вуглецю. Характерні приклади "циклоалкілу", використовованого тут, включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил і аналогічні.

Термін "циклоалкеніл" використовується тут для позначення циклічних радикалів, таких як неароматичне вуглеводневе кільце, що містить обговорене число атомів вуглецю, переважно, з 5-7 атомів вуглецю, що має, принаймні, один подвійний зв'язок, що включає, але не обмежене ними, циклопентеніл, циклогексеніл і аналогічні.

Термін "алкеніл" використовується тут у всіх випадках для позначення радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом з 2-10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена, що включає, але не обмежене ними, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і аналогічні.

Термін "арил" використовується тут для позначення фенілу, нафтилу та індену.

Терміни "гетероарильне кільце", "гетероарильний фрагмент", і "гетероарил" використовуються тут для позначення моноциклічного п'яти-семичленного насиченого вуглеводневого кільця, що містить, принаймні, один гетероатом, обраний з кисню, азоту і сірки. Приклади гетероарильних кілець включають, але не обмежуються ними, фурил, піраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, оксатіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл і урацил. Терміни "гетероарильне кільце", "гетероарильний фрагмент", і "гетероарил" використовуються тут також для позначення ароматичних кілець, що включають, принаймні, один гетероатом, обраний з кисню, азоту і сірки. Кожне з конденсованих кілець може містити п'ять або шість кільцевих атомів. Приклади конденсованих ароматичних кілець включають, але не обмежуються ними, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, азаіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, циннолініл, пуриніл і фталазиніл.

Терміни "гетероциклічні кільця", "гетероциклічні фрагменти" і "гетероцикліл" використовуються тут для позначення моноциклічного трьох-семичленного насиченого або неароматичного ненасиченого вуглеводневого кільця, що містить, принаймні, один гетероатом, обраний з азоту, кисню, сірки або окислених сірчаних фрагментів, таких як $S(O)_m$, і m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2. Терміни "гетероциклічні кільця", "гетероциклічні фрагменти" і "гетероцикліл" також будуть відноситися до конденсованих кілець, насичених або частково ненасичених, у яких одне з кілець може бути ароматичним або гетероароматичним. Кожне з конденсованих кілець може мати від чотирьох до семи кільцевих атомів. Приклади гетероциклічних груп включають, але не обмежуються ними, насичені або частково наси-

чені варіанти гетероарильних фрагментів, визначених вище, такі як тетрагідропірол, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен (включаючи, окислені варіанти сірчаного фрагмента), азепін, діазепін, азіридиніл, пірролініл, пірролідиніл, 2-оксо-1-пірролідиніл, 3-оксо-1-пірролідиніл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, імідазолініл, імідазолідиніл, індолініл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфоліно і тіоморфоліно (включаючи, окислені варіанти сірчаного фрагмента).

Термін "арилалкіл" або "гетероарилалкіл" або "гетероцикліалкіл" використовується тут для позначення C_{1-4} алкілу (визначеного вище), приєднаного до арильного, гетероарильного або гетероциклічного фрагмента (також визначеного вище), якщо не зазначено інше.

Термін "сульфініл" використовується тут для позначення оксиду $S(O)$ відповідного сульфиду, термін "тіо" відноситься до сульфиду, а термін "сульфоніл" відноситься до цілком окисленого $S(O)_2$ фрагмента.

Термін "ароіл" використовується тут для позначення $C(O)Ar$, у якому Ar представляє фенільне, нафтильне або арилалкільне похідне, таке як визначено вище, така група включає, але не обмежується ними, бензил і фенетил.

Термін "алканоіл" використовується тут для позначення $C(O)C_{1-10}$ алкілу, де алкіл визначений вище.

Використовуваний тут термін "необов'язково" позначає, що описувані згодом події (або подія) можуть мати, а можуть і не мати місце, і включає як події, що відбуваються, так і події, що не відбуваються.

Використовуваний тут термін "заміщений(а)" відноситься до заміщення названим замісником або замісниками, причому допускаються множинні ступені заміщення, якщо не зазначено інше.

Слід розуміти, що даний винахід охоплює всі сполучення конкретних і переважних груп, описаних вище. Слід також розуміти, що даний винахід охоплює сполуки формули (I), у якій конкретна група або параметр, наприклад, R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , n , m або t та ін., можуть мати місце більше, ніж один раз. Очевидно зрозуміло, що в таких сполуках кожна група або параметр обрані незалежно їх перерахованих значень. Коли у формулі (описаної тут) будь-яка перемінна має місце більше одного разу, її визначення у кожному випадку є незалежним від її визначення у кожному іншому випадку.

Що стосується стереоізомерів, сполуки приведені тут формул можуть мати один або більше асиметричних атомів вуглецю і можуть мати місце у вигляді рацематів, рацемічних сумішей і у вигляді індивідуальних енантіомерів або діастереомерів. Усі такі ізомерні форми знаходяться в обсязі даного винаходу, включаючи їх суміші.

Може також мати місце цис(E) і транс(Z) ізомеризм. Даний винахід включає у своєму обсязі індивідуальні стереоізомери сполук винаходу і, коли це відповідає, їх індивідуальні таутомерні форми, разом з їх сумішами.

Розділення діастереоізомерів або цис і транс ізомерів може досягатися за допомогою загально-

прийнятих прийомів, наприклад, шляхом фракційної кристалізації, хроматографії або H.P.L.C. (ВЕРХ або високоефективна рідинна хроматографія). Стереоізомерна суміш агента може бути також отримана з відповідної оптично чистої проміжної сполуки або за допомогою розділення, такого як ВЕРХ відповідного рацемату з використанням хіральної підкладки, або шляхом фракційної кристалізації діастереоізомерних солей, утворених за допомогою реакції відповідного рацемату з придатною оптично активною кислотою або основою, як підходить.

Крім того, деякі з кристалічних форм сполук наведених формул можуть існувати у вигляді поліморфів, що охоплюються даним винаходом.

Приклади сполук даного винаходу включають рацемати або оптично активні форми сполук наведених тут робочих прикладів і їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки даного винаходу можуть бути отримані за допомогою широкого розмаїття методів, що включають стандартні методи хімії. Будь-яка визначена раніше перемінна буде продовжувати мати визначене раніше значення, якщо не обговорене інше. Ілюстративні загальні методи синтезу представлені нижче, а потім у робочих прикладах одержують конкретні сполуки винаходу.

СПОСОБИ ВИРОБНИЦТВА

Сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (A), (A1), (B), і (B1) можуть бути отримані за допомогою застосування процедур синтезу, описаних тут. Наданий синтез придатний для одержання сполук приведених тут формул, що мають безліч різних R_1 , R_2 , X і R_3 груп, що піддаються реакції, із застосуванням необов'язкових замісників, що захищені підходящим чином для досягнення сумісності з описаними тут реакціями. Наступне зняття захисту в таких випадках потім дає сполуки описаного в загальному характеру. Хоча в описі показана якась конкретна формула з конкретними групами замісників, синтез придатний до усіх формул і до усіх груп замісників.

Як швидко основа або ядро встановлене, додаткові сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII) можуть бути отримані за допомогою застосування стандартних прийомів взаємоперетворення функціональних груп, добре відомих в техніці. Наприклад: $C(O)NR_4R_{14}$ з CO_2CH_3 нагріванням з HNR_4R_{14} в CH_3OH з або без каталітичної або стехіометричної кількості ціаніду металу або триметилалюмінію, наприклад, $NaCN$; $OC(O)R_6$ з OH з, наприклад, $ClC(O)R_6$ в основах, таких як триетиламін і піридин; $NR_{10}-C(S)NR_4R_{14}$ з NHR_{10} з алкілізотіоціанатом або тіоціановою кислотою і $ClC(S)NR_4R_{14}$; $NR_{10}C(O)OR_6$ з NHR_{10} з алкіл або арилхлорформіатом; $NR_{10}C(O)NH_{10}$ з NHR_{10} за допомогою обробки ізоціанатом, наприклад, $R_4N=C=O$; $NR_{10}-C(O)R_6$ з NHR_{10} за допомогою обробки $Cl-C(O)R_6$ у піридині; $C(=NR_{10})NR_4R_{14}$; із $C(NR_4R_{14})S$ з $H_3NR_{10}^+OAc^-$ нагріванням у спирті; $C(NR_4R_{14})SR_6$ з $C(S)NR_4R_{14}$ с R_6-I в інертному розчиннику, наприклад, ацетоні; $NR_{10}SO_2R_7$ з NHR_{10} за допомогою обробки $ClSO_2R_7$ нагріванням в основах, таких як піридин;

$\text{NR}_{10}\text{C}(\text{S})\text{R}_6$ з $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ за допомогою обробки реагентом Lawesson'a [2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід]; $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{CF}_3$ із NHR_{10} з трифловим (трифторметансульфоновим) ангідридом і основою, де R_6 , R_{10} , R_4 і R_{14} мають значення, визначені тут для формули (I).

Попередники груп R_1 , R_2 і R_3 можуть бути іншими R_1 , R_2 і R_3 та ін. групами, що можуть взаємоперетворюватися шляхом застосування стандартних прийомів взаємоперетворення функціональних груп. Наприклад, коли фрагментом є галоген-заміщений C_{1-10} алкіл, він може перетворюватися у відповідне C_{1-10} алкіл N_3 похідне за допомогою реакції з підходящою азидною сіллю, і після цього при бажанні може відновлюватися у відповідну C_{1-10} алкіл NH_2 сполуку, що у свою чергу може піддаватися реакції з $\text{R}_7\text{S}(\text{O})_2\text{X}'$, у якому X' представляє галоген (наприклад, хлор), даючи відповідну C_{1-10} алкіл $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$ сполуку.

Альтернативно, коли фрагментом є галоген-заміщений C_{1-10} алкіл, він може вводитися в реакцію з аміном $\text{R}_4\text{R}_{14}\text{NH}$, даючи відповідну C_{1-10} алкіл NR_4R_{14} сполуку, або може вводитися в реакцію з лужнометалевою сіллю R_7SH сполуки, даючи відповідну C_{1-10} алкіл SR_7 сполуку.

Як відзначається вище, під час синтезу сполук даного винаходу може бути бажаним дериватизувати реакційноздатні функціональні групи в молекулі, що піддається реакції, для того, щоб уникнути небажаних побічних реакцій. Функціональні групи, такі як гідрокси, аміно і кислотні групи звичайно захищаються підходящими групами, що можуть бути легко вилучені, коли це необхідно. Підходящі розповсюджені захисні групи для використання з гідроксильними групами й азотними групами добре відомі в даній галузі й описані в багатьох джерелах, наприклад, у *Protecting groups in Organic Synthesis*, Greene et al., John Wiley & Sons, New York, New York, (2-і видання, 1991 або більш рання 1981 версія). Підходящі приклади захищаючих гідроксил груп включають ефір-утворюючі групи, такі як бензильні, і арильні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (Boc), силілові ефіри, такі як т-бутилдиметил або т-бутилдифеніл, і алкілові ефіри, такі як метил, зв'язаний алкільним ланцюгом перемінного зв'язку, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n$. Групи, що захищають аміно, можуть включати бензил, арил, такий як ацетил і триалкілсилільні групи. Карбоновокислотні групи звичайно захищаються шляхом перетворення їх у складноефірні, що можуть легко гідролізуватися, наприклад, трихлоретил, трет-бутил, бензил і аналогічні.

Фармацевтично прийнятні кислотні-аддитивні солі сполук численних формул, описаних тут, можуть отримуватися відомим чином, наприклад, за допомогою обробки їх відповідною кількістю кислоти в присутності підходящого розчинника.

Ілюстрація одержання сполук даного винаходу показана нижче на схемі. Для цього сполуки на схемах показані з S-метил, або $\text{S}(\text{O})_2$ -метил групою, що вважається представником $\text{S}(\text{O})_m\text{-Rg}$ групи, в якій Rg представляє C_{1-10} алкіл, як описано у формулах нижче.

Одержання сполук формули (I) може досягатися за допомогою сполуки 6, яка у свою чергу може виходити або з альдегіду 1, або нітрилу 2, як показано на Схемі 1. Групи, які виходять або видаляються (LG, описувані як групи 1 (LG1) & (LG2), які виходять, у сполуках 1 (або 2) або де-небудь ще, можуть бути незалежно обрані з -Cl, -Br, -I або -Otf, і дані групи можуть вводитися за допомогою трансформації іншої функціональної групи (наприклад, -OH), дотримуючись методів, добре відомих в даній галузі (наприклад, обробкою -OH сполуки POCl_3).

Спосіб А є способом перетворення 1 в 2. Приклади способів включають, але не обмежуються ними, конденсацію з NH_2OH з наступною обробкою тіонілхлоридом (SOCl_2) [наприклад, Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53] або окислювання -CHO групи в -COOH з наступним утворенням первинного аміду (-CONH₂) і обробкою POCl_3 . Підходящий спосіб А може також використовуватися для забезпечення перетворення сполуки 4 в 3 - Схема I.

Спосіб В є способом селективного заміщення підходящого альдегіду 1 або нітрилу 2 аміном ($\text{R}_3\text{-NH}_2$). Даний тип заміщення може досягатися з використанням триетиламіну і бажаного аміну $\text{R}_3\text{-NH}_2$ в хлороформі при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакція була дуже ефективною для ряду алкіламінів (78-95% вихід). Для арил або гетероарил-амінів для завершення реакції можуть бути необхідні підвищені температури (кипіння зі зворотним холодильником), більш тривалий час реакції (24 години) і присутність NaH (або Na). Використання основи коли використовують 3 або більш еквівалентів бажаного аміну. Інші придатні основи включають, але не обмежуються ними, піридин, діізопропілетиламін або пірролідін, що можуть також використовуватися у відповідному органічному розчиннику, який включає, але не обмежений ними, ТГФ, діетиловий ефір, DCM, ДМФ, ДМСО, толуол або діоксан.

Спосіб С є способом відновлення нітрилу 3 в амін 5. Аміном 5 може бути первинний амін (NH_2), вторинний амін (унаслідок - $\text{NH}(\text{R}_3)$) або амін (оскільки він містить основний азот). Даний спосіб включає, але не обмежується ним, використання BH_3 у відповідному органічному розчиннику, такому як ТГФ, DCM, толуол, ДМСО, діетиловий ефір або діоксан. Інші придатні реагенти відновлення включають, але не обмежуються ними, NaBH_4 , ЛАН або DIBAL. Спосіб 3 може вимагати підвищених температур (наприклад, нагрівання, кип'ятіння зі зворотним холодильником або мікрохвильове опромінення). Ще одним прикладом способу є гідрування (H_2) у присутності перехідних металів (наприклад, Pd/c, Реней-Ni, PdCl_2).

Спосіб D є способом циклізації 5 в 6. Даний спосіб вимагає присутності реагенту циклізації (наприклад, CDI, COCl_2 , три-фосген, або фенолхлорформіат, метилхлорформіат). Присутність придатної основи може допомогти реакції пройти до завершення, і приклади основ включають, але не обмежуються ними, триетиламін, діізопропілетиламін або пірролідін. Розчинником для реакції може бути DCM, ТГФ, толуол, ДМСО або ДМФ.

Спосіб Е є способом введення групи -X [наприклад, 6 в 7, 10 - (I), 11 в (I) або 9 в 12]. Це може вимагати або не вимагати спочатку перетворення сульфиду (-SMe) у сульфоксид (-SOMe) або сульффон (-SO₂Me). Дане перетворення може досягатися з використанням мета-хлорпероксибензойної кислоти (mCPBA) з високим виходом і чистотою. Підходящі способи окислення для використання тут включають використання одного або двох еквівалентів мета-хлорпероксибензойної кислоти (mCPBA) або Оксона[®], даючи або сульфоксиди або сульфони. Окислення сульфідів у сульфоксиди або сульфони може також проводитися за допомогою OsO₄ і каталітичного амін N-оксиду, перекису водню, перекису водню/NaWO₄, та інших перкислот, кисню, озону, органічних перекисів, перманганату калію і цинку, персульфату калію і гіпохлориту натрію. Наступне заміщення сульффонової групи -SO₂Me (аналогічним чином усі реакції заміщення, згадані нижче, можуть досягатися з використанням сульфиду -SMe або сульфоксиду -SOMe) вимагає підходящого нуклеофілу (наприклад, аміну, спирту), що містить ланку -X. Замищення амінами звичайно проводяться за допомогою надлишку аміну в N-метилпірролідині (Barvian et al., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Дана реакція проходила із широким рядом первинних амінів з відмінними виходами. У деяких випадках (при O-заміщенні або утворенні сульфонаміду) аніон нуклеофілу отримувався за допомогою основи (звичайно гідриду натрію) в ДМФ (або ДМСО), а потім додавався до сульфону. Виходи в даних реакціях були звичайно нижче. Сульффон може заміщатися первинним і вторинним алкіламінами без додаткового каталізу основою, переважно в полярному апротонному розчиннику, такому як, але не обмеженому ним, N-метилпірролідин-2-он (NMP), і при температурах, що змінюються, у залежності від нуклеофільності аміну. Наприклад, заміщення сульфону етаноламіном в NMP відбувалося за 30 хвилин при 65°C, хоча більш утруднені аміни, такі як трис(гідроксиметил)амінометан, можуть вимагати підвищених температур і більш тривалих періодів реакції (80°C протягом 24-годинного часу реакції). Сульффон може також заміщатися первинним або вторинним аміном з додатковою ненуклеофільною основою (наприклад, DIPEA) в апротонних розчинниках, як DCM, CH₃CN, NMP, та при температурах, що варіюють, у залежності від нуклеофільності аміну.

Сульффон може також заміщатися відповідним ариламином, або гетероариламіном при підвищених температурах, іноді вимагаючи утворення арил- або гетероариламінового аніону за допомогою гідриду натрію або іншої придатної основи, в ДМСО. На додаток до сказаного, сульффон може легко заміщатися алюмінієвими солями арил- або гетероариламінами, як описано раніше в патентній літературі (див., наприклад, WO 99/32121, зміст якої включається в опис у вигляді посилання на неї). Аналогічним чином сульффон може заміщатися арил- або гетероарил або алкілтіолами або алкіловими або ариловими або гетероариловими спиртами. Аналоги, що містять сульфони як X замісники, можуть заміщатися алкоксидами натрію в

спирті, або альтернативно, з використанням реакційноздатних алкоксидних або феноксидних нуклеофілів, що можуть генеруватися зі спирту або фенолу, з придатною основою, такою як натрій, NaN або бістриметилсиліламід натрію, у полярному апротонному розчиннику, такому як ДМСО, або без нього. Аналогічним чином, сульффон може заміщатися вуглецевими нуклеофілами. Підходящі вуглецеві нуклеофіли включають, але не обмежуються ними, арил реагенти Грін'єра, алкіл реагенти Грін'єра або родинні металорганічні сполуки, такі як органічні сполуки літію, цинку, олову, міді або бору. Дані реакції можуть у деяких випадках вимагати каталізу перехідними металами, такими як Pd або Ni каталізатори.

Спосіб F є способом сполучення з відповідними арильними групами для перетворення 7 в сполуки формули (I) або (6 в 10). Дане перетворення може досягатися з використанням без обмеження ними кислот (наприклад, F1A) в умовах зшивання по Сузукі, із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій(0). Умови сполучення передбачають використання відповідних розчинників. Дані розчинники включають, але не обмежуються ними, діоксан, ТГФ, ДМФ, ДМСО, NMP, ацетон, воду, або сполучення або суміш них. Переважно розчинником є ТГФ/вода або діоксан/вода. Умови сполучення передбачають також присутність каталітичної кількості каталізаторів, і дані каталізатори включають, але не обмежуються ними, тетракис(трифенілфосфін)паладій(0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂, або [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій(II).

Реакція сполучення може вимагати, а може і не вимагати присутності основи. Придатні основи включають, але не обмежуються ними, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc або їх сполучення або суміші. Переважно основою є K₂CO₃ і KOAc.

Реакція сполучення може вимагати, а може і не вимагати нагрівання. Нагрівання може здійснюватися за допомогою звичайно масляної бані або мікрохвильового опромінення, і температура може варіюватися від кімнатної температури до >100°C, а саме, температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Реакція сполучення може вимагати, а може і не вимагати герметизованої або запаяної реакційної посудини, і внутрішній тиск може мінятися від однієї атмосфери до 100 атмосфер.

Альтернативно, зшивання може проводитися з використанням арил або гетероарил органоцинку [наприклад, арил/гетероарил-ZnBr, арил/гетероарил-ZnCl, арил/гетероарил-Zn-арил/гетероарил], органоліді [наприклад, (арил/гетероарил)₂-CuLi], органоолу [наприклад, арил/гетероарил-Sn(CH₃)₃, арил/гетероарил-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], (наприклад, F1C), або інших металорганічних реагентів (наприклад, F1B) відомих у даній галузі техніки [див., наприклад, Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68]. Дані типи реакцій сполучення вимагають використання відповідних розчинників. Такі розчинники включають, але не обмежуються ними, діоксан, ТГФ, метиленхлорид, хлороформ, бензол,

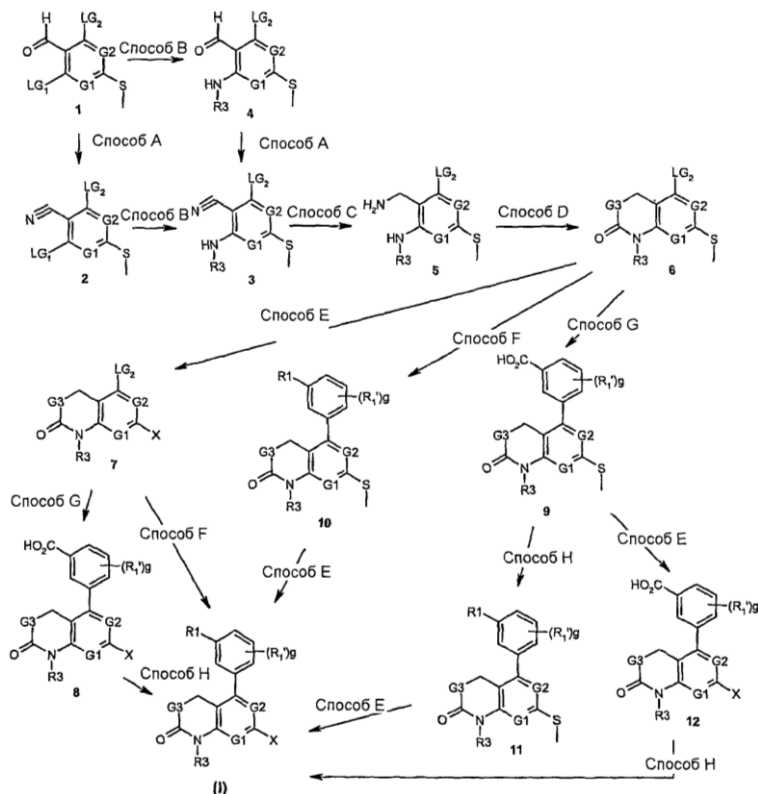
гексан, етиловий ефір, трет-бутилметиловий ефір або їх сполучення або суміші. Реакція сполучення може вимагати, а може і не вимагати присутності каталітичної кількості каталізатора. Такі каталізатори включають, але не обмежуються ними, тетраакис(трифенілфосфін)паладій(0), PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})_2$. Температура реакції може варіюватися від -78°C до $>100^\circ\text{C}$, а саме, температура кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Альтернативно, дана стадія реакційного процесу може проводитися, якщо необхідно, в умовах підходящого мікрохвильового опромінення. Дана реакція може вимагати, а може і не вимагати запаяної реакційної посудини, і внутрішній тиск може мінятися від однієї атмосфери до 100 атмосфер.

Спосіб G є способом сполучення 7 (або 6, або 16) з арильною групою, чия структура має підходящий попередник (наприклад, кислотну групу $-\text{CO}_2\text{H}$) з перетворенням у кінцевий замісник R_1 у формулі (I). Дана трансформація може досягатися з використанням, без обмеження ними, боронових кислот (наприклад, G1A) або захищених кислот (наприклад, G1C) в умовах сполучення Сузукі, (ТГФ/вода і K_2CO_3) із застосуванням паладієвого каталізатора, такого як тетраакис(трифенілфосфін)паладій(0). При бажанні дані реакції сполучення Сузукі можуть проводитися в мікрохвильових умовах. Боронова кислота (D1A або D1E) або складний ефір можуть синтезуватися або за допомогою сполучення, що каталізується паладієм, арилгалогеніду і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану, або транс-металювання арилгалогеніду реактивом Грін'єра, наприклад ізопропілмагнійбромідом з наступним

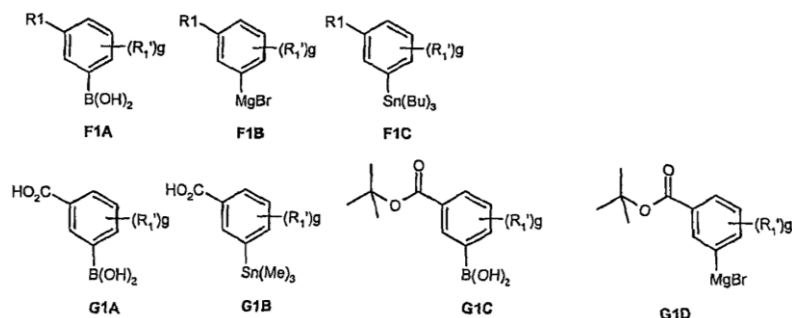
триалкілборатом (наприклад, триетилборатом) у придатному розчиннику, як ТГФ. Альтернативно, зшивання може виконуватися з використанням арил або гетероарил органоцинку, органоїді, органоолову (наприклад, G1B), або інших металорганічних реагентів (наприклад, G1D) відомих в техніці [див., наприклад, Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavia* 1989, 62-68]. Потім слідє придатна де-протекція, якщо використовується захищений попередник (наприклад, G3, G4).

Спосіб H є способом трансформації придатного попередника (наприклад, кислотної групи $-\text{COOH}$ у сполуках 8, 9 або 12) у кінцевий замісник R_1 . Даний тип перетворень може досягатися з використанням добре відомих у даній галузі прийомів. Перетворення може проводитися в одну стадію (таким чином, як сполучення з амінами $\text{HN}(\text{R}_{10})\text{R}_b$ у стандартних умовах сполучення, наприклад, EDC/HOBT/ET₃N в CH_3CN ; сполучення зі спиртом, HOR_b у стандартних умовах сполучення, наприклад, DCC, DMAP в DCM з утворенням складних ефірів, або відновлення в спирт) або більше, ніж в одну стадію (наприклад, перегрупування Curtius з утворенням ізоціанату з наступним обробленням сечовини з амінами або утворенням хлорангідриду кислоти, з наступним додаванням аміну, $\text{HN}(\text{R}_{10})\text{R}_b$ або спирту, HOR_b плюс нуклеофільна основа, наприклад, DIPEA в апротонному розчиннику, як DCM. Дане перетворення може вимагати стадія зняття захисту або депротекції для введення спочатку попередника (наприклад, гідроліз $-\text{CO}_2\text{Me}$ сумішшю $\text{LiOH}/\text{TGF}/\text{вода}$ для одержання $-\text{COOH}$).

Схема 1



Приклади реагентів для способів F та G



Одержання сполук формули (Ia) може бути досягнуте за допомогою сполуки 14, що у свою чергу може бути отримана з альдегіду 1, як показано на Схемі 2. Для забезпечення відповідного перетворення в Схемі 2 можуть використовуватися підходящі методики зі Способів A-H.

Спосіб I є способом утворення сечовини для перетворення 4 в 13. Він може досягатися, дотримуючись методик, добре відомих у даній галузі. Методики включають, але не обмежуються ними, реакцію з ClSO_2NCO (або Me_3SiNCO) з наступною обробкою водою, реакцію з COCl_2 (CDI, або трифосген) з наступною обробкою NH_3 (або NH_4OH), реакцію із ClCO_2Me (або ClCO_2Et) з наступною обробкою аміаком NH_3 (або NH_4OH) або реакцію з $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{(t-Bu)}$.

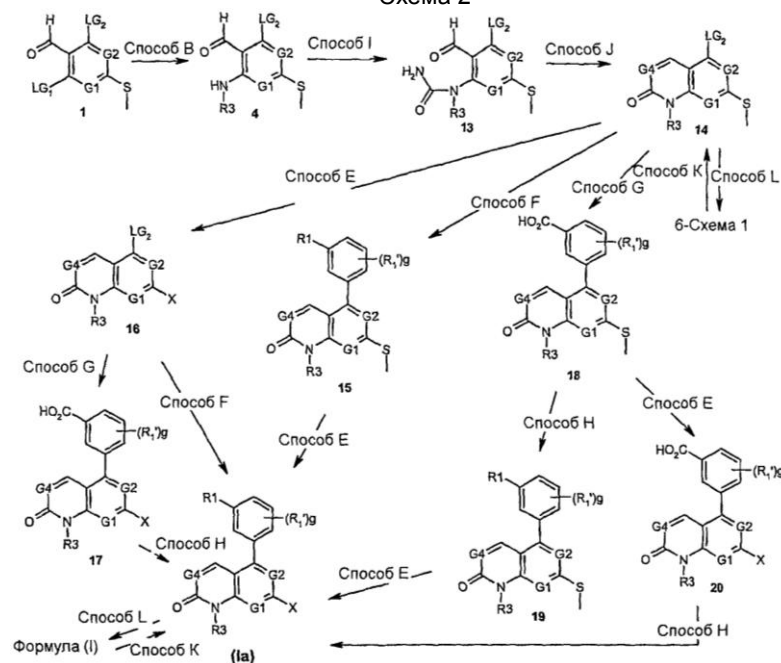
Спосіб J є способом утворення іміну для перетворення 13 в 14. Це може досягатися, дотримуючись різних методик відомих у техніці. Методики включають, але не обмежуються ними, обробку кислотою, що включає TFA, HOAc, HCl, H_2SO_4 або кислоту Льюїса (наприклад, AlCl_3). Дане перетворення може вимагати підвищених температур (наприклад, нагрівання, кипіння розчинника зі зворотним холодильником, мікрохвильове опромінення) у

відповідних органічних розчинниках (наприклад, ТГФ, CH_2Cl_2 , толуол, ДМСО, CH_3CN або діоксан).

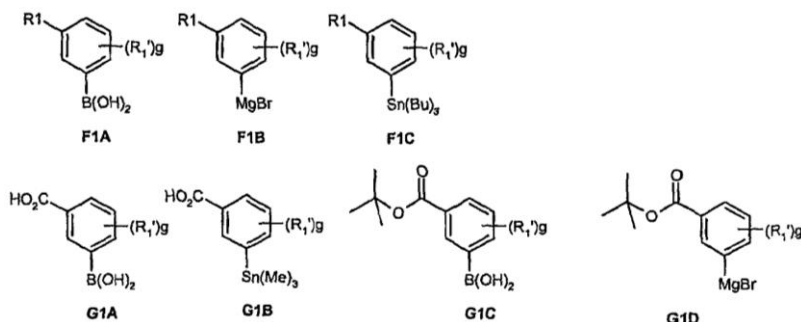
Спосіб K є альтернативним методом одержання сполук у Схемі 2. Даний спосіб призначений для де-насичення (втрата 2H в формулі) сполук у Схемі 1, що дає в результаті відповідні сполуки в Схемі 2. Дане перетворення включає, але не обмежується ними, сполуки формули (Ia)-Схема 2 із сполуки формули (I)-Схема 1, 14-Схема 2 з 6-Схема 1. Даний тип перетворень може досягатися, дотримуючись методів добре відомих у техніці (наприклад, обробка NBS і AIBN у CCl_4 при підвищених температурах, обробка MnO_2 в хлорбензолі при підвищених температурах).

Спосіб L є способом відновлення сполук у схемі 2. Даний спосіб дає альтернативну методику синтезування сполук у Схемі 1 (наприклад, сполука Формули (Ia)-Схема 2 в сполуку формули (I)-Схема 1, 14-Схема 2 в 6-Схема 1). Даний тип перетворення може досягатися шляхом використання придатних способів відновлення іміну, опублікованих у даній галузі техніки (наприклад, обробка сполукою Et_3SiH , NaBH_4 , $\text{H}_2\text{-Pd/C}$).

Схема 2



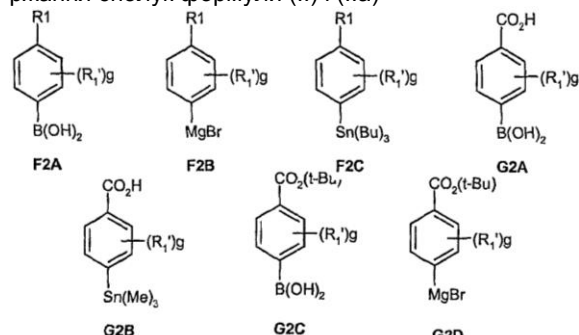
Приклади реагентів для способів F та G



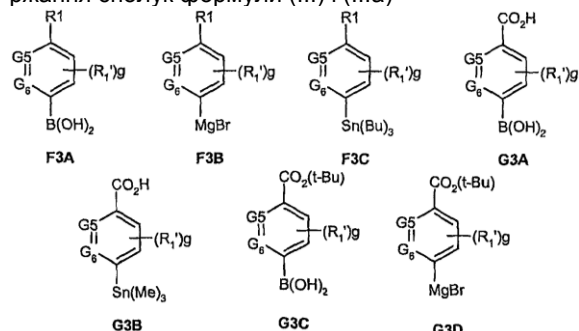
Сполуки формули (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa) можуть бути отримані за допомогою застосування процедур синтезу, описаних вище в Схемі 1 і 2, за винятком того, що в Спосібі F & G варто використовувати придатні реагенти. Приклади даних реагентів включають, але не обмежуються сполуками, показаними в Схемі 3. Придатні реагенти в Спосібі F & G для одержання сполук Формули (VIb-VII) вимагають присутності G5-8 у відповідному положенні.

Схема 3

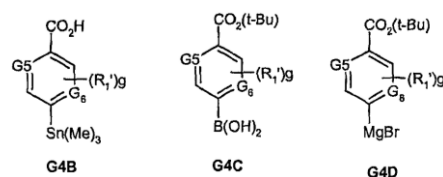
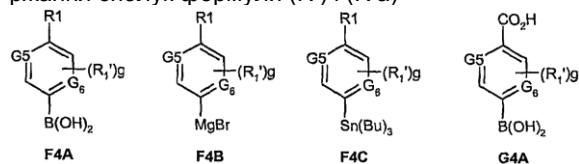
Приклади реагентів у Спосібі F та G для одержання сполук формули (II) і (IIa)



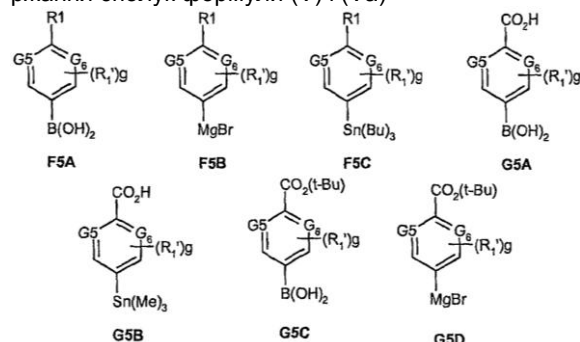
Приклади реагентів у Спосібі F та G для одержання сполук формули (III) і (IIIa)



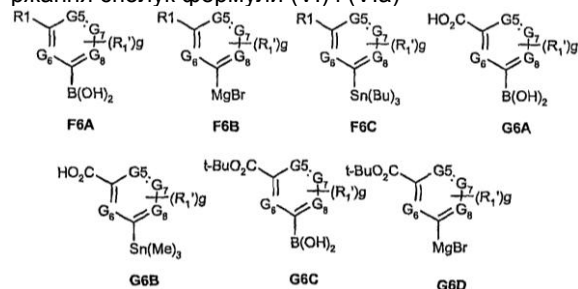
Приклади реагентів у Спосібі F та G для одержання сполук формули (IV) і (IVa)



Приклади реагентів у Спосібі F та G для одержання сполук формули (V) і (Va)



Приклади реагентів у Спосібі F та G для одержання сполук формули (VI) і (VIa)

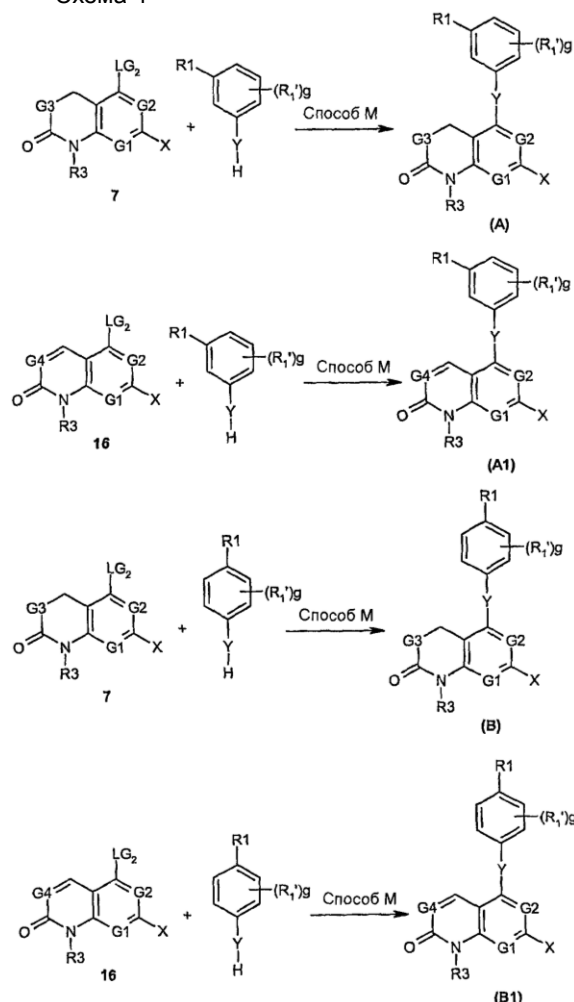


Одержання сполук формули (A), (A1), (B) або (B1) може бути досягнуте з відповідних проміжних сполук в Схемі 1 (або Схемі 2) з використанням відповідних способів синтезу відомих фахівцям при ознайомленні з відповідною літературою. Приклад даних типів одержання демонструється, але не обмежується цим, у Схемі 4. Одержання може здійснюватися по реакції сполуки 7 (для A або B) або 16 (для A1 або B1) із ще одним реагентом з відповідними структурами, показаними на Схемі 4, із застосуванням Способу M.

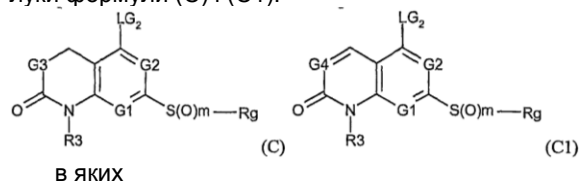
Спосіб M є способом заміщення -LG₂ відповідною сполукою, що містить структурну ланку -Y-H. Це може досягатися нагріванням реакційних сумішей у відповідних розчинниках. Спосіб нагрівання може бути обраний з або звичайної масляної бані

або мікрохвильових опроміненнь. Розчинниками можуть бути CH_2Cl_2 , ДМСО, ДМФ, толуол, бензол, CH_3CN або NMP. Реакція може вимагати або не вимагати присутності основи. Приклад основи можна вибрати, але не обмежуватися ними, із триетиламіну, діізопропілетиламіну, NaN , $n\text{-BuLi}$, трет- BuLi , трет- BuOK , Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 і піридину. Дане перетворення може вимагати також присутності каталітичної кількості каталізаторів, що містять перехідні метали (наприклад, Pd , Cu , Ni , або W). Дані каталізатори включають, але не обмежуються ними Pd/C , $\text{Pd(PPh}_3)_4$ та PdCl_2 . Сполуки, що мають $\text{Y}=\text{S(O)}_m$ або $\text{S(O)}_m\text{C(R}_y\text{)(R}_z\text{)}$, можуть бути отримані також окисленням їх відповідних сполук з $\text{Y}=\text{S}$ або $\text{SC(R}_y\text{)(R}_z\text{)}$. Придатні способи окислення для використання тут включають, але не обмежуються ними $m\text{CPBA}$, Оксон, OsO_4 , H_2O_2 , перманганат калію і цинку.

Схема 4



Один аспект винаходу представляє нові сполуки формули (C) і (C1):



В ЯКИХ

G1 , G2 , G3 і G4 мають значення, описані тут для формули (I);

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

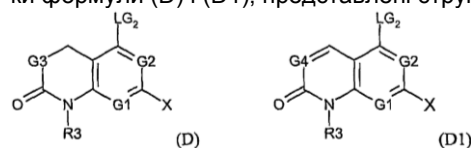
R_g представляє C_{1-10} алкіл;

LG_2 представляє хлор, бром, йод, або $\text{O-S(O)}_2\text{CF}_3$;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним (як визначено тут для формули (I)).

В одному втіленні R_g представляє метил. У ще одному втіленні m представляє 0 або 1.

Ще один аспект винаходу представляє сполуки формули (D) і (D1), представлені структурою:



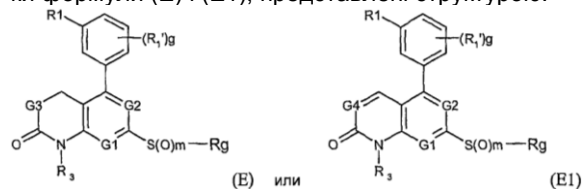
В ЯКИХ

G1 , G2 , G3 , G4 і X мають значення, описані тут для формули (I);

LG_2 представляє хлор, бром, йод, або $\text{O-S(O)}_2\text{CF}_3$;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, в яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним (як визначено тут для формули (I)).

Ще один аспект винаходу представляє сполуки формули (E) і (E1), представлені структурою:



В ЯКИХ

G1 , G2 , G3 , G4 , R_1 і $(\text{R}_1)_g$ мають значення, описані тут для формули (I);

m представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

R_g представляє C_{1-10} алкіл;

LG_2 представляє хлор, бром, йод, або $\text{O-S(O)}_2\text{CF}_3$;

R_3 представляє C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_{1-10} алкіл фрагменти, в яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним (як визначено тут для формули (I)).

Характерними представниками прикладів сполук Формули (E) і (E1) є:

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід

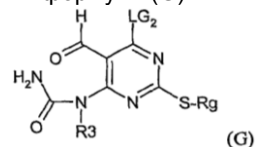
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

Слід також розуміти, що винаходом охоплюється аналогічний комплект сполук формул (F) і (F1), коли R₁ фрагмент є заміщеним у 3-положенні фенільного кільця, як показано в сполуках форму-

ли (II) і (IIa). Охоплюються також аналогічні проміжні сполуки для інших формул, приведених тут, у яких C4 положення фармакофору заміщене різноманітними гетероарильними кільцями, наприклад, G5/G6, і ін. формул, описаних тут, як формули (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), і ін.

Ще один аспект винаходу представляє сполуки формули (G):



в якій

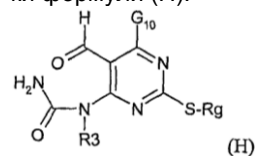
LG₂ представляє хлор, бром, йод, або O-S(O)₂CF₃;

R_g представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл;

R₃ представляє C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоарилC₁₋₁₀алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним.

Підходящим чином R₃ є заміщеним, як визначено тут для формули (I).

Ще один аспект винаходу представляє сполуки формули (H):



в якій

G₁₀ представляє арил, арилC₂₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₂₋₁₀алкіл; арилC₂₋₁₀алкеніл, арилC₂₋₁₀алкініл, гетероарилC₂₋₁₀алкеніл, гетероарилC₂₋₁₀алкініл, C₂₋₁₀алкеніл, або C₂₋₁₀алкініл фрагменти, що можуть бути необов'язково заміщені групою R₁ і (R₁)_g;

R₁ представляє C(Z)N(R₁₀')(CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O(CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')(C(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b); N(R₁₀')(C(Z)N(R₁₀')(CR₁₀R₂₀)_vR_b); або N(R₁₀')(OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b);

R₁' незалежно обраний у кожному випадку з водню, галогену, C₁₋₄алкілу, галоген-заміщеного C₁₋₄алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, або (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b представляє водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, що за винятком водню, усі можуть бути необов'язково заміщеними;

R₅ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкілу, C₂₋₄ алкенілу, C₂₋₄ алкінілу або NR₄R₁₄', за винятком того, що фрагменти SR₅ представляють SNR₄R₁₄', S(O)₂R₅ представляє SO₂H і S(O)R₅ представляє SOH;

R₄' і R₁₄' кожен незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу, або R₄' і R₁₄' разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, яке необов'яз-

ково містить додатковий гетероатом, обраний з NR₉;

R_d і R_{d'} незалежно обрані у кожному випадку з водню, C₁₋₄алкільного, C₃₋₆циклоалкільного, C₃₋₆циклоалкілC₁₋₄ алкільного фрагментів, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним; або R_d і R_{d'} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5 або 6 членів, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, обраний з кисню, сірки або NR₉;

R₉ незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₀ і R₂₀ незалежно обрані у кожному випадку з водню або C₁₋₄ алкілу;

R_{10'} незалежно обраний у кожному випадку з водню або C₁₋₄алкілу;

R₁₂ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеного C₁₋₄алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілC₁₋₄ алкільного фрагментів, у яких кожен з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

R₁₃ незалежно обраний у кожному випадку з водню, C₁₋₄ алкільного, галоген-заміщеногоC₁₋₄алкільного, C₂₋₄ алкенільного, C₂₋₄алкінільного, C₃₋₇циклоалкільного, C₃₋₇ циклоалкілC₁₋₄алкільного, C₅₋₇циклоалкенільного, C₅₋₇ циклоалкенілC₁₋₄алкільного, арильного, арилC₁₋₄алкільного, гетероарильного, гетероарилC₁₋₄алкільного, гетероциклільного, або гетероциклілC₁₋₄ алкільного фрагмента, у яких кожний з даних фрагментів, за винятком водню, може бути необов'язково заміщеним;

v представляє 0 або ціле число, що має значення 1 або 2;

v' незалежно обраний у кожному випадку з 0 або цілого числа, що має значення 1 або 2;

Z незалежно обраний у кожному випадку з кисню або сірки;

R_g представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀алкіл;

Перелік скорочень

R₃ представляє C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₁₀алкіл, арил, арилC₁₋₁₀алкіл, гетероарил, гетероарилC₁₋₁₀алкіл, гетероцикліл або гетероциклілC₁₋₁₀алкіл фрагменти, у яких кожний з даних фрагментів, може бути необов'язково заміщеним.

R₃ підходящим чином є заміщеним, як визначено тут для сполук формули (I).

Сполуки формули (H) можуть бути отримані за допомогою реакції сполуки, описаної як структура 4 на Схемі I у WO 02/059083 із заміщеним підходящим чином ізоціанатом, таким як CIS(O)₂NCO, або TMS-NCO в апротонному органічному розчиннику, такому як толуол, метиленхлорид, хлороформ, бензол, ТГФ, гексан, необов'язково з нуклеофільною основою, такою як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, з наступною реакцією з аміаком; або за допомогою реакції структури 4 з фосгеном в апротонному органічному розчиннику, такому як толуол, метиленхлорид, хлороформ, бензол, ТГФ, гексан, необов'язково з нуклеофільною основою, такою як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, з наступною реакцією з аміаком, або по реакції структури 4 з SOCl₂ або метилхлорформіатом або іншими хлорформіатами в апротонному органічному розчиннику, такому як толуол, метиленхлорид, хлороформ, бензол, ТГФ, гексан, необов'язково з нуклеофільною основою, такою як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, з наступною реакцією з аміаком. Дана реакція може вимагати, а може і не вимагати нагрівання (наприклад, температури між кімнатною температурою і 250°C). Нагрівання може здійснюватися будь-як способом і може включати використання масляної бані або мікрохвильового опромінення.

Експериментальна частина

Винахід тепер буде описано з посиланням на наступні нижче приклади, що є лише ілюстративними і не повинні розглядатися як обмеження ними обсягу винаходу. Усі температури даються в градусах по сто-градусній шкалі, усі розчинники мають найбільш високу, яка доступна, чистоту, а всі реакції проходять у безводних умовах в атмосфері Ar, коли це необхідно.

DMAp: 4-(Диметиламіно)піридин	SPE: Твердофазна екстракція
DCM: Дихлорметан	m-CPBA: 3-Хлорбензол-карбопероксидна кислота
DMF: N,N-Диметилформамід	MDAP: Мас спрямований AP аналіз
dppf: 1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен	NIS: N-Йодсукцинімід
DMSO: (ДМСО) Диметилсульфоксид	HATU: Гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
DIPEA: N,N-Диізопропілетиламін	HBTU: Гексафторфосфат O-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
DSC: диференціальна скануюча калориметрія	HOBT: 1-гідроксибензотриазолгідрат
EtOAc: Етилацетат	IPA: Ізопропіловий спирт
EDC: Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду	THF: (ТГФ) Тетрагідрофуран
TFA: Трифтороцтовий ангідрид	mol: (мол) молі
M: молярний	mmol: (ммол) мілімолі
L: літри	satd: насичений

m: мілілітри	eq: (еквів) еквіваленти
g: (г) грами	min: (хв) хвилини
mg: (мг) міліграми	mp: (т.пл.) температура плавлення
h: (г) години	rt: кімнатна температура
Aq: водний	NMR: 1-метил-2-пірролідінон

LC-MS Експериментальні Умови:
Рідинний хроматограф
Система: Система Shimadzu LC з SCL-10A
Controller (регулятор або контролер) та подвійним
УФ детектором
Аутопробовідбірник: Leap CTC з шестиканаль-
ним інжектором Valco

Колонка: Аквасил/Аквасил (C18 40x1 мм)
Інж. об'єм (мкл): 2,0
Розчинник А: вода, 0,02% TFA
Розчинник У: MeCN, 0,018% TFA
Гradient: лінійний
Канал А: УФ 214 нм
Канал У: ELS

Стадія	Час (хв)	Тривалість (хв)	Швидкість потоку (мкл/хв)	Розчинник А	Розчинник В
0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

Мас Спектрометр: PE Sciex Single Quadrupole
LC/MS API-150

Полярність: Позитивна
Спосіб пошуку: Профіль
Загальні процедури

Спектри ядерного магнітного резонансу реєструвалися при 400 МГц із використанням Bruker AC 400 спектрометру. CDCl₃ - дейтеріохлороформ, DMSO-d₆ - гексадейтеріодиметилсульфоксид, і CD₃OD (або MeOD) - тетрадейтеріометанол. Хімічні зрушення приводяться в частинах на мільйон (δ) вниз від внутрішнього стандарту тетраметилсилану (TMS) або NMR (ЯМР) розчинника. Скорочення для даних ЯМР є наступними: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = кватет, m = мультиплет, dd = дублет дублетів, dt = дублет триплетів, app = видимий або явний, br = розширений. J вказує ЯМР константу сполучення, обмірювану в Герцах. Мас спектри знімалися на приладах з використанням прийомів електророзпилювальної (ES) іонізації. Усі температури даються в градусах Цельсія. Всі інші скорочення є такими, як описані в ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

Для тонкошарової хроматографії використовувалися тонкошарові пластини Analtech Silica Gel GF і E. Merk Silica Gel 60 F-254. Як флеш, так і хроматографія під дією сили ваги, здійснювалася на силікагелі E.Мерк Кизельгель 60 (230-400 меш). Препаративна ВЕРХ проводилася з використанням Препаративної Системи Gilson з використанням елювання на Luna 5мк C18(2) 100А колонці зі зверненою фазою 10-80 gradientом (0,1% TFA у суміші ацетонітрил/0,1% водна TFA) або 10-80

gradientом (ацетонітрил/вода). Комбіфлеш система, використовувана в даній заявці для очищення, закуповувалася у фірми Isco, Inc. Комбіфлеш очищення здійснювалося з використанням колонки, попередньо заповненої SiO₂, детектора з УФ довжиною хвилі при 254 нм і змішаних розчинників.

Нагрівання реакційних сумішей з мікрохвильовими опроміненнями здійснювалося на Smith Creator (закуповуваному в Personal Chemistry, Forboro/MA, у даний час власник Biotage), Emrys Optimizer (закуповуваному в Personal Chemistry) або мікрохвильовому Explorer (закуповуваному в CEM Discover, Matthews/NC).

Загальна процедура заміщення сульфоксид/сульфон

Сульфоксид/сульфон шаблона розчиняють у суміші ТГФ/CHCl₃ (1:1), додають амін (5 екв.) і діізопропілетиламін (3 екв.) і залишають перемішуватися протягом 1 години. Суміш концентрують у вакуумі.

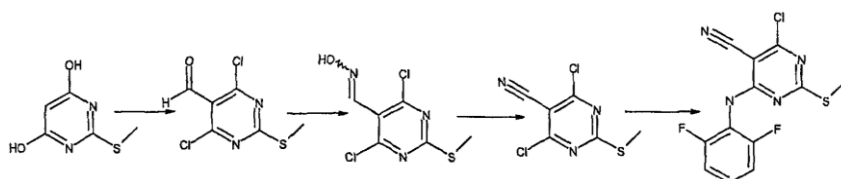
Загальна процедура НАТУ сполучення

Кислоту розчиняють у ДМФ і додають НАТУ (1 екв.). Додають DIEA (2 екв.) з наступним аміном (1,1 екв.) і залишають перемішуватися протягом 18 годин. Реакційна суміш концентрується і повторно розчиняється в CHCl₃.

Приклад 1

3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-циклобутил-4-метилбензамід

1a) 4-хлор-6-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбонітрил



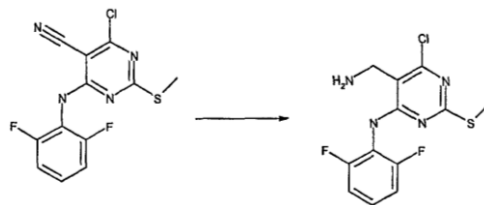
До розчину хлорокису фосфору (65 мл, 0,70 мол) в трихлоретилені (46,5 мл) повільно додавався ДМФ (25 мл, 0,32 мол) для підтримки температури між 5°C-10°C. Розчин потім нагрівався до кімнатної температури перед тим як порціями додавався 6-гідрокси-2-(метилтіо)-4-(1H)-піримідинон (25 г, 0,16 мол). Отримана в результаті реакційна суміш нагрівалася при 80°C протягом ночі з наступним концентруванням у вакуумі. Суспензія, що виходить у результаті, як залишок вливалася в лід, перемішувалася приблизно 2 години, потім фільтрувалася, даючи неочищений продукт. Неочищений продукт далі очищувався за допомогою перекристалізації з гексаном, даючи 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегід (21,3 г, 61%). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,66 (с, 3H), 10,4 (s, 1H).

До суміші гідрохлориду гідроксиламіну (139 мг, 2,0 ммол), HOAc (0,113 мл, 2,0 ммол) і EtOH (5 мл) додавався 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегід (223 мг, 1,0 мол) до кімнатної температури. Розчин потім нагрівався при 50°C протягом приблизно 1 години, при 60°C протягом приблизно 30 хвилин і при 70°C протягом приблизно 30 хвилин перед тим як він концентрувався у вакуумі і промивався водою (10-20 мл), даючи оксим 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегіду (190 мг, 80%). LC-MS m/z 238 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ 1,57 хвилини, 1,65 хвилини; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,62, 2,65 (3H), 7,53, 8,30 (1H).

До оксиму 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегіду (2,38 г, 10 ммол) повільно при кімнатній температурі додавався SOCl_2 (21,8 мл, 0,30 мол). Розчин потім нагрівався при 75°C протягом приблизно 3 годин перед тим як він концентрувався у вакуумі. Залишок SOCl_2 видалявся за допомогою випарювання з толуолом (5 мл) в умовах вакууму. Отримана в результаті тверда речовина промивалася EtOH/ H_2O (10 мл, 1:1), даючи 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбонітрил (2,04 г, 93%). LC-MS m/z 220 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ 1,99 хвилини; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,64 (3H).

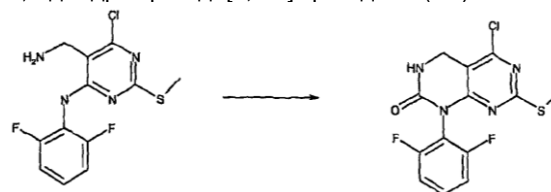
До розчину 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбонітрилу (2,20 г, 10,0 ммол) в ДМФ (10 мл) додавався 2,6-дифторанілін (2,17 мл, 20,0 ммол). Розчин перемішувався при 50°C протягом приблизно 60 хвилин. Суміш повільно додавалася в розчин MeOH (20 мл) і води (30 мл). Отримана в результаті тверда речовина фільтрувалася і промивалася MeOH/ H_2O (20 мл, 1:1), даючи 4-хлор-6-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбонітрил у вигляді білої твердої речовини (2,82 г, 90%). LC-MS m/z 313 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺; ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,35 (m, 1H).

1b) 5-(Амінометил)-6-хлор-N-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-4-піримідинамін



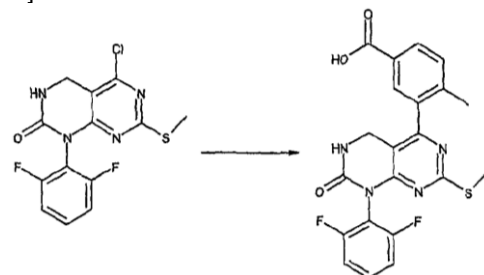
До розчину 4-хлор-6-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбонітрилу (0,938 г) додавався боран-ТГФ комплекс (1,0M, 15 мл). Потім реакційна суміш нагрівалася при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом приблизно 4 годин доти, поки не зникав вихідний матеріал. Розчин охолоджувався до кімнатної температури, змішувався з розчином HCl (6M, 5 мл), і перемішувався при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин. Потім розчин змішувався з розчином NaOH (3M) до pH 9,0-10,0. Органічна фаза відокремлювалася і водний шар екстрагувався етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивалися сольовим розчином (50 мл), збиралися, сушилися сульфатом натрію і концентрувалися, даючи зазначену в заголовку сполуку 0,97 г (кількісний). LC-MS m/z 317 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 1,5 хвилини (час затримання).

1с) 5-Хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он



До розчину 5-(амінометил)-6-хлор-N-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-4-піримідинаміну (0,317 г) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавалася суміш карбонілдіімідазолу (0,178 г) в CH_2Cl_2 (5 мл). Отримана в результаті суміш перемішувалася протягом приблизно 3 годин при кімнатній температурі, змішувалася із CH_2Cl_2 (10 мл) і промивалася HCl (1норм, 2×10 мл) і водою (20 мл). Органічні шари збиралися, сушилися сульфатом натрію, фільтрувалися і концентрувалися, даючи зазначену в заголовку сполуку (0,279 г, 81%). LC-MS m/z 343 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 1,75 хвилини (час затримання); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,40 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,84 (шир., 1H), 4,62 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

1d) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-метилбензойна кислота

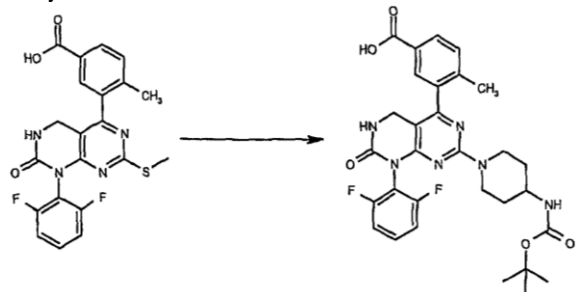


У розчин, що перемішується, 3-йод-4-метилбензойної кислоти (60 г, 0,22 мол, 1 екв.) в

дегазованому ДМФ (1400 мл, 23,3 об'єм) завантажувалася 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (81,4 г, 0,32 мол, 1,4 екв.) з наступним додаванням ацетату калію (112 г, 1,14 мол, 5 екв.) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (18,7 г, 0,02 мол, 0,1 екв.). Отримана в результаті суміш поміщалася в атмосферу азоту і нагрівалася до 80°C з виключенням освітлення протягом ночі. Суміш потім концентрувалася у високому вакуумі і залишок розподілявся між етилацетатом і 2М HCl. Суміш потім фільтрувалася і шари відокремлювалися. Водна фаза повторно екстрагувалася етилацетатом. Об'єднані органічні залишки промивалися сольовим розчином, сушилися і випарювалися, даючи коричневу тверду речовину, що наносилося на шар кремнезему і потім елюювалася сумішшю 2:1 циклогексан:етилацетат. Фракції потім поєднувалися і випарювалися, даючи коричневу піну, що розтиралася з циклогексаном, збиралася за допомогою фільтрування, потім сушилася у вакуумі, даючи 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту. δ CDCl₃ 8,50-8,49 (1H, д), 8,04-8,02 (1H, дд), 7,27-7,25 (1H, д), 2,61 (3H, с), 1,36 (12H, с).

5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он (200 мг, 0,58 ммол) перемішувалася з 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойною кислотою (0,23 г), K₂CO₃ (0,485г), діоксаном (18 мл) і водою (6 мл). Через отриману в результаті суміш пропускався струмінь аргону протягом 10 хвилин, потім він змішувався з Pd(PPh₃)₄ (34 мг) і нагрівався при 150°C протягом 1 години. Суміш фільтрувалася через целіт, змішувалася з 1 мл оцтової кислоти і промивалася сольовим розчином. Органічні шари збиралися, сушилися сульфатом магнію, фільтрувалися і концентрувалися, і залишок очищався за допомогою флеш-хроматографії на колонці, даючи зазначену в заголовку сполуку (160 мг). LC-MS m/z 443,2 (M+H)⁺, 1,98 хвилини (час затримання).

1e) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[4-(((1,1-диметилетил-окси)карбоніл)аміно)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

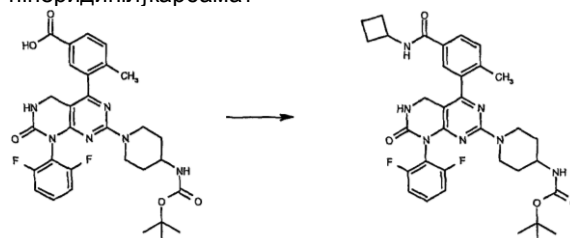


До розчину цільової сполуки з Прикладу 1d (100 мг) у метиленхлориді (20 мл) додавався m-CPBA (80 мг) при кімнатній температурі, з наступним додаванням 1 мл MeOH. Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі, розбавлялася етилацетатом і промивалася 5% Na₂CO₃, H₂O і сольовим розчином. Органічні фази збиралися, сушилися сульфатом магнію, концентрувалися,

даючи суміш сульфону і сульфоксиду у вигляді жовтої твердої речовини, що використовувалася без подальшого очищення.

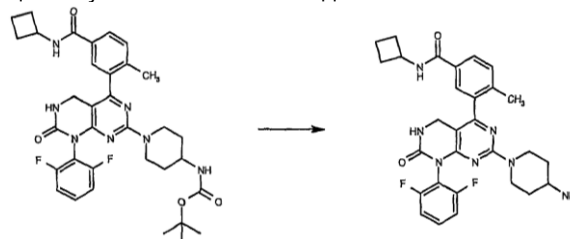
До розчину вищевказаної суміші сульфоксиду і сульфону в ТГФ (20 мл) додавався 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамат (200 мг). Реакційна суміш нагрівалася при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин потім випарювався у вакуумі і залишок очищався за допомогою флеш-хроматографії на колонці, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 595,4 (M+H)⁺, 2,18 хвилини (час затримання).

1f) 1,1-Диметилетил-{1-[4-(5-[(циклобутиламіно)карбоніл]-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}карбамат



До розчину цільової сполуки з Прикладу 1d (200 мг) в метиленхлориді (100 мл) додавалися EDC (80 мг), HOBt (60 мг) і циклобутиламін (100 мкл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі і випарювалася у вакуумі. Флеш-хроматографія давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 648 (M+H)⁺, 2,36 хвилини (час затримання).

1g) 3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-циклобутил-4-метилбензамід



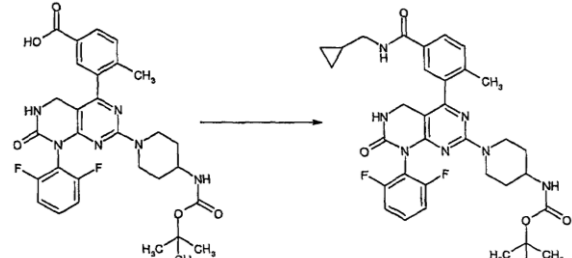
До розчину цільової сполуки з Прикладу 1f (50 мг) в CH₂Cl₂ (5 мл) додавався TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 3 годин і концентрувалася. Вона перемішувалася з етилацетатом (5 мл) і промивалася 1М розчином NaOH (5 мл) з наступним промиванням сольовим розчином. Органічна частина збиралася, сушилася K₂CO₃ і концентрувалася у вакуумі, даючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 548 (M+H)⁺, 1,61 хвилини (час затримання).

Приклад 2

3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-

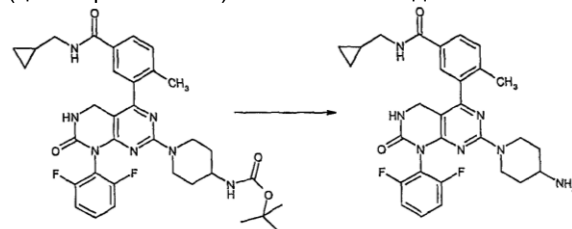
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)-4-метилбензамід

2a) 1,1-Диметилетил-{1-[4-(5-[[[(циклопропілметил)аміно]карбоніл]-2-метилфеніл]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}карбамат



До розчину 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл]аміно}-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (250 мг) в метиленхлориді (100 мл) додавалися EDC (100 мг), HOBT (70 мг) і циклопропілметиламін (110 мкл). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі і випарювалася у вакуумі. Флеш-хроматографія давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 648 ($M+H$)⁺, 2,33 хвилини (час затримання).

2b) 3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)-4-метилбензамід

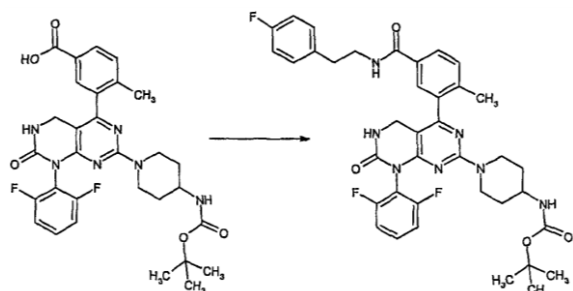


До розчину цільової сполуки з Прикладу 2a (50 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавалися TFA (1 мл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалася протягом 3 годин і концентрувалася у вакуумі. Залишок перемішувався з етилацетатом (5 мл) і розчином NaOH (1M, 5 мл). Органічна частина відокремлювалася, промивалася сольовим розчином, сушилася K_2CO_3 і концентрувалася у вакуумі, даючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 548 ($M+H$)⁺, 1,52 хвилини (час затримання).

Приклад 3

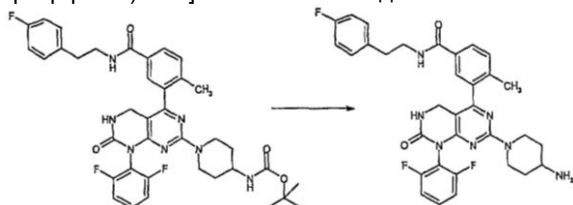
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-метилбензамід

3a) 1,1-Диметилетил-{1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-[5-((2-(4-фторфеніл)етил)аміно)карбоніл]-2-метилфеніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}карбамат



Цільова сполука виходила з 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл]аміно}-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти дотримуючись процедур Прикладу 1f за винятком використання 4-фторфенілетиламіну для утворення амідів. LC-MS m/z 716 ($M+H$)⁺, 2,47 хвилини (час затримання).

3b) 3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-метилбензамід

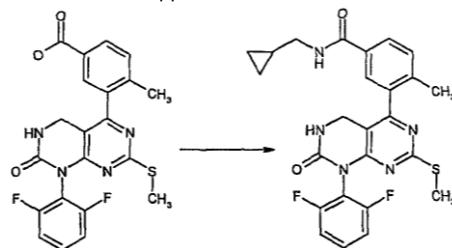


Цільова сполука виходила зі сполуки з Прикладу 3a дотримуючись процедур Прикладу 1g. LC-MS m/z 616 ($M+H$)⁺, 1,69 хвилини (час затримання).

Приклад 4

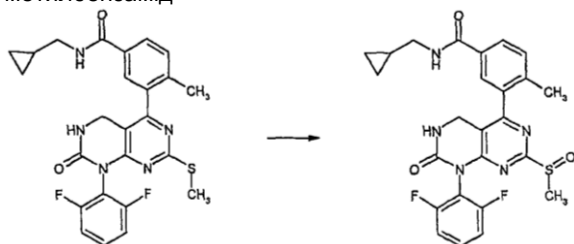
3-[2-[(2-Аміноетил)(метил)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)-4-метилбензамід

4a) N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



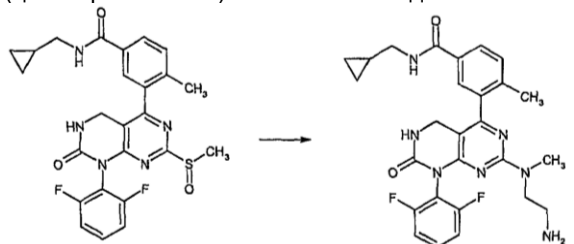
До розчину 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-метилбензойної кислоти (500 мг) в метиленхлориді (100 мл) додавалися EDC (260 мг), HOBT (160 мг) і циклопропілметиламін (260 мкл). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі і концентрувалася у вакуумі. Залишок очищувався за допомогою флеш-хроматографії на колонці, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 496 ($M+H$)⁺, 2,62 хвилини (час затримання).

4b) N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



До розчину сполуки з Прикладу 4a (500 мг) в метиленхлориді (20 мл) і метанолу (10 мл) додавався m-CPBA (200 мг) при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалася протягом 0,5 години і фільтрувалася через шар кремнезему. Розчин сушився сульфатом магнію і концентрувався, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, що використовувалася без подальшого очищення. LC-MS m/z 512 ($M+H$)⁺, 1,77 хвилини (час затримання).

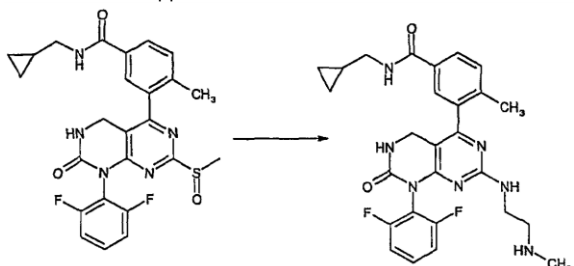
4c) 3-[2-[(2-Аміноетил)(метил)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)-4-метилбензамід



До розчину сполуки з Прикладу 4b (90 мг) в ТГФ (10 мл) додавався N-метилетилендіамін (70 мкл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин потім випарювався у вакуумі, і залишок очищався за допомогою колоночної хроматографії, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 522 ($M+H$)⁺, 1,55 хвилини (час затримання).

Приклад 5

N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



До розчину N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензаміду (90 мг) в ТГФ (10 мл) додавався N-метилетилендіамін (70 мкл) при кімнатній тем-

пературі. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин потім випарювався у вакуумі, і залишок очищався за допомогою колоночної хроматографії, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (на додаток до сполуки 4c). LC-MS m/z 522 ($M+H$)⁺, 1,47 хвилини (час затримання).

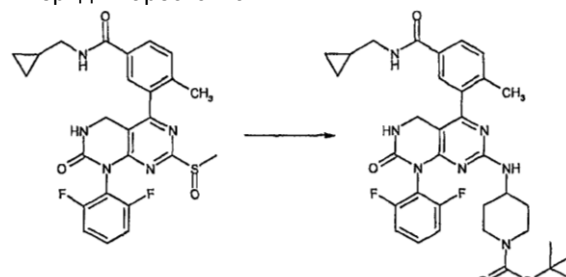
Приклад 6

N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

6a)

1,1-диметилетил-4-[[4-(5-[[циклопропілметил)аміно]карбоніл]-2-

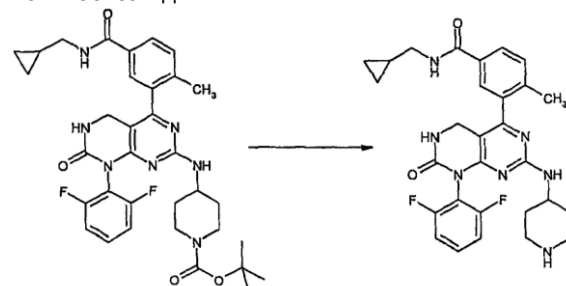
метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат



До розчину N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензаміду (100 мг) в ТГФ (10 мл) додавався 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (195 мкл) при кімнатній температурі. Реакційна суміш нагрівалася при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчин потім випарювався у вакуумі, і залишок очищався за допомогою колоночної хроматографії, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 648,4 ($M+H$)⁺, 2,16 хвилини (час затримання).

6b)

N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

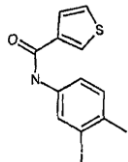


До розчину цільової сполуки з Прикладу 6a (50 мг) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавався 1 мл TFA при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 3 годин і концентрувалася у вакуумі. Залишок перемішувався з етилацетатом (5 мл) і розчином NaOH (1M, 5 мл). Органічна частина відокремлювалася, промивалася сольовим розчином, сушилася K_2CO_3 і концентрувалася у вакуумі, даючи вільну основу зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої

речовини. LC-MS m/z 548 ($M+H$)⁺, 1,46 хвилини (час затримання).

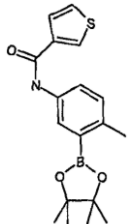
Приклад 7

N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід
7a) N-(3-йод-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід



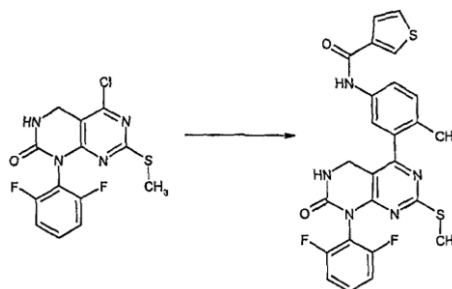
3-Тіофенкарбонова кислота (2,0 г, 15,6 ммол) розчинялася в метиленхлориді (100 мл) і додавалися 2 краплі ДМФ. Суміш охолоджувалася до 0°C и до неї повільно додавався оксалілхлорид (1,5 мл, 17,1 ммол), потім суміші давалася можливість нагрітися до кімнатної температури. Під час нагрівання спостерігалася виділення газу. 3-Метил-4-йоданілін (5,45 г, 23,5 ммол), 4 краплі піридину і K₂CO₃ (2,58 г, 18,7 ммол) розчинялися в CH₂Cl₂ (10 мл) і усе охолоджувалося приблизно до 0°C. Приблизно через 1 годину суміш хлорангідриду кислоти повільно додавалася до охолодженої анілінової суміші, давалася можливість нагрівання до кімнатної температури й усе перемішувалося протягом приблизно 18 годин. Отримана в результаті суміш фільтрувалася, промивалася етилацетатом і фільтрат концентрувався до коричневого масла. Сирий неочищений матеріал очищувався за допомогою флеш-хроматографії (10-30% етилацетату в гексані), даючи зазначену в заголовку сполуку (1,56 г, 29%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

7b) N-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-3-тіофенкарбоксамід



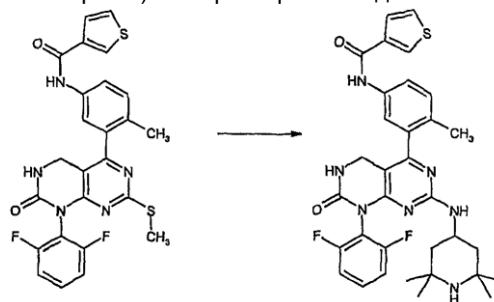
Йодид із Прикладу 7a (1,56 г, 4,5 ммол), біс(пінаcolato)диборан (2,3 г, 9,0 ммол), ацетат калію (2,21 г, 22,5 ммол) і PdCl₂.dppf (0,15 г, 0,225 ммол) розчинялися в ДМФ (50 мл) і нагрівалися приблизно до 85°C протягом приблизно 24 годин. Суміш потім концентрувалася до масла і додавалися етилацетат і вода. Органічна частина промивалася сольовим розчином і сушилася (Na₂SO₄). Сконцентрований органічний шар очищувався за допомогою флеш-хроматографії, даючи зазначену в заголовку сполуку (0,212 г, 13%).

7c) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Цільова сполука виходила з 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону дотримуючись процедур із Прикладу 1d за винятком використання N-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-3-тіофенкарбоксаміда для реакції зшивки Suzuki. LC-MS m/z 524 ($M+H$)⁺, 2,21 хвилини (час затримання).

7d) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід



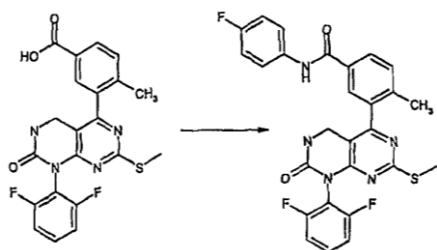
До розчину сполуки з Прикладу 7c (83 мг) в метиленхлориді (10 мл) додавався m-CPBA (41 мг) і MeOH (1 мл). Реакційний розчин перемішувався протягом ночі, розбавлявся етилацетатом і промивався 5% Na₂CO₃, H₂O і сольовим розчином. Органічна частина відокремлювалася, сушилася сульфатом магнію і концентрувалася, даючи суміш сульфону і сульфоксиду у вигляді жовтої твердої речовини, що використовувалася без подальшого очищення.

До розчину вищевказаної суміші сульфоксиду і сульфону в ТГФ (10 мл) додавався 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинамін (123 мкл). Реакційна суміш нагрівалася при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин і концентрувалася у вакуумі. Флеш-хроматографія давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 632,6 ($M+H$)⁺, 1,68 хвилини (час затримання).

Приклад 8

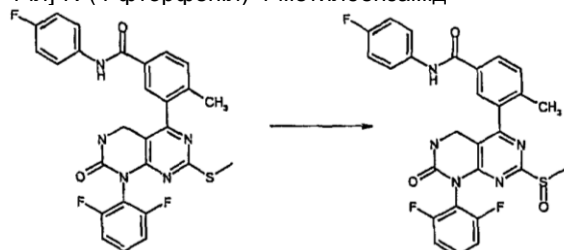
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

8a) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



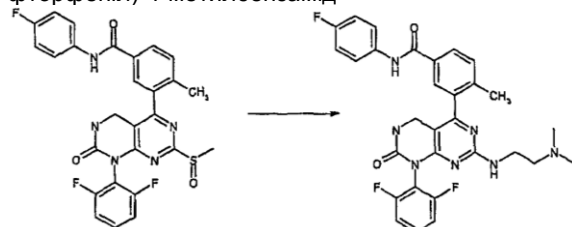
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (1,2 г, 2,71 ммол) в CH_2Cl_2 (80 мл) додавалися діізопропілетиламін (0,96 мл, 5,5 ммол), НАТУ (1,044 г, 2,75 ммол) і 4-фторанілін (0,276 мл, 2,92 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (50 мл) і водою (50 мл) і потім струхувалася. Шари розділялися й органічний шар промивався сольовим розчином (75 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (завантаження колонки DCM, рухлива фаза етилацетат/гексан) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 1,33 г (92%). LC-MS m/z 536 ($M+H$)⁺.

8b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину цільової сполуки з Прикладу 8a (100 мг, 0,19 ммол) в CH_2Cl_2 (10 мл) додавався m-CPBA (45 мг, 0,20 ммол). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім безпосередньо завантажувалася в колонку. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза етилацетат/гексан) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 90 мг (87%). LC-MS m/z 552 ($M+H$)⁺.

8с) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

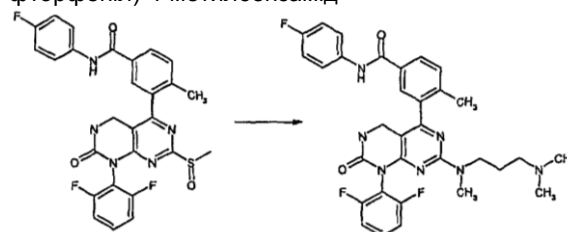


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (300 мг, 0,54 ммол) в CH_2Cl_2 (30 мл) додавалися діізопропілетиламін (0,2 мл, 1,14 ммол), N,N'-диметилетилендіамін

(0,3 мл, 2,7 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (131 мг, 42%). LC-MS m/z 576 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,19 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (шир. m, 2H), 3,24 (шир. m, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,99 (d, 1H).

Приклад 9

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

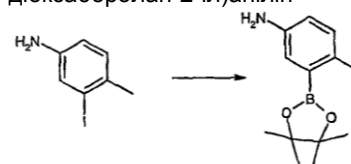


Зазначена в заголовку сполука виходила зі сполуки Прикладу 8b дотримуючись процедур Прикладу 8с за винятком використання N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну для реакції заміщення. LC-MS m/z 604,2 ($M+H$)⁺, 1,77 хвилини (час затримання); ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,60 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 10

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилокси)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід

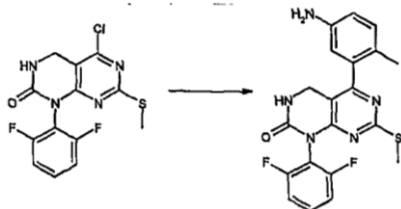
10a) 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін



3-Йод-4-метиланілін (11 г, 47,2 ммол), біс(пінаcolato)диборон (24,25 г, 95,5 ммол) і ацетат калію (14,3 г, 145,7 ммол) перемішувалися в атмосфері аргону в ДМФ (250 мл) у масляній бані з підтримкою температури при 80°C. Суміш дегазувалася шляхом енергійного барботування аргonom через суміш протягом 5 хвилин. До суміші додавався аддукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметану (1,875 г, 2,3 ммол) і суміш нагрівалася при 80°C з одночасним перемішуванням в атмосфері аргону протягом 17 годин. Суміші давалася можливість охолонути до кімнатної температури і додавалися 50 м силікагелю. Велика частина розчинника відкачувалася у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на 200 грамах силікагелю, елюювався 0-15% етилацетат/гексаном, даючи зазначену в заголовку сполу-

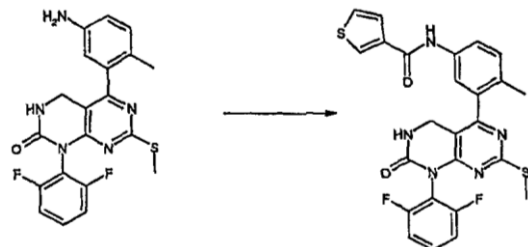
ку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. LC-MS m/z 233 ($M+H$)⁺, 1,53 хвилини (час затримання).

10b) 5-(5-Аміно-2-метилфеніл)-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он



До 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (0,342 г, 1 ммол) та 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)аніліну (0,256 г, 1,1 ммол) в діоксані (40 мл) додавався розчин K_2CO_3 (0,417 г, 3 ммол) у воді (10 мл). Через суміш протягом 5 хвилин енергійно барботирувався аргон і потім додавався тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,078 г, 0,05 ммол). Суміш нагрівалася в масляній бані при 95°C протягом 17 годин. Розчинник відкачувався у вакуумі, і залишок розподілявся між етилацетатом і водою. Фази розділялися й органічна фаза промивалася сольовим розчином, сушилася безводним Na_2SO_4 , фільтрувалася і випаровувалася. Неочищений продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 грам), елюювався 0-10% $MeOH/CH_2Cl_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 122-125°C. LC-MS m/z 414 ($M+H$)⁺, 1,58 хвилини (час затримання).

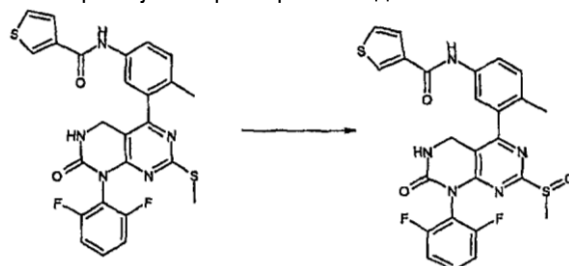
10с) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Сполука 5-(5-аміно-2-метилфеніл)-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он (0,205 г, 0,5 ммол), 3-тіофенкарбонова кислота (0,0647 г, 0,5 ммол), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (0,107 г, 0,55 ммол), 4-(диметиламіно)піридин (0,002 г, 0,016 ммол) і триетиламін (0,14 мл, 1 ммол) розчинялися в хлороформі (10 мл) і перемішувалися в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакція не завершувалася. Додатково додавалися 3-тіофенкарбонова кислота (0,13 г, 1,0 ммол) і гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (0,107 г, 0,55 ммол) і усе нагрівалося до 40°C протягом 17 годин. Реакційна суміш розподілялася між етилацетатом і водою. Органічна фаза промивалася водою (3х), сольовим розчином (1х), сушилася безводним Na_2SO_4 , фільтрувалася і випаровувалася. Неочищений продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10

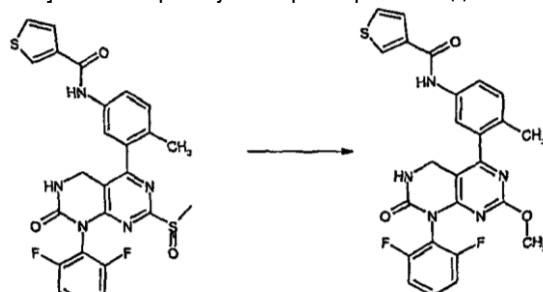
г), елюювався 0-5% $MeOH/CH_2Cl_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. LC-MS m/z 524 ($M+H$)⁺, 2,2 хвилини (час затримання).

10d) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід (0,052 г, 0,1 ммол) розчинявся в суміші CH_2Cl_2 (10 мл) і ДМФ (0,5 мл). Потім додавалася 3-хлорпероксибензойна кислота (50-60%) (0,03 г, ~0,1 ммол) і суміш перемішувалася протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник відкачувався у вакуумі, даючи, зазначену в заголовку сполуку плюс невелику кількість відповідного сульфону. Суміш використовувалася без подальшого очищення. LC-MS m/z 540 ($M+H$)⁺, 1,76 хвилини (час затримання).

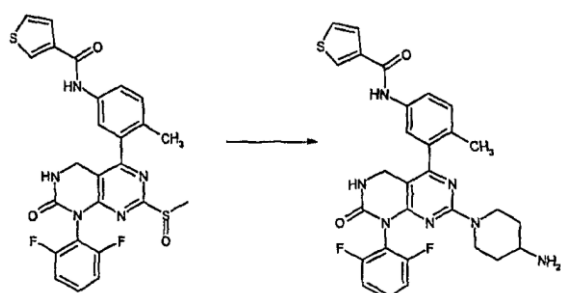
10е) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилокси)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід (0,027 г, 0,05 ммол) розчинялася в метанолі (5 мл) і оброблялася порціями 60% Na в мінеральному маслі (0,1 г, 2,5 ммол) одночасно з перемішуванням в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш перемішувалася протягом 30 хвилин. Розчинники відкачувалися у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 0-3% $MeOH/CH_2Cl_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл.(розпл.) 225-228°C. LC-MS m/z 508 ($M+H$)⁺, 2,04 хвилини (час затримання).

Приклад 11

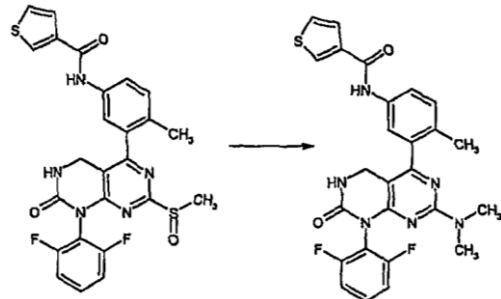
N-{3-[2-(4-аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід (0,027 г, 0,05 ммол) розчинялася в ДМФ (4 мл) і додавався 4-амінопіперидин (0,1 г, 1,0 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 17 годин. Розчинник відкачувався у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався CH_2Cl_2 з наступним елююванням 6:0,25:0,025, CH_2Cl_2 :ізопропанол: NH_4OH , а потім 6:0,5:0,025 CH_2Cl_2 :ізопропанол: NH_4OH , даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Вона кристалізувалася із суміші CH_2Cl_2 /гексан, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Т.пл.(розпл.)250-261°C. LC-MS m/z 576 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,6 хвилини (час затримання).

Приклад 12

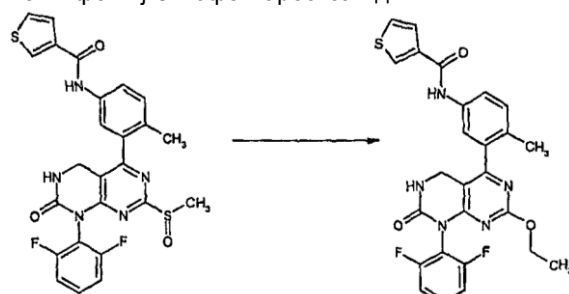
N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(диметиламіно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід (0,054 г, 0,1 ммол) розчинялася в суміші ДМФ (0,5 мл) та CH_2Cl_2 (10 мл) і додавався 40% диметиламін у воді (1 мл). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник відкачувався у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 10-60% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Тверда речовина кристалізувалася із суміші CH_2Cl_2 /гексан, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Т.пл. 214-215°C. LC-MS m/z 521 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,0 хвилини (час затримання).

Приклад 13

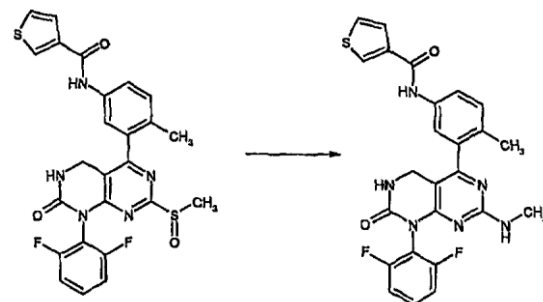
N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(етилокси)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід (0,054 м, 0,1 ммол) розчинялася в етанолі (5 мл) і оброблялася порціями 95% NaH (0,1 г, 4 ммол) одночасно з перемішуванням в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинники відкачувалися у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 0-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Дана тверда речовина кристалізувалася із суміші CH_2Cl_2 /гексан, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Т.пл.(розпл.)199-202°C. LC-MS m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,15 хвилини (час затримання).

Приклад 14

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метиламіно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



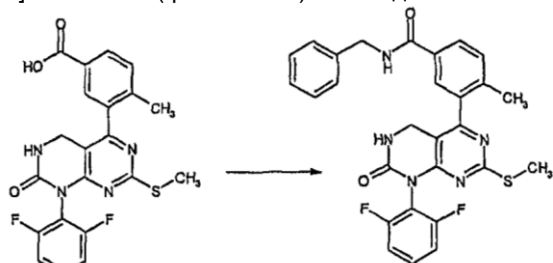
Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-д]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід (0,054 г, 0,1 ммол) розчинялася в ТГФ (20 мл) і додавався 2М розчин метиламіну в ТГФ (1 мл). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 4 днів. Розчинник відкачувався у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої аморфної твердої речовини. Т.пл.(розпл.)203-207°C. LC-MS m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,76 хвилини (час затримання).

Приклад 15

3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-

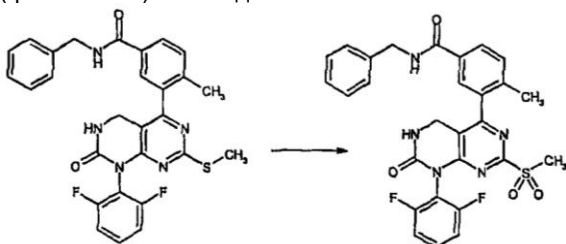
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

15a) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота (0,597 г, 1,35 ммол), бензиламін (0,445 мл, 4,0 ммол), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіміду (0,311 г, 1,62 ммол), 1-гідроксибензотриазолгідрат (0,219 г, 1,62 ммол) розчинялися в CH_2Cl_2 (50 мл) і перемішувалися в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник відкачувався у вакуумі. Реакційна суміш розподілялася між етилацетатом і водою. Органічна фаза промивалася водою (3х), сольовим розчином (1х), сушилася безводним Na_2SO_4 , фільтрувалася і випарювалася. Неочищений продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (25 г), елюювався градієнтом 6:1:0,1 CH_2Cl_2 :ізопропанол: NH_4OH , даючи зазначену в заголовку сполуку. Кристалізація із суміші CH_2Cl_2 /гексан давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Т.пл. (розпл.) 154-159°C; LC-MS m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,24 хвилини (час затримання).

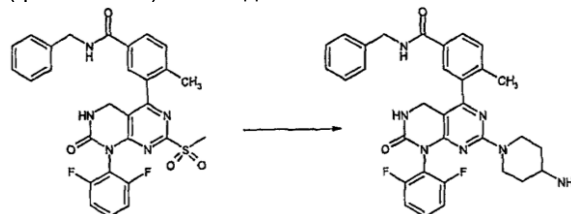
15b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензаміду (0,41 г, 0,77 ммол) розчинялася в CH_2Cl_2 (25 мл). Додавалася 3-хлорпероксибензойна кислота (50-60%) (0,505 г, ~1,62 ммол), і суміш перемішувалися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник відкачувався у вакуумі і залишок розподілявся між етилацетатом і водою. Органічна фаза промивалася сольовим розчином, сушилася безводним Na_2SO_4 , фільтрувалася і випарювалася. Неочищений продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі, елюювався 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ даючи зазначену в заголовку сполуку. Кристалізація із суміші CH_2Cl_2 /гексан давала за-

значену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Т.пл. 239-241°C; LC-MS m/z 564 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,01 хвилини (час затримання).

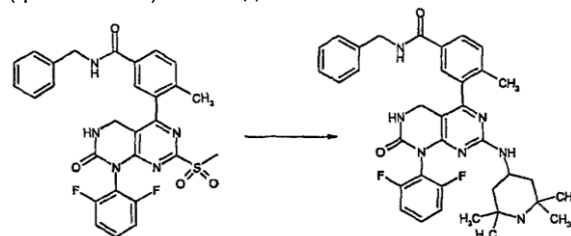
15c) 3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,056 г, 0,1 ммол) розчинялася в ТГФ (5 мл) і додавався 4-амінопіперидин (0,2 г, 2,0 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 17 годин. Розчинник відкачувався у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався 6:1:0,1 CH_2Cl_2 :ізопропанол: NH_4OH , даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл. (розпл.) 210-266°C; LC-MS m/z 584 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,68 хвилини (час затримання).

Приклад 16

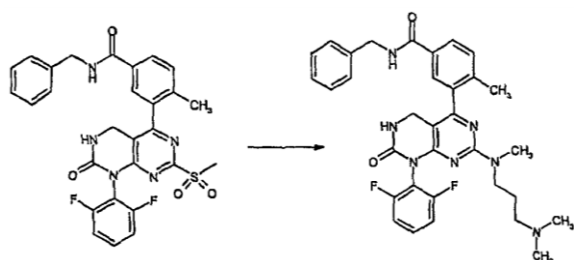
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензаміду (0,056 г, 0,1 ммол) розчинялася в ТГФ (5 мл) і додавався 4-аміно-2,2,6,6-тетраметилпіперидин (0,032 г, 0,2 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 17 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався від 6:0,5:0,05 до 6:1:0,1 CH_2Cl_2 :ізопропанол: NH_4OH , даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл. (розпл.) 160-165°C; LC-MS m/z 640 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,62 хвилини (час затримання).

Приклад 17

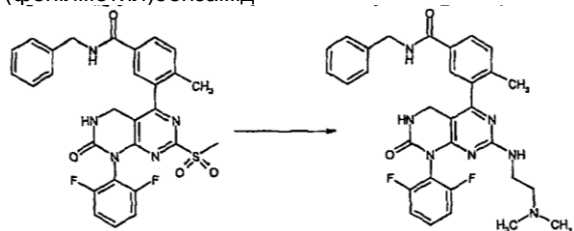
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,050 г, 0,089 ммол) розчинялася в ТГФ (5 мл) і додавався N,N,N'-триметил-1,3-пропандіамін (0,054 г, 0,44 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакція не завершувалася, тому додатково додавався N,N,N'-триметил-1,3-пропандіамін (0,108 г, 0,88 ммол), і суміш перемішувалася при кімнатній температурі додатково 17 годин, з наступним нагріванням до 40°C протягом 1 години. Розчинники відкачувалися у вакуумі. До залишку додавався етилацетат, промивався 1M NaOH (2x), сольовим розчином (1x), сушився безводним Na₂SO₄, фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 6:1:0,05 CH₂Cl₂:ізопропанол:NH₄OH, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл. 124-127°C; LC-MS m/z 600 (M+H)⁺, 1,84 хвилини (час затримання).

Приклад 18

3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



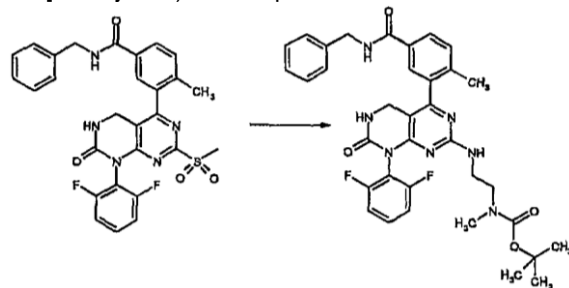
Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,050 г, 0,089 ммол) розчинялася в ТГФ (5 мл) і додавався N,N-диметилендиамін (0,2 г, 2,2 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі. До залишку додавався етилацетат, промивався 1M NaOH (2x), сольовим розчином (1x), сушився безводним Na₂SO₄, фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 6:1:0,05 CH₂Cl₂:ізопропанол:NH₄OH, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл. 148-150°C; LC-MS m/z 572 (M+H)⁺, 1,68 хвилини (час затримання).

Приклад 19

3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

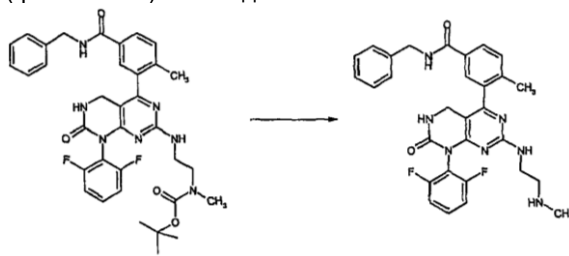
19a) 1,1-Диметилендиамін (2-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[[(фенілметил)аміно]карбоніл]феніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно)етил]метилкарбамат



Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,065 г, 0,115 ммол) розчинялася в ТГФ (5 мл) і додавався 1,1-диметилендиамін (2-аміноетил)метилкарбамат (0,082 г, 0,46 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 0-50% EtOAc/CH₂Cl₂. Даний матеріал розчинявся в CH₂Cl₂ і зазначена в заголовку сполука осаджувалася у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл. 160-163°C; LC-MS m/z 658 (M+H)⁺, 2,07 хвилини (час затримання).

19b)

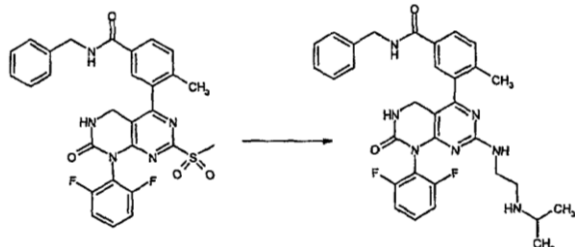
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 1,1-диметилендиамін (2-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[[(фенілметил)аміно]карбоніл]феніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно)етил]метилкарбамат (0,036 г, 0,055 ммол) розчинялася в CH₂Cl₂ (4 мл) і перемішувалася в атмосфері аргону при 0°C. Додавалася трифтороцтова кислота (1 мл) і суміш перемішувалася в атмосфері аргону при 0°C протягом 2 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок розподілявся між етилацетатом і водою. Суміш підлучувалася шляхом додавання 1M NaOH. Органічна фаза промивалася водою (2x), сольовим розчином (1x), сушилася безводним Na₂SO₄, фільтрувалася і випарювалася. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 6:1:0,05 CH₂Cl₂:ізопропанол:NH₄OH, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл. 157-161°C; LC-MS m/z 558 (M+H)⁺, 1,49 хвилини (час затримання).

Приклад 20

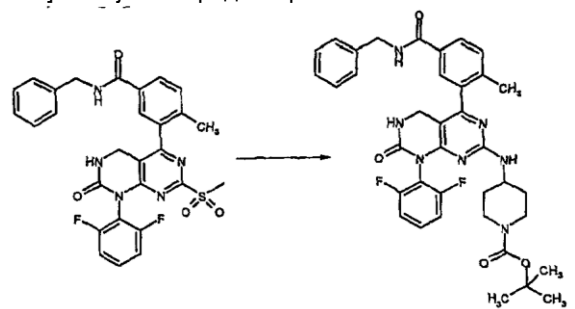
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-((1-метилетил)аміно)етил]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,060 г, 0,106 ммол) розчинялася в ТГФ (5 мл) і додавався N-ізопропілетилендіамін (0,1 г, 0,98 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі. До залишку додавався етилацетат, промивався 1М NaOH (1х), сольовим розчином (1х), сушився безводним Na₂SO₄, фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 6:0,5:0,05 CH₂Cl₂:етанол:NH₄OH, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої аморфної твердої речовини. Т.пл. 133-137°C; LC-MS m/z 586 (M+H)⁺, 1,5 хвилини (час затримання).

Приклад 21

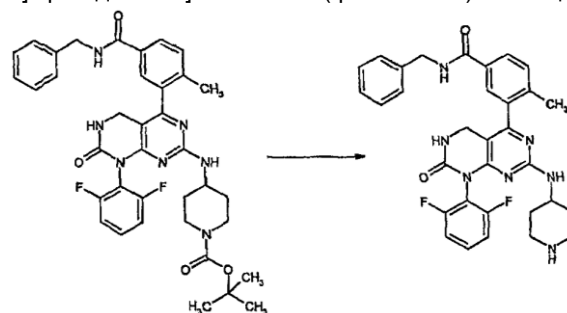
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід
21a) 1,1-диметилетил-4-[(8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[(фенілметил)аміно]карбоніл)феніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат



Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,08 г, 0,14 ммол) розчинялася в CH₂Cl₂ (5 мл) і додавалися 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (0,0365 г, 0,175 ммол) та триетиламін (0,0284 г, 0,28 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі тільки з незначним утворенням продукту. Реакційна суміш потім нагрівалася до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакція усе ще не завершувалася, тому додатково додавався 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (0,146 г, 0,7 ммол) і суміш

перемішувалася при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 днів. Розчинники відкачувалися у вакуумі. Залишок брався в етилацетат, промивався 1М NaOH (2х), сольовим розчином (1х), сушився безводним Na₂SO₄, фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 0-50% EtOAc/CH₂Cl₂, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл.(розпл.)167-172°C; LC-MS m/z 684 (M+H)⁺, 2,13 хвилини (час затримання).

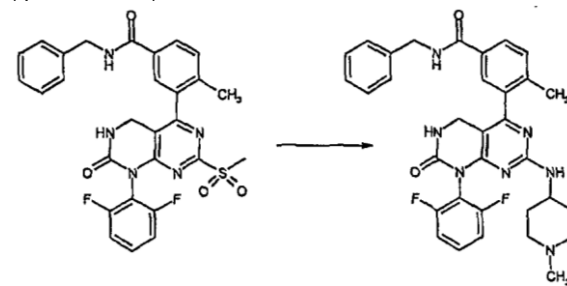
21b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Сполука 1,1-диметилетил-4-[(8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[(фенілметил)аміно]карбоніл)феніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат (0,052 г, 0,076 ммол) розчинялася в CH₂Cl₂ (4 мл) і перемішувалася в атмосфері аргону при 0°C. Додавався трифтороцтова кислота (1 мл) і суміш перемішувалася в атмосфері аргону при 0°C протягом 2 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок розподілявся між етилацетатом і водою. Суміш підлужувалась шляхом додавання 1М NaOH. Органічна фаза промивалася водою (2х), сольовим розчином (1х), сушилася безводним Na₂SO₄, фільтрувалася і випарювалася. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався 6:2:0,2 CH₂Cl₂:етанол:NH₄OH, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл.(розпл.)172-176°C; LC-MS m/z 584 (M+H)⁺, 1,49 хвилини (час затримання).

Приклад 22

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1-метил-4-піперидиніл)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

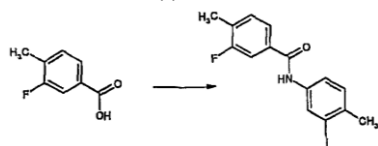


Сполука 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-

(фенілметил)бензамід (0,06 г, 0,106 ммол) розчинялася в CH_2Cl_2 (5 мл) і додавався 4-аміно-1-метилпіперидин (0,031 г, 0,265 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин з деяким утворенням продукту. Реакція не завершувалася, тому додатково додавався 4-аміно-1-метилпіперидин (0,031 г, 0,265 ммол) і суміш перемішувалася протягом додаткових 24 годин. Реакція усе ще не завершувалася, і суміш потім нагрівалася до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі. До залишку додавався етилацетат, промивався 1M NaOH (2x), сольовим розчином (1x), сушився безводним Na_2SO_4 , фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 6:2:0,2 CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. Т.пл.(розпл.)152-154°C; LC-MS m/z 598 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,62 хвилини (час затримання).

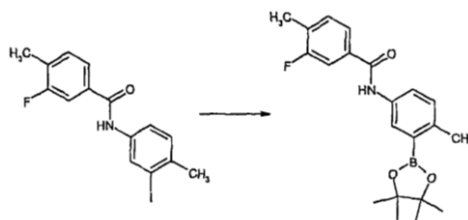
Приклад 23

N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-фтор-4-метилбензамід
23a) 3-фтор-N-(3-йод-4-метилфеніл)-4-метилбензамід



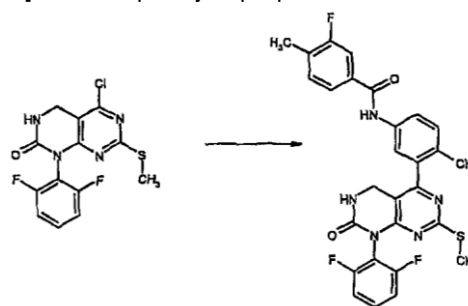
Суспензія 3-фтор-4-метилбензойної кислоти (1,15 г, 7,44 ммол), що перемішується, в CH_2Cl_2 (50 мл) і ДМФ (2 краплі) охолоджувалася до 0°C в атмосфері аргону і по краплинах оброблялася оксалилхлоридом (0,71 мл, 8,18 ммол). Суміш нагрівалася до кімнатної температури і перемішувалася протягом 1 години. В окремій колбі, в CH_2Cl_2 (10 мл) суспендувалися 3-йод-4-метиланілін (2,60 г, 11,16 ммол), K_2CO_3 (1,54 г, 8,93 ммол) і піридин (4 краплі). Суміш охолоджувалася до 0°C в атмосфері аргону і повільно додавалася реакційна суміш хлорангідриду кислоти. По завершенні додавання, реакційної суміші давалася можливість нагрівання до кімнатної температури і вона перемішувалася протягом 3 днів. Отримана в результаті тверда речовина відфільтровувалася і реакційна суміш розбавлялася етилацетатом. Органічна фаза промивалася водою, сольовим розчином, сушилася (Na_2SO_4), фільтрувалася і концентрувалася у вакуумі. Додавався діетиловий ефір і домішки відфільтровувалися, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ : 10,24 (1H, c), 8,32 (1H, d), 7,77 (3H, m), 7,46 (1H, t), 7,32 (1H, t), 2,35 (3H, c), 2,32 (3H, c).

23b) Фтор-4-метил-N-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл]бензамід



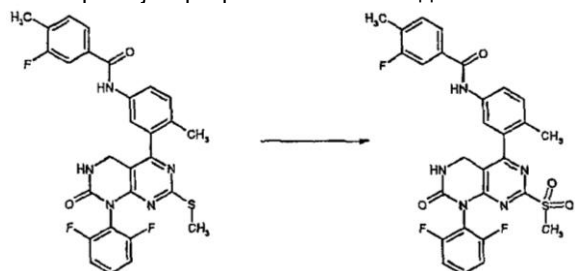
Сполука 3-фтор-N-(3-йод-4-метилфеніл)-4-метилбензамід (1,10 г, 2,98 ммол), біс(пінаcolato)диборон (1,51 г, 5,96 ммол) і ацетат калію (0,90 г, 9,24 ммол) суспендувалися в ДМФ (50 мл) і нагрівалися до 80°C в атмосфері аргону. Реакційна суміш дегазувалася аргonom протягом 5 хвилин при даній температурі і додавався аддукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметану (0,109 г, 5 мол%) Реакція підтримувалася при 80°C протягом 17 годин. Додавався силікагель (15 г), і ДМФ віддалявся у вакуумі. Сухий силікагель додавався на верх колонки флеш-хроматографії і елюювався етилацетат/гексаном (1:9), даючи білу тверду речовину, що перекристалізовувалася з гексану, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,59 хвилини (час затримання).

23c) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід



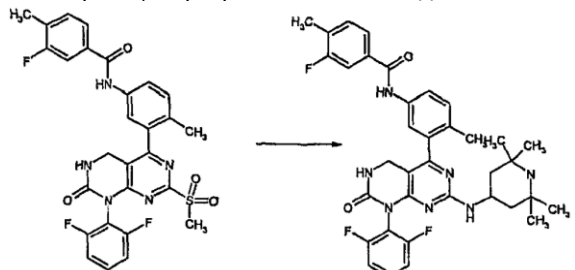
Сполуки Фтор-4-метил-N-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл]бензамід (0,323 г, 0,875 ммол) і 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он (0,2 г, 0,583 ммол) розчинялися в 1,4-діоксані (5 мл) і додавалися карбонат калію (0,322 г, 2,332 ммол) і вода (1,2 мл). Суміш дегазувалася аргonom протягом 10 хвилин, і додавався тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,034 г, 5 мол%). Суміш нагрівалася до 95°C і підтримувалася при даній температурі протягом 17 годин. Велика частина діоксану видалялася у вакуумі і залишок розбавлявся CH_2Cl_2 . Органічна фаза промивалася водою, сольовим розчином двічі, сушилася Na_2SO_4 , фільтрувалася і випарювалася, даючи сирій неочищений залишок. Очищення досягалося флеш-хроматографією на силікагелі, з елюванням CH_2Cl_2 -2%MeOH/ CH_2Cl_2 градієнтом. Отриманий у результаті продукт розтирався з холодним діетиловим ефіром, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 167-173°C; LC-MS m/z 550 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,37 хвилини (час затримання).

23d) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід (0,188г, 0,343 ммол) суспендувалася в CH_2Cl_2 (5 мл) і ДМФ (1 мл), і оброблялася 3-хлорпероксибензойною кислотою (50-60 %) (0,192 г, 1,133 ммол) в атмосфері аргону. Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 4 годин, перед тим, як розчинник випарювався. Отриманий у результаті продукт розтирався з діетиловим ефіром, фільтрувався і промивався простим ефіром, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. $>270^\circ\text{C}$; LC-MS m/z 582 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2,12 хвилини (час затримання).

23e) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід

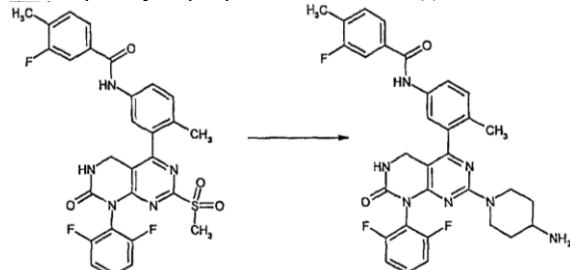


Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід (0,070 г, 0,107 ммол) розчинялася в ДМФ (1,5 мл) і оброблялася 4-аміно-2,2,6,6-тетраметилпіперидином (62 мкл, 0,361 ммол). Перемішування при кімнатній температурі і нагрівання до 70°C в атмосфері аргону не викликало реакції, тому суміш піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 200°C протягом 15 хвилин. Розчинник видалювався у вакуумі і неочищений сирий продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі, елюювався CH_2Cl_2 -10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Продукт повторно очищувався тим самим методом, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл.(розпл.) 220°C ; LC-MS m/z 659 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,94 хвилини (час затримання).

Приклад 24

N-{3-[2-(4-аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-

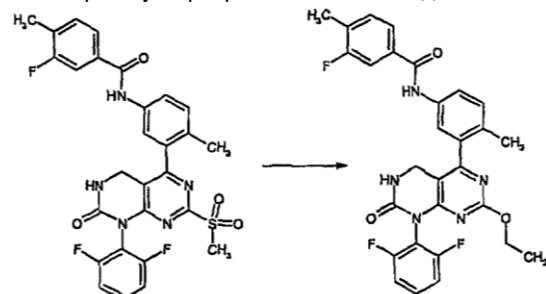
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід (0,080 г, 0,137 ммол) та 4-амінопіперидин (0,055 г, 0,551 ммол) суспендувалися в ТГФ (3 мл) і перемішувалися в атмосфері аргону протягом 3 днів. Суміш із завершеною реакцією розбавлялася етилацетатом і органічна фаза промивалася водою, сольовим розчином (двічі), сушилася Na_2SO_4 , фільтрувалася і концентрувалася. Неочищений продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі, елюювався 6:0,5:0,05 CH_2Cl_2 :EtOH: NH_4OH , даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 240°C ; LC-MS m/z 602 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,79 хвилини (час затримання).

Приклад 25

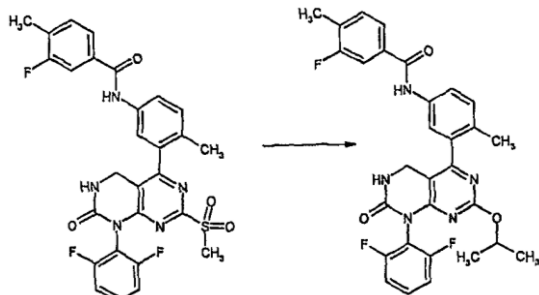
N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(етилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід



Сухий етанол (2 мл) оброблявся NaOH (0,0056 мг, 0,140 ммол, 60% в мінеральному маслі) в атмосфері аргону при перемішуванні протягом 10 хвилин. Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід (0,064 г, 0,110 ммол) додавалася в етанол (2 мл). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом 1 години, а потім нагрівалася до 70°C протягом 2 годин. Реакційна суміш розбавлялася етилацетатом і органічна фаза промивалася водою, сольовим розчином (двічі), сушилася Na_2SO_4 , фільтрувалася і випарювалася. Неочищений продукт піддавався флеш-хроматографії на силікагелі, з елюванням CH_2Cl_2 -10% EtOAc/ CH_2Cl_2 градієнтом, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. $257,3-262,5^\circ\text{C}$; LC-MS m/z 548 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2,37 хвилини (час затримання).

Приклад 26

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1-метилетил)окси]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід

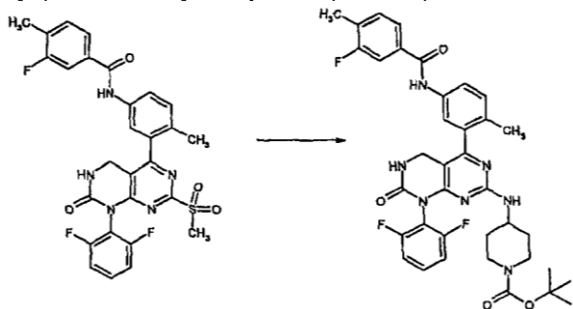


Сухий ізо-пропанол (2 мл) оброблявся NaOH (0,00612 мг, 0,153 ммол, 60% у мінеральному маслі) в атмосфері аргону і перемішувався протягом 10 хвилин. Продукт Прикладу 23d, N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід (0,070 г, 0,120 ммол) додавався в ізо-пропанол (2 мл). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом 1 години, а потім нагрівалася до 80°C протягом 3 годин. Реакційна суміш розбавлялася етилацетатом і органічна фаза промивалася водою, сольовим розчином (двічі), сушилася Na_2SO_4 , фільтрувалася і випарювалася. Неочищений продукт очищався за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, з елююванням CH_2Cl_2 -10%EtOAc/ CH_2Cl_2 градієнтом, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 253,5-255,4°C; LC-MS m/z 562 ($M+H$)⁺, 2,44 хвилини (час затримання).

Приклад 27

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід

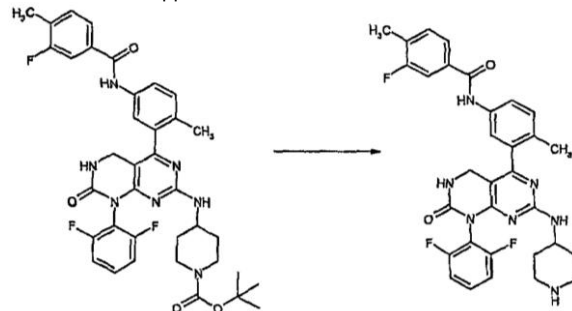
27a) 1,1-диметилетил-4-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-[[3-фтор-4-метилфеніл]карбоніл]аміно)-2-метилфеніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат



Сполука N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід (0,1 г, 0,172 ммол), 1,1-диметилетил-4-аміно-1-піперидинкарбоксилат (0,11 г, 0,549 ммол) і триетиламін (0,5 мл) суспендувалися в ТГФ (4 мл), що перемішується, і нагрівалися при 60°C в атмосфері аргону протягом 4 днів. Додавався діоксан (4 мл) і реакційна суміш нагрівалася до 85°C протя-

гом 2 днів, а потім 95°C протягом 1 дня. Реакційна суміш розбавлялася етилацетатом і органічні речовини промивалися водою, сольовим розчином (двічі), сушилися Na_2SO_4 , фільтрувалися і концентрувалися у вакуумі. Неочищений продукт очищався за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, з елююванням 10%EtOAc/ CH_2Cl_2 -50%EtOAc/ CH_2Cl_2 , даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. LC-MS m/z 702 ($M+H$)⁺, 2,41 хвилини (час затримання).

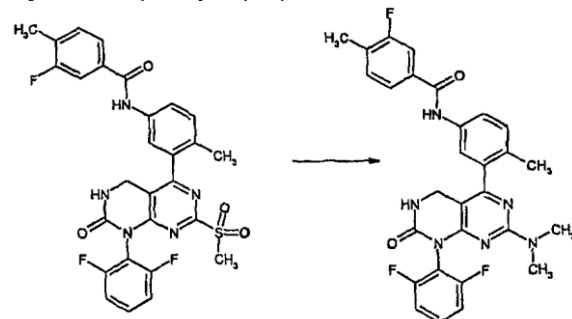
27b) N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід



Продукт із Прикладу 27a (0,07 г, 0,1 ммол) суспендувався в CH_2Cl_2 (3 мл) і оброблявся TFA (2 мл) на льоду в атмосфері аргону. Реакційна суміш перемішувалася при 0°C протягом 90 хвилин, перед тим, як велика частина розчинника і TFA видалялися у вакуумі. Неочищений залишок підлучувався NaOH (1M) і екстрагувався етилацетатом. Органічні речовини промивалися водою, сольовим розчином (двічі), сушилися Na_2SO_4 , фільтрувалися і випарювалися. Неочищений залишок очищався за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, з елююванням 6:0,5:0,025 CH_2Cl_2 :EtOH: NH_4OH а потім за допомогою препаративної HPLC, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 218-223,5°C; LC-MS m/z 602 ($M+H$)⁺, 1,84 хвилини (час затримання).

Приклад 28

N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(диметиламіно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензамід



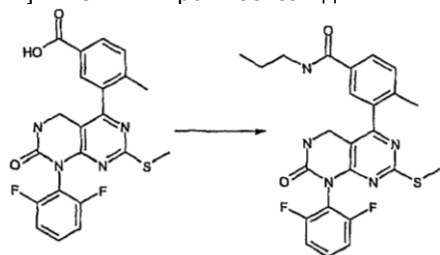
До сполуки N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-фтор-4-метилбензаміду (0,075 г, 0,129 ммол) в ТГФ (4 мл) додавався 1,0M розчин диметиламіну в ТГФ (0,322 мл, 0,322 ммол). Суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом 3 днів. Суміш із завершеною реакцією розбавлялася

етилацетатом і органічна фаза промивалися водою, сольовим розчином (двічі), сушилися Na_2SO_4 , фільтрувалися і концентрувалися. Неочищений залишок очищувався за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, з елюванням 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 257,8-264,3°C; LC-MS m/z 547 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,24 хвилини (час затримання).

Приклад 29

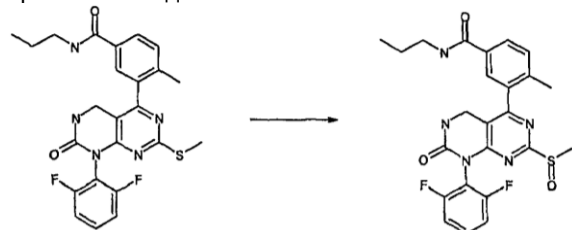
3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

29a) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (1,2 г, 2,71 ммол) в CH_2Cl_2 (60 мл) додавалися пропіламін (0,7 мл, 8,51 ммол), НАТУ (1,08 г, 2,84 ммол) і діізопропілетиламін (1,2 мл, 6,9 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (50 мл) і водою (50 мл), а потім струнувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (75 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (завантаження колонки DCM, рухлива фаза етилацетат/гексан) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 1,10 г (84%). LC-MS m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

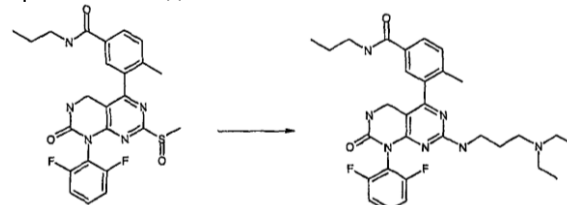
29b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (600 мг, 1,24 ммол) в CH_2Cl_2 (15 мл) додавався m-CPBA (293 мг, 1,31 ммол). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім безпосередньо завантажувалася в колонку. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза етилацетат/гексан) давала, зазначену в заголовку сполуку

у вигляді білої твердої речовини 475 мг (77%). LC-MS m/z 500 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

29c) 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (430 мг, 0,86 ммол) в CH_2Cl_2 (25 мл) додавався N,N-діетил-1,3-пропандіамін (0,272 мл, 1,73 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+ MeOH [7]+ NH_4OH [3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (452 мг, 93%). LC-MS m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) 1,00 (m, 9H), 1,54 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 3,08 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (t, 1H).

29d) 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

Метил трет-бутиловий ефір (MTBE) (21,2 мл) додавався до частково кристалічної вільної основи 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (0,847 г). Отримана в результаті суспензія перемішувалася протягом ночі при циклічній зміні температури від 10 до 40°C. Продукт фільтрувався, промивався MTBE, і сушився протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 88,8% (0,753 г) кристалічної вільної основи 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміда з початком плавлення при 179°C (визначено DCS).

29e) 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

Ацетонітрил (140 мл) додавався до частково кристалічної вільної основи 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (0,867 г). Отримана в результаті суміш перемішувалася протягом ночі при циклічній зміні температури від 10 до 40°C при кімнатній температурі. Продукт фільтрувався, промивався ацетонітрилом, і сушився протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 89,2% (0,773 г)

кристалічної вільної основи 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду з початком плавлення при 176°C (визначено DCS).

29f) Хлористоводнева сіль 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду

Ацетонітрил (451 мкл) додавався до частково кристалічної вільної основи 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (25,2 мг). Додавалася соляна кислота (1,1 еквівалентів; 1М в 1,4-діоксані), і отримана в результаті суміш піддавалася циклічній зміні температури від 0 до 40°C протягом мінімум 48 годин. Продукт фільтрувався, і сушився у вакуумі при кімнатній температурі. Виходила HCl сіль 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду з початком плавлення при 259°C (визначено DSC).

29g) Напівсульфатна сіль 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду

Етанол (3,5 мл) додавався до кристалічної вільної основи 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (229,5 мг), і отримана в результаті суміш нагрівалася до 50°C. Додавалася сірчана кислота (1,0 еквівалентів; 1М в ТГФ). Суміш охолоджувалася до кімнатної температури і перемішувалася протягом декількох годин. Продукт фільтрувався, промивався етанолом, і сушився протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 30,7% (82,7 мг) напівсульфатної (2 молекули вільної основи, 1 молекула H₂SO₄) солі 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду з початком плавлення при 218°C (визначено DSC).

29h) Фумаратна сіль 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду

Ацетон з 5% води (12,2 мл) додавався до кристалічної вільної основи 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (0,608 г) та твердої фумарової кислоти (1,0 еквівалентів; 124,8 мг). Отримана в результаті суміш нагрівалася до 50°C протягом однієї години. Суміш охолоджувалася до кімнатної температури і перемішувалася протягом 30 хвилин. Продукт фільтрувався, промивався ацетоном з 5% води, і сушився протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 85,4% (0,626 г) фумаратної солі 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду. Перевірка за допомогою PLM показала, що завантаження може містити аморфний вміст. Ацетон з 10 % води (12,9 мл) додавався до фумаратної солі, і отримана в результаті суміш перемішувалася протягом декількох годин при кімнатній температурі. Продукт фільтрувався, промивався ацетоном з 10% води, і сушився протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 51,3% (0,376 г) фумаратної солі 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду з початком плавлення при 192°C (визначено DSC).

29i) Фосфатна сіль 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду

Ацетон (845 мкл) додавався до кристалічної вільної основи 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (46,9 мг), і отримана в результаті суміш нагрівалася до 50°C. Додавалася фосфорна кислота (1,0 еквівалент; 1М в метанолі). До отриманої в результаті маслянистої суміші додавався додатковий метанол (5 мкл) для невеликого збільшення розчинності. Суміш охолоджувалася до кімнатної температури і перемішувалася протягом ночі. Продукт фільтрувався і сушився принаймні протягом однієї години у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 67,1% (36,9 мг) частково кристалічної фосфатної солі 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду.

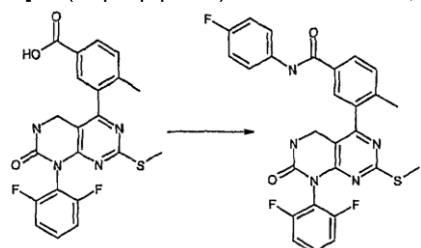
29j) Етандисульфатна сіль 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду

Ацетонітрил (450 мкл) додавався до кристалічної вільної основи 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (25,0 мг), і отримана в результаті суміш нагрівалася до 50°C. Додавалася етандисульфонова кислота (1,1 еквівалентів; 1М в метанолі). Суміш охолоджувалася до кімнатної температури і перемішувалася протягом декількох годин. Продукт фільтрувався і сушився принаймні протягом 1 години у вакуумній сушильній шафі при 50°C зі слабким виділенням азоту. Вихід склав 62,0% (20,7 мг) гідрату етандисульфатної солі 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду з початком плавлення при <100°C (визначено DSC).

Приклад 30

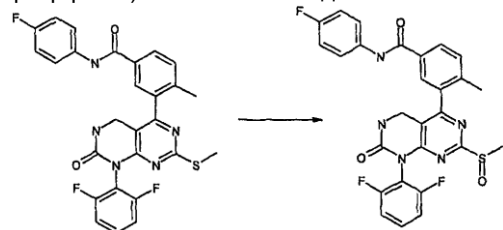
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((2-((1-метилетил)аміно)етил)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

30a) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



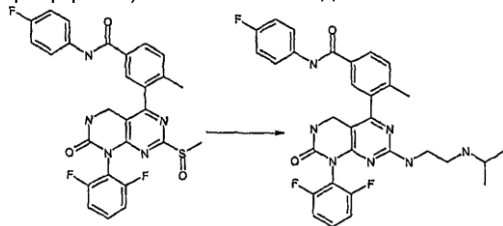
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (2,0 г, 4,56 ммол) в CH_2Cl_2 (200 мл) додавалися 4-фторанілін (0,472 мл, 4,99 ммол), НАТУ (1,82 г, 4,79 ммол) і діізопропілетиламін (2,0 мл, 11,5 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі, розбавлялася CH_2Cl_2 (50 мл) і водою (50 мл). Шари розділялися. Органічний шар промивався сольовим розчином (75 мл), збирався, сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Флеш-хроматографія давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 2,7 г (89%). LC-MS m/z 536 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину цільової сполуки з Прикладу 30a (850 мг, 1,59 ммол) у CH_2Cl_2 (50 мл) додавався *m*-CPBA (375 мг, 1,67 ммол). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім безпосередньо завантажувалася в колонку. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 660 мг (75%). LC-MS m/z 552 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30c) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((1-метилетил)аміно)етил]аміно-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



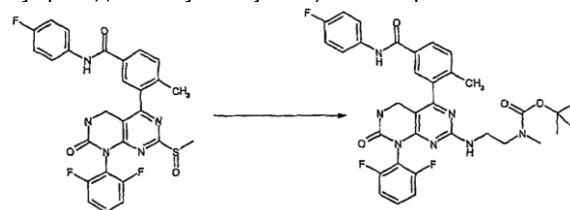
До розчину цільової сполуки з Прикладу 30b (30 мг, 0,051 ммол) у ТГФ (3 мл) і ДМФ (0,5 мл) додавалися N-(1-метилетил)-1,2-етандіамін (0,019 мл, 0,153 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протя-

гом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг 43%). LC-MS m/z 588 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (d, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,70 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,97 (d, 1H).

Приклад 31

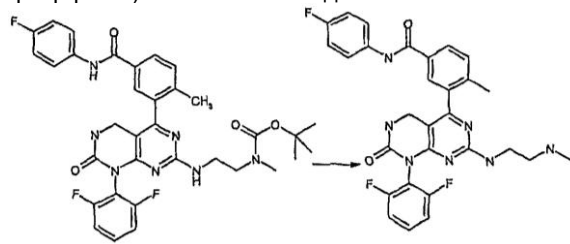
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-((2-(метиламіно)етил)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

31a) 1,1-диметилетил(2-((8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-((4-фторфеніл)аміно)карбоніл)-2-метилфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл)аміно)етил)метилкарбамат



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (30 мг, 0,051 ммол) в ТГФ (3 мл) і ДМФ (1 мл) додавалися 1,1-диметилетил(2-аміноетил)метилкарбамат (0,046 мл, 0,26 ммол) і N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,574 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 59%). LC-MS m/z 662 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

31b) 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-((2-(метиламіно)етил)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

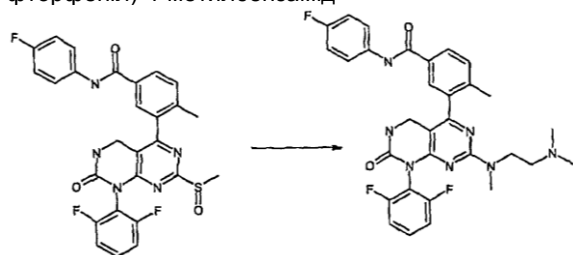


До розчину 1,1-диметилетил(2-((8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-((4-фторфеніл)аміно)карбоніл)-2-метилфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл)аміно)етил)метилкарбамату (20 мг, 0,030 ммол) в DCM (5 мл) додавався TFA (0,06 мл). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі, гасилася триетиламіном (0,2 мл) при -78°C. Залишок перемішувався з водою (5,0 мл). Органічний шар відокремлювався і водний шар екстрагувався DCM (3x15 мл). Об'єднані органічні фази промивалися насиченим водним NaCl, сушилися Na₂SO₄, фільтрувалися і концент-

рувалися. Очищення за допомогою КомбіФлеш системи (90%CH₂Cl₂/7%MeOH/3%NH₄OH) давала потім, зазначену в заголовку сполуку (11 мг, 65%). LC-MS m/z 562 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,97 (d, 1H).

Приклад 32

3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

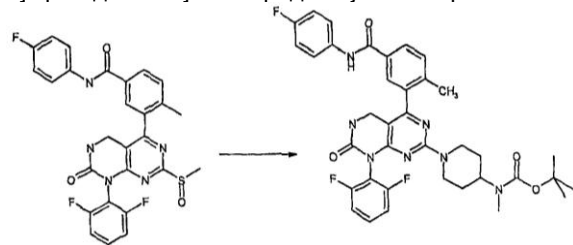


До розчину 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (40 мг, 0,073 ммол) в ТГФ (3 мл) і ДМФ (0,5 мл) додавався N,N,N'-триметил-1,2-етандіамін (0,047 мл, 0,364 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 26%). LC-MS m/z 590 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,18 (s, 6H), 2,40 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,97 (d, 1H).

Приклад 33

3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

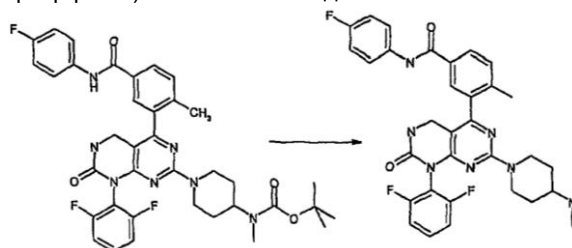
33a) 1,1-диметилетил{1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-[[4-(фторфеніл)аміно]карбоніл]-2-метилфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}метилкарбамат



До розчину 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (40 мг, 0,073 ммол) в ТГФ (3 мл) і ДМФ (0,5 мл) додавалися 1,1-диметилетил метил(4-піперидиніл)-карбамат (49 мг, 0,229 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,574 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувала-

ся. Флеш-хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (12 мг, 25%). LC-MS m/z 702 (M+H)⁺.

33b) 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

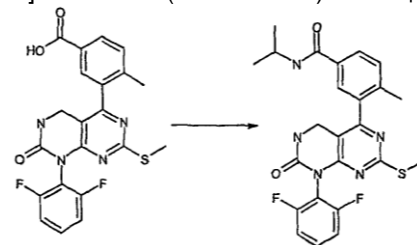


До розчину 1,1-диметилетил{1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-[[4-(фторфеніл)аміно]карбоніл]-2-метилфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}метилкарбамату (12 мг, 0,017 ммол) в DCM (3 мл) додавався TFA (0,04 мл). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі, гасилася триетиламіном (0,2 мл) при -78°C. Залишок перемішувався з водою (5,0 мл). Органічний шар відокремлювався, і водний шар екстрагувався DCM (3x15 мл). Об'єднані органічні фази промивалися насиченим водним NaCl, сушилися Na₂SO₄, фільтрувалися і концентрувалися. Очищення за допомогою КомбіФлеш системи (90%CH₂Cl₂/7%MeOH/3%NH₄OH) давала, зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 87%). LC-MS (ES) m/z 602 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,18 (m, 2H), 1,81 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 34

3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

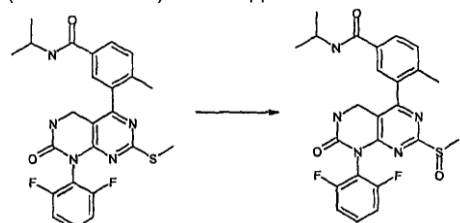
34a) 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (150 мг, 0,34 ммол) в CH₂Cl₂ (10 мл) додавалися ізопропіламін (0,087 мл, 1,02 ммол), НАТУ (135 мг, 0,355 ммол) і диізопропілетиламін (0,2 мл, 1,15 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH₂Cl₂ (50 мл) і водою (50 мл) і струшувалася. Шари розділялися й органічний шар промивався сольовим розчином

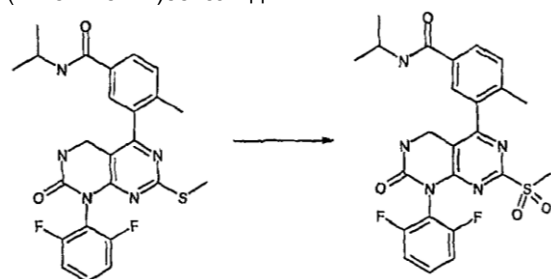
(75 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Флеш-хроматографія давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 160 г (97%). LC-MS m/z 484 ($M+H$)⁺.

34b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



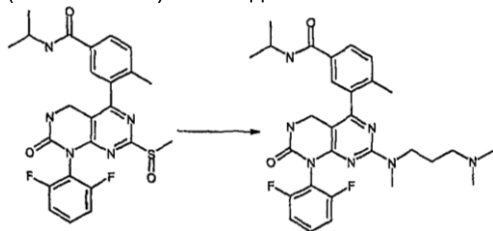
До розчину цільової сполуки з Прикладу 34a (160 мг, 0,33 ммол) в CH_2Cl_2 (15 мл) додавалася *m*-CPBA (78 мг, 0,35 ммол). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім безпосередньо завантажувалася в колонку. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза етилацетат/гексан) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 150 мг (91%). LC-MS m/z 500 ($M+H$)⁺.

34c) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину цільової сполуки з Прикладу 34a (1,33 м, 2,75 ммол) в CH_2Cl_2 (130 мл) додавалася *m*-CPBA (678 мг, 3,03 ммол). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім безпосередньо завантажувалася в колонку. Флеш-хроматографія (рухлива фаза етилацетат/гексан) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді незначної кількості продукту у вигляді білої твердої речовини 270 мг (19%). LC-MS m/z 516 ($M+H$)⁺.

34d) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

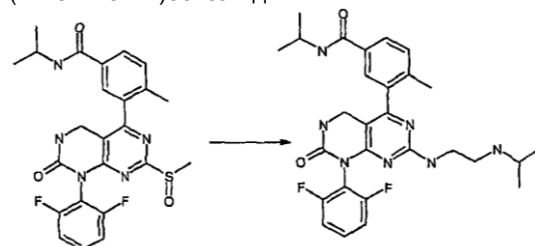


До розчину цільової сполуки з Прикладу 34b (30 мг, 0,06 ммол) в ТГФ (3 мл) додавалися *N,N,N'*-

триметил-1,3-пропандіамін (0,044 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 66%). LC-MS m/z 552 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 35

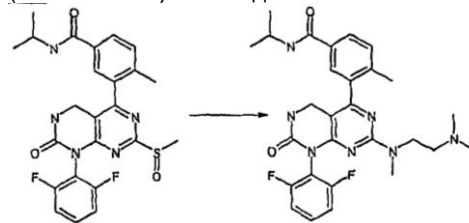
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((1-метилетил)аміно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався *N*-(1-метилетил)-1,2-етандіамін (0,019 мл, 0,15 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 71%). LC-MS m/z 538 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 36

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

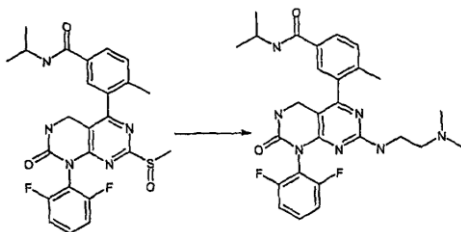


До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався *N,N,N'*-триметил-1,2-етандіамін (0,026 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) дава-

ла, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (21 мг, 97%). LC-MS m/z 538 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,11 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 3,02 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 37

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

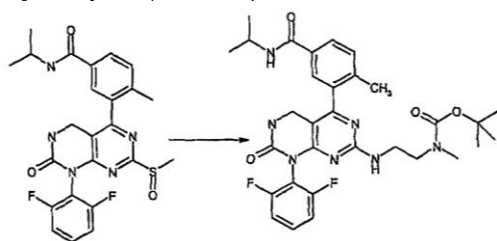


До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-диметил-1,2-етандіамін (0,022 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 95%). LC-MS m/z 524 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 38

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

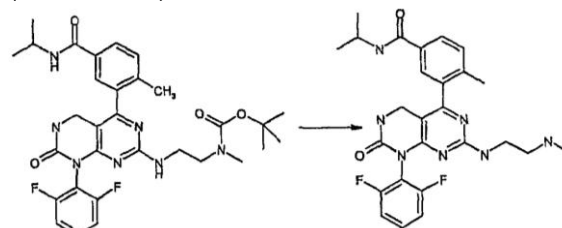
38a) 1,1-диметилетил(2-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[1-(метилетил)аміно]карбоніл]феніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно)етил)метилкарбамат



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавалися 1,1-диметилетил(2-аміноетил)метилкарбамат (0,036 мл, 0,20 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,574 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіф-

леш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 74%). LC-MS m/z 610 (M+H)⁺.

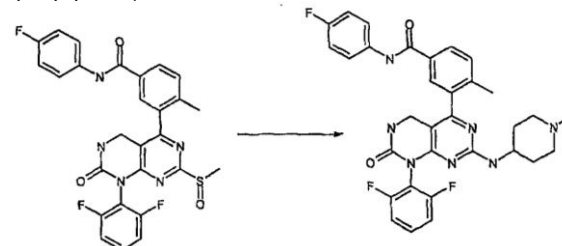
38b) 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину 1,1-диметилетил(2-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[1-(метилетил)аміно]карбоніл]феніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл]аміно)етил)метилкарбамату (18 мг, 0,030 ммол) в DCM (5 мл) додавалася TFA (0,05 мл). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом ночі, гасилася триетиламіном (0,2 мл) при -78°C. Залишок перемішувався з водою (5,0 мл). Органічний шар відокремлювався і водний шар екстрагувався DCM (3x15 мл). Об'єднані органічні фази промивалися насиченим водним NaCl, сушилися Na₂SO₄, фільтрувалися і концентрувалися. Очищення за допомогою Комбіфлеш системи (90%CH₂Cl₂/7%MeOH/3%NH₄OH) давала потім, зазначену в заголовку сполуку (11 мг, 73%). LC-MS (ES) m/z 510 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 39

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[1-(метил-4-піперидиніл)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

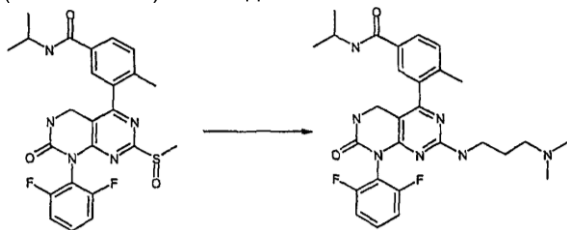


До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (10 мг, 0,018 ммол) в ТГФ (5 мл) додавалися 1-метил-4-піперидинамін (10 мг, 0,088 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,574 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 83%). LC-MS m/z 602 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,47 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 2,24 (s,

3H), 2,33 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 40

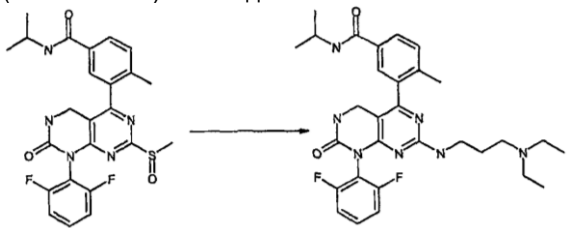
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,023 мл, 0,18 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (21 мг, 97%). LC-MS m/z 538 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 41

3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

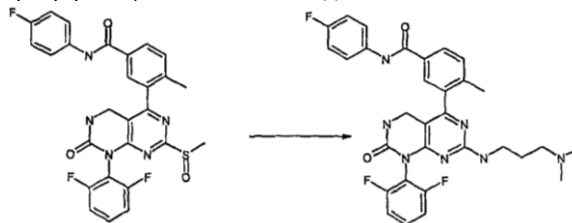


До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (18 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-діетил-1,3-пропандіамін (0,028 мл, 0,18 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (17 мг, 83%). LC-MS m/z 566 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 42

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

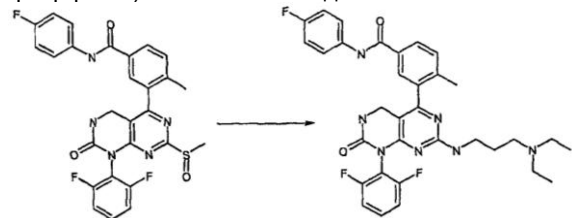
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (10 мг, 0,018 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,012 мл, 0,096 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 84%). LC-MS m/z 590 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,58 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 43

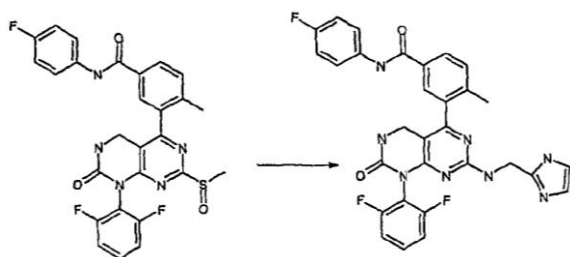
3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (20 мг, 0,036 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-діетил-1,3-пропандіамін (0,030 мл, 0,19 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 62%). LC-MS m/z 619 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 6H), 1,55 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,55 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 44

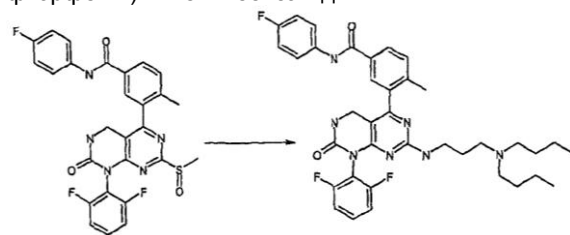
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[1H-імідазол-2-ілметил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (20 мг, 0,036 ммол) в ТГФ (3 мл)/ДМФ (3 мл) додавалися дигідрохлорид (1H-імідазол-2-ілметил)аміну (50 мг, 0,52 ммол) і N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,574 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при 40°C протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 33%). LC-MS m/z 585 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,33 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 45

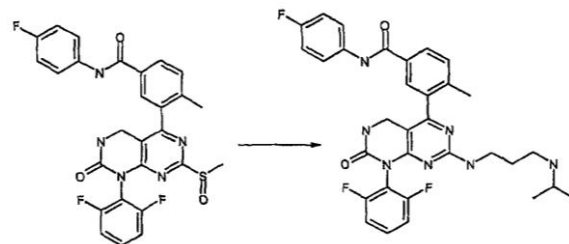
3-[2-([3-(дибутиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (20 мг, 0,036 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-дибутил-1,3-пропандіамін (0,041 мл, 0,182 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 66%). LC-MS m/z 674 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 6H), 1,30 (m, 4H), 1,40 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,43 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 46

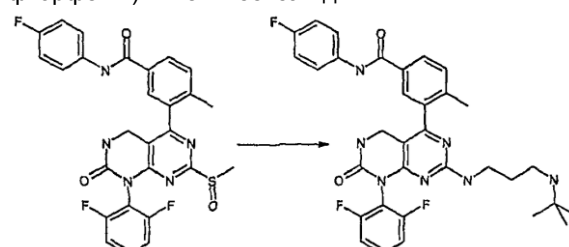
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-([3-(1-метилетил)аміно]пропіл)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (20 мг, 0,036 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N-(1-метилетил)-1,3-пропандіамін (0,025 мл, 0,179 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 64%). LC-MS m/z 604 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (d, 6H), 1,65 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 47

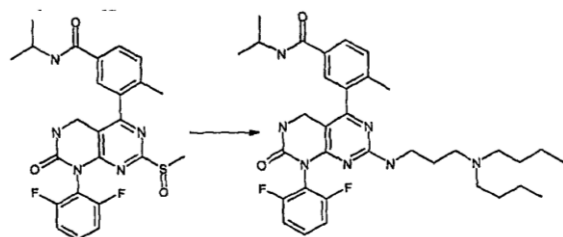
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-([3-((1,1-диметилетил)аміно]пропіл)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (20 мг, 0,036 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N-(1,1-диметилетил)-1,3-пропандіамін (0,028 мл, 0,177 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 80%). LC-MS m/z 618 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,11 (s, 9H), 1,58 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 48

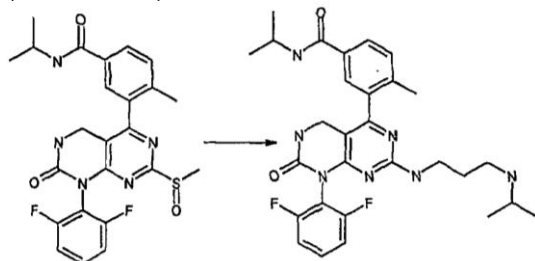
3-[2-([3-(дибутиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N,N-дибутил-1,3-пропандіамін (0,041 мл, 0,182 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (24 мг, 96%). LC-MS *m/z* 622 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 0,98 (t, 6H), 1,30 (m, 10H), 1,46 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,41 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 49

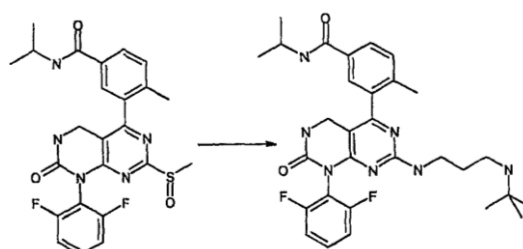
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((1-(1-метилетил)аміно)пропіл)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N-(1-метилетил-1,3-пропандіамін (0,025 мл, 0,179 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 68%). LC-MS *m/z* 554 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,60 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 50

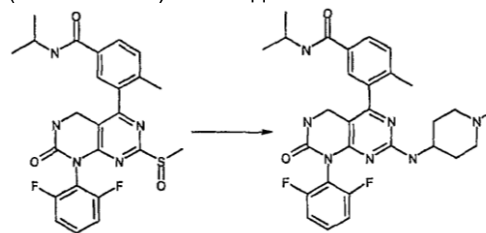
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((1,1-диметилетил)аміно)пропіл)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався N-(1,1-диметилетил-1,3-пропандіамін (0,028 мл, 0,177 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (17 мг, 75%). LC-MS *m/z* 566 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,11 (s, 9H), 1,27 (d, 6H), 1,60 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 51

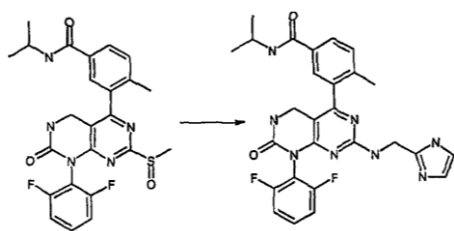
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1-метил-4-піперидиніл)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавався 1-метил-4-піперидинамін (20 мг, 0,176 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 82%). LC-MS *m/z* 550 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,26 (d, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 52

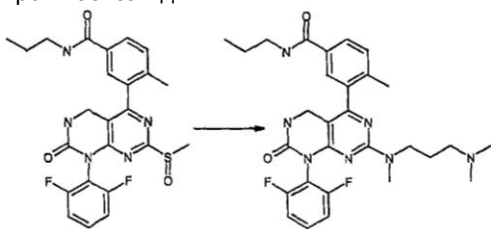
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в ТГФ (3 мл) додавалися дигідрохлорид (1H-імідазол-2-ілметил)аміну (50 мг, 0,52 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,574 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 33%). LC-MS m/z 533 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,26 (d, 6H), 2,26 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 53

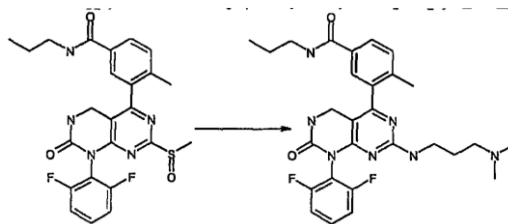
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (5 мл) додавався N,N,N'-триметил-1,3-пропандіамін (0,029 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 72%). LC-MS m/z 552 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,66 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 54

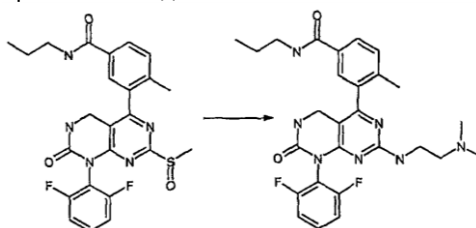
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в DCM (5 мл) додавався N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,036 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 77%). LC-MS m/z 552 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 55

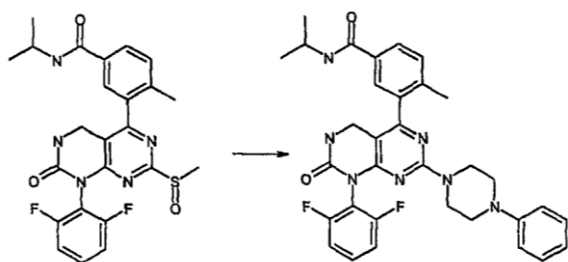
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в DCM (5 мл) додавався N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,033 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (31 мг, 98%). LC-MS m/z 524 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 56

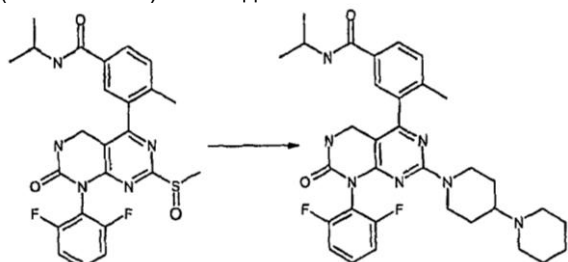
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-феніл-1-піперазиніл)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамідтрифторацетат



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додавався 1-фенілпіперазин (0,031 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Відокремлення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 59%). LC-MS m/z 598 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (d, 1H).

Приклад 57

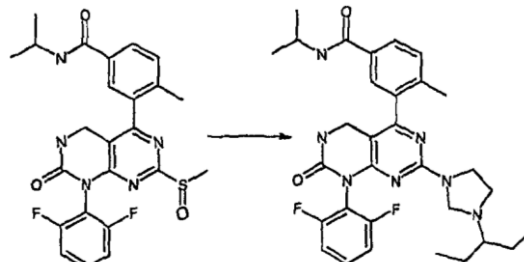
3-[2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (150 мг, 0,30 ммол) в DCM (10 мл) додавався 1,4'-біпіперидин (152 мг, 0,90 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (35 мг, 19%). LC-MS m/z 604 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,37 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,63 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 58

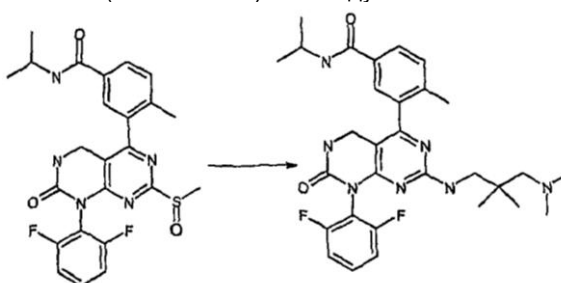
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[3-(1-етилпропіл)-1-імідазолідиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамідтрифторацетат



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в ТГФ(1 мл)/CHCl₃(1 мл) додавалися 1-(1-етилпропіл)імідазолідин (17 мг, 0,12 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,6 мл, 3,0 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Методика Gilson з використанням TFA давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 52%). LC-MS m/z 578 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,32 (t, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 59

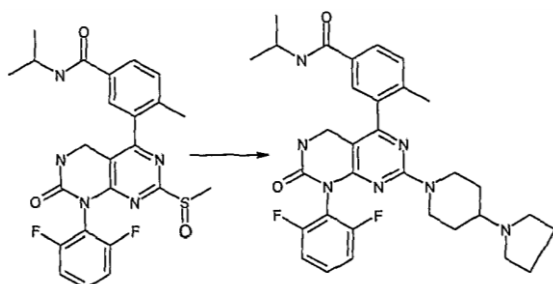
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додавався N,N,2,2-тетраметил-1,3-пропандіамін (0,032 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Методика Gilson з використанням TFA давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (5 мг, 22%). LC-MS m/z 566 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (s, 6H), 1,27 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,67 (s, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,89 (d, 1H).

Приклад 60

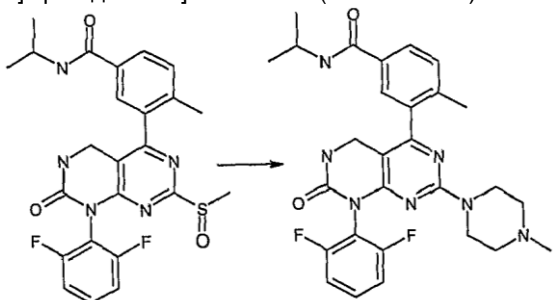
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (80 мг, 0,16 ммол) в DCM (5 мл) додавався 4-(1-пірролідиніл)піперидин (74 мг, 0,48 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (75 мг, 79%). LC-MS *m/z* 590 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,34 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 61

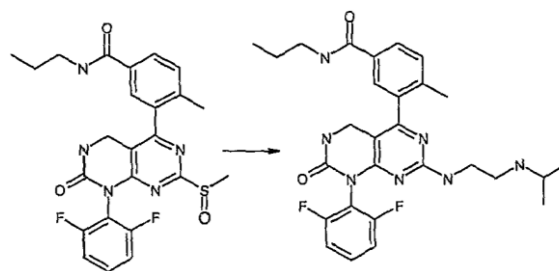
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (60 мг, 0,12 ммол) в DCM (5 мл) додавався 1-метилпіперазин (0,04 мл, 0,36 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (58 мг, 90%). LC-MS *m/z* 536 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 62

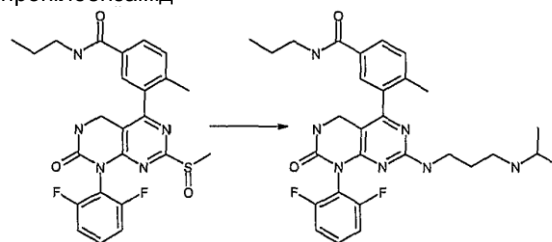
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-({2-[(1-метилетил)аміно]етил}аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в DCM (5 мл) додавався N-(1-метилетил)-1,2-етандіамін (0,037 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 46%). LC-MS *m/z* 538 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (m, 9H), 1,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 63

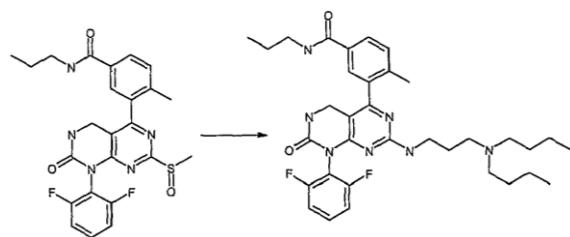
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-({3-[(1-метилетил)аміно]пропіл}аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в DCM (5 мл) додавався N-(1-метилетил)-1,3-пропандіамін (0,042 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 39%). LC-MS *m/z* 554 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (m, 9H), 1,65 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 64

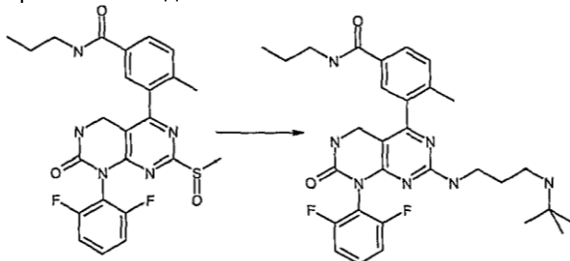
3-[2-({3-(дибутиламіно)пропіл}аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в DCM (5 мл) додавався *N,N*-дибутил-1,3-пропандіамін (0,06 мл, 0,26 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 83%). LC-MS *m/z* 622 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (m, 10H), 1,30 (m, 4H), 1,50 (m, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 65

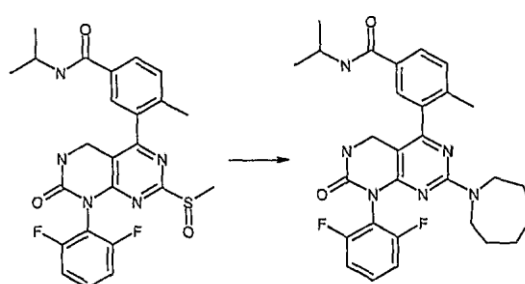
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((3-((1,1-диметилетил)аміно)пропіл)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в DCM (5 мл) додавався *N*-(1,1-диметилетил)-1,3-пропандіамін (0,042 мл, 0,26 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (27 мг, 80%). LC-MS *m/z* 622 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (m, 12H), 1,12 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,17 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 66

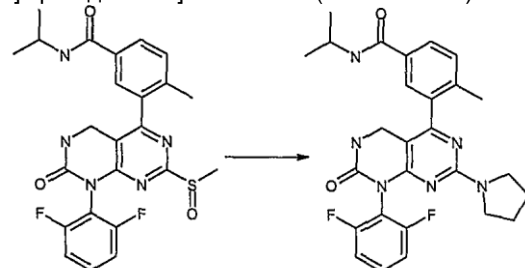
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(гексагідро-1*H*-азепін-1-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензаміду (50 мг, 0,10 ммол) в DCM (5 мл) додавався гексагідро-1*H*-азепін (0,034 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (39 мг, 73%). LC-MS *m/z* 535 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,47 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 67

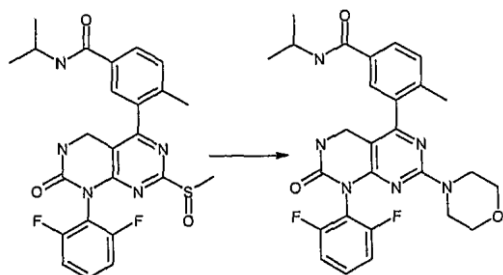
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(1-пірролідиніл)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензаміду (50 мг, 0,10 ммол) в DCM (5 мл) додавався пірролідін (0,025 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (34 мг, 67%). LC-MS *m/z* 507 (*M*+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 4,11 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,13 (t, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 68

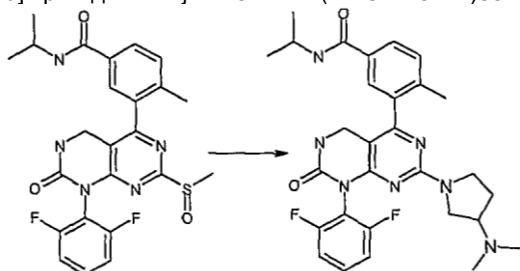
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-морфолініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (50 мг, 0,10 ммол) в DCM (5 мл) додавався морфолін (0,026 мл, 0,30 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Методика Gilson з використанням TFA давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 76%). LC-MS m/z 523 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 69

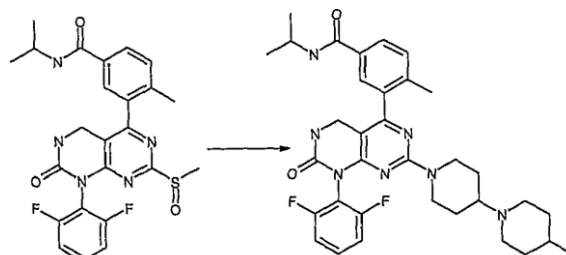
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[3-(диметиламіно)-1-пірролідиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (30 мг, 0,06 ммол) в ТГФ(1 мл)/CHCl₃(1 мл) додавалися N,N-диметил-1,3-пірролідинамін (14 мг, 0,12 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,6 мл, 3,0 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 76%). LC-MS m/z 550 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,75 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 70

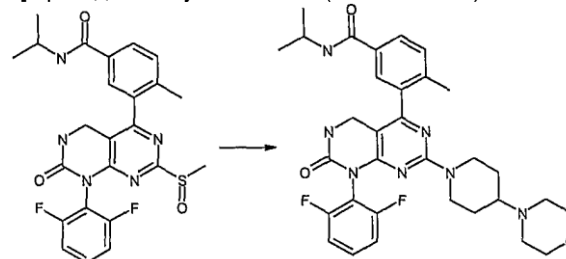
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (36 мг, 0,072 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися 4-метил-1,4'-біпіперидин (40 мг, 0,22 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (31 мг, 70%). LC-MS m/z 618 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (d, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,27 (d, 6H), 1,38 (m, 3H), 1,68 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (t, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,93 (d, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 71

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(4-морфолініл)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

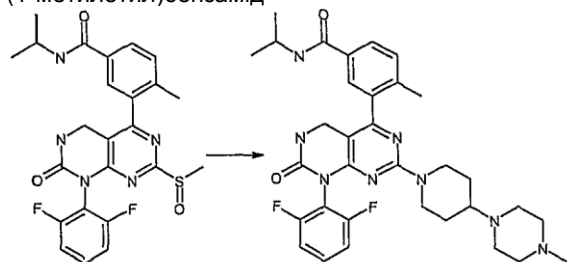


До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (36 мг, 0,072 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися 4-(4-піперидиніл)морфолін (37 мг, 0,22 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (41 мг, 94%). LC-MS m/z 607 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 72

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-піперидиніл]-7-оксо-5,6,7,8-

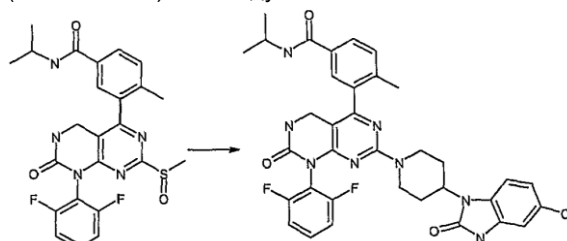
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (36 мг, 0,072 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися 1-метил-4-(4-піперидиніл)піперазин (40 мг, 0,22 ммол) і N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. КомбіФлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (38 мг, 85%). LC-MS m/z 619 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,33 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,65 (m, 11H), 4,11 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 73

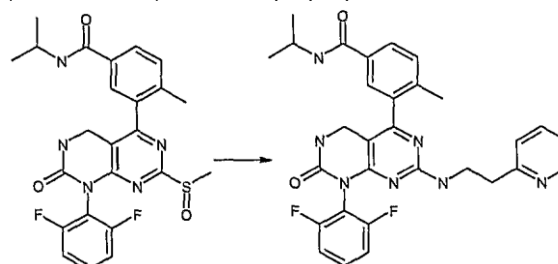
Трифторацетат 3-[2-[4-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл)-1-піперидиніл]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (36 мг, 0,072 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися 5-хлор-1-(4-піперидиніл)-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он (51 мг, 0,22 ммол) і N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (44 мг, 89%). LC-MS m/z 688 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,75 (d, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H).

Приклад 74

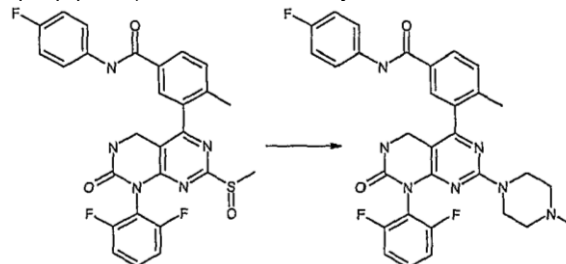
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[2-(2-піридиніл)етил]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамідтрифторацетат



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (36 мг, 0,072 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися [2-(2-піридиніл)етил]амін (0,026 мл, 0,22 ммол) і N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 98%). LC-MS m/z 568 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,46 (m, 1H), 8,67 (m, 1H).

Приклад 75

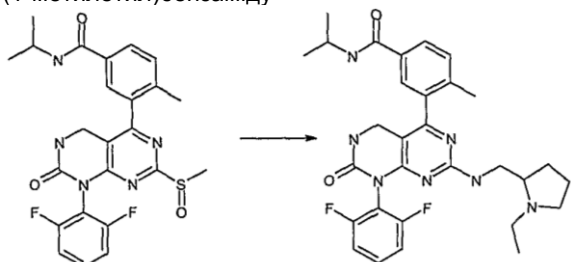
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (26 мг, 0,047 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися 1-метилпіперазин (0,017 мл, 0,15 ммол) і N,N-діізопропілетиламін (0,03 мл, 0,015 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при 50°C протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 47%). LC-MS m/z 588 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,34 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (d, 1H).

Приклад 76

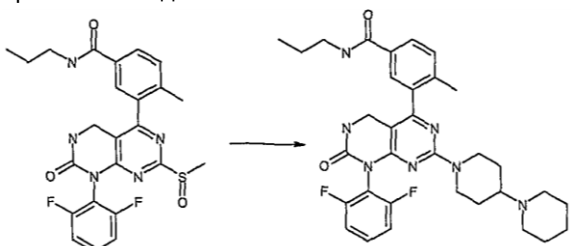
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1-етил-2-пірролідиніл)метил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (36 мг, 0,072 ммол) в ТГФ(2 мл)/CHCl₃(2 мл) додавалися [(1-етил-2-пірролідиніл)метил]амін (27,7 мг, 0,22 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,1 мл, 0,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Очищення за допомогою HPLC з використанням TFA давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 74%). LC-MS m/z 564 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 0,85 (m, 3H), 1,27 (d, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (d, 1H).

Приклад 77

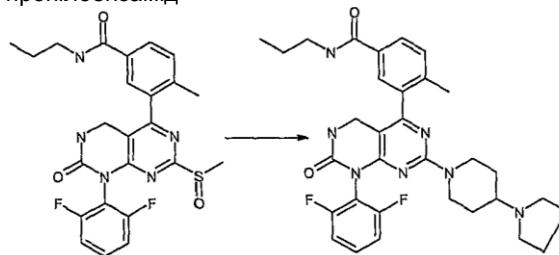
3-[2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (17 мг, 0,034 ммол) в DCM (2 мл) додавався 1,4'-біпіперидин (16 мг, 0,10 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 63%). LC-MS m/z 604 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,68 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,90 (m, 5H), 3,37 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 78

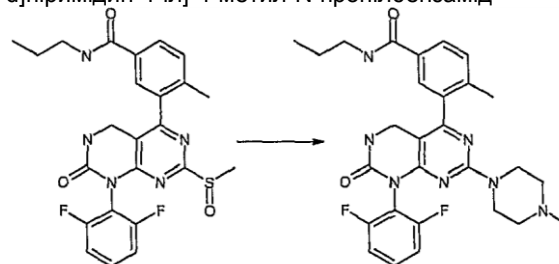
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (17 мг, 0,034 ммол) в DCM (2 мл) додавався 4-(1-пірролідиніл)піперидин (15 мг, 0,10 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 55%). LC-MS m/z 592 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,90 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,68 (m, 6H), 3,37 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 79

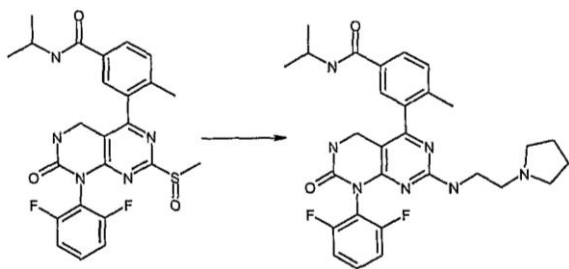
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (17 мг, 0,034 ммол) в DCM (2 мл) додавався 1-метилпіперазин (0,011 мл, 0,10 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 60%). LC-MS m/z 536 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 80

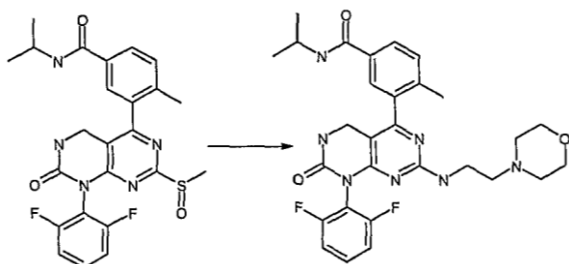
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2-(1-пірролідиніл)етил)аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додавався [2-(1-пірролідиніл)етил]амін (0,025 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 45%). LC-MS m/z 550 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,70 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 4,16 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 81

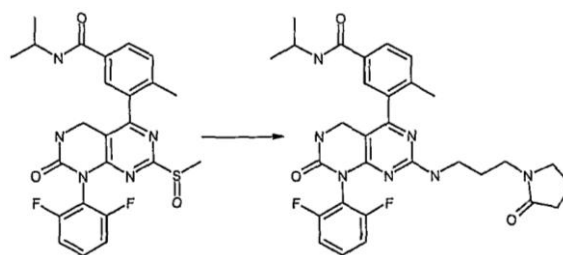
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додавався [2-(4-морфолініл)етил]амін (0,026 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 49%). LC-MS m/z 566 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 3,58 (m, 5H), 3,90 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H).

Приклад 82

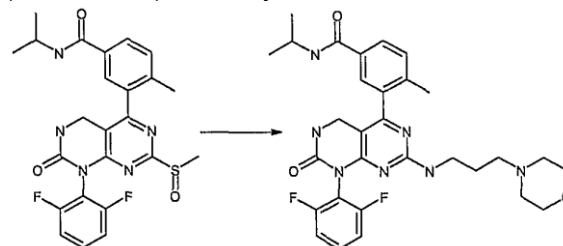
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[3-(2-оксо-1-пірролідиніл)пропіл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додавався 1-(3-амінопропіл)-2-пірролідинон (0,028 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Поділ за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 43%). LC-MS m/z 578 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,66 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H).

Приклад 83

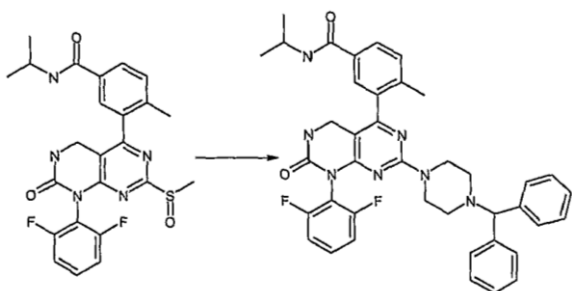
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додавався [3-(4-морфолініл)пропіл]амін (0,029 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 43%). LC-MS m/z 580 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (d, 1H).

Приклад 84

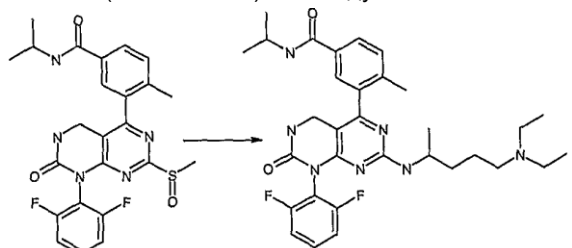
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[4-(дифенілметил)-1-піперазиніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додався 1-(дифенілметил)піперазин (50 мг, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 47%). LC-MS m/z 688 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,17 (m, 5H), 3,70 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,45 (m, 8H), 7,59 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Приклад 85

Трифторацетат 3-[2-{{4-(діетиламіно)-1-метилбутил}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду

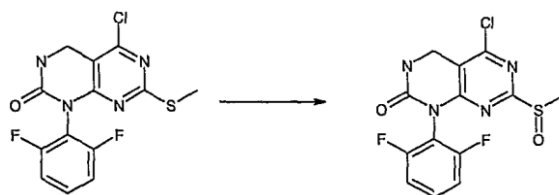


До розчину сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в DCM (2 мл) додався N,N'-діетил-1,4-пентандіамін (0,039 мл, 0,20 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 29%). LC-MS m/z 594 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,10 (d, 3H), 1,27 (m, 12H), 1,51 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (d, 1H).

Приклад 86

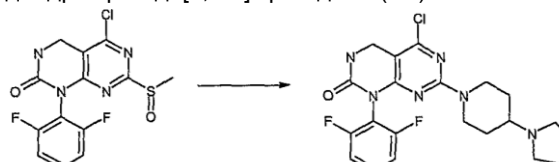
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

86a) 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилсульфініл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он



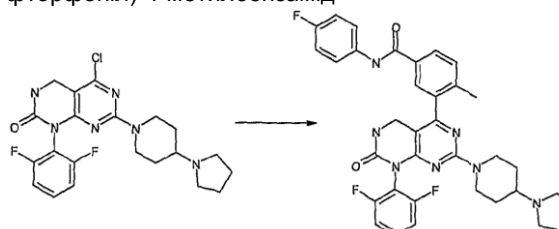
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (1,71 г, 5 ммол) в CH₂Cl₂ (60 мл) додавалася m-CPBA (1,17 г, 5,2 ммол). Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім безпосередньо завантажувалася в колонку. Флеш-хроматографія (рухлива фаза етилацетат/гексан) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини 1,58 г (88%). LC-MS m/z 358 ($M+H$)⁺.

86b) 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-[4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл]-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он



До розчину цільової сполуки Прикладу 86a (250 мг, 0,70 ммол) в DCM (10 мл) додавалися 4-(1-пірролідиніл)піперидин (323 мг, 2,1 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,3 мл, 1,7 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (253 мг, 81%). LC-MS m/z 449 ($M+H$)⁺.

86c) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



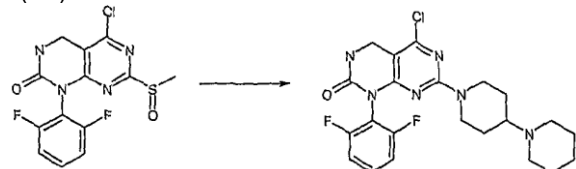
До розчину цільової сполуки Прикладу 86b (18 мг, 0,04 ммол) в діоксані (1,5 мл)/воді(0,5 мл) додавалися карбонат калію (34 мг, 0,25 ммол), тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0)(2,3 мг, 0,002 ммол) і N-(4-фторфеніл)-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід (22 мг, 0,062 ммол). Реакційна суміш барботувалася азотом протягом 5 хвилин, потім піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 54%). LC-MS m/z 642 ($M+H$)⁺; ¹H-

ЯМР (MeOD) δ 1,32 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 87

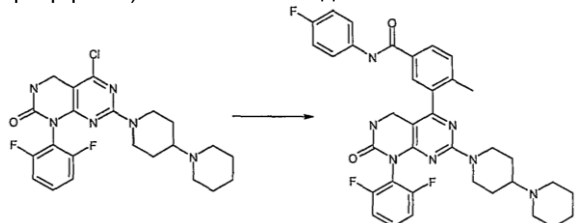
3-[2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

87a) 7-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)он



До розчину 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилсульфініл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (200 мг, 0,56 ммол) в DCM (10 мл) додавалися 1,4'-біпіперидин (270 мг, 1,61 ммол) і N,N-диізопропілетиламін (0,3 мл, 1,7 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (298 мг, 83%). LC-MS m/z 463 (M+H)⁺.

87b) 3-[2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



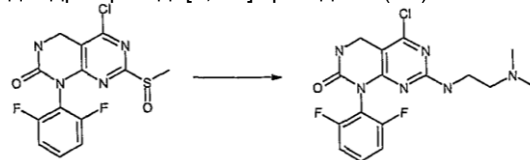
До розчину сполуки 7-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)ону (18 мг, 0,04 ммол) в діоксані (1,5 мл)/воді(0,5 мл) додавалися карбонат калію (34 мг, 0,25 ммол), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)(2,3 мг, 0,002 ммол) і N-(4-фторфеніл)-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід (22 мг, 0,062 ммол). Реакційна суміш барботувалася азотом протягом 5 хвилин, потім піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 51%). LC-MS m/z 656 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,37 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (m, 5H), 2,72 (t, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, 1H).

Приклад 88

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(1-метилетил)бензамід

88a)

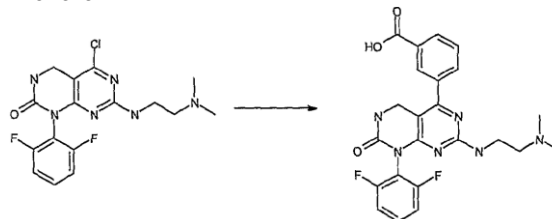
5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он



До розчину 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилсульфініл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (800 мг, 2,23 ммол) в DCM (45 мл) додавалися N,N-диметилетилендіамін (0,36 мл, 3,23 ммол) і триетиламін (0,63 мл, 4,5 ммол). Отриманий у результаті розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом ночі. Отримана в результаті суміш концентрувалася. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (730 мг, 85%). LC-MS m/z 383 (M+H)⁺.

88b)

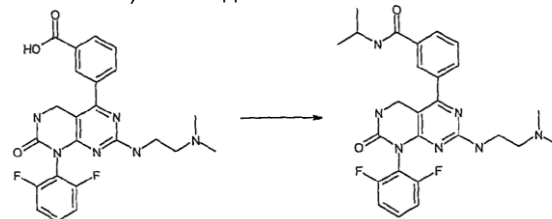
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойна кислота



До розчину цільової сполуки Прикладу 88a (100 мг, 0,26 ммол) в діоксані(9 мл)/воді(3 мл) додавалися карбонат калію (217 мг, 1,57 ммол), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)(15 мг, 0,013 ммол) і 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота (65 мг, 0,39 ммол). Реакційна суміш барботувалася азотом протягом 5 хвилин, потім піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш концентрувалася. До сконцентрованої суміші додавалися DMSO (ДМСО - диметилсульфоксид)(2 мл), H₂O (0,5 мл) і AcOH (0,05 мл). Розділення за допомогою HPLC давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (120 мг, 98%). LC-MS m/z 469 (M+H)⁺.

88c)

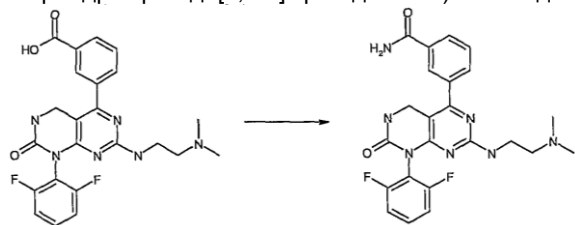
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину цільової сполуки Прикладу 88b (23 мг, 0,05 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися ізопропіламін (0,005 мл, 0,055 ммол), HATU (20 мг, 0,052 ммол) і диізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 80%). LC-MS m/z 510 ($\text{M}+\text{H}^+$); ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,16 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).

Приклад 89

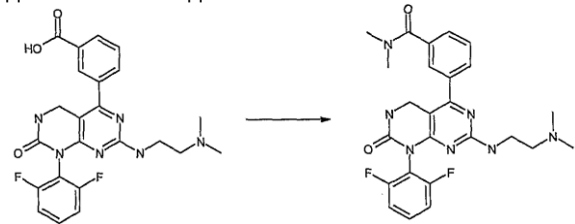
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (23 мг, 0,05 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися аміак (2,0М розч. в ізопропанолі, 0,275 мл, 0,055 ммол), HATU (20 мг, 0,052 ммол) і диізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (6 мг, 26%). LC-MS m/z 468 ($\text{M}+\text{H}^+$); ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,16 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).

Приклад 90

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N-диметилбензамід

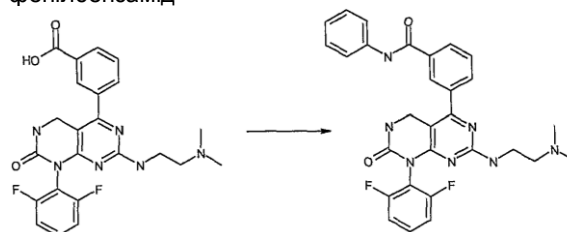


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (23 мг, 0,05 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додава-

лися диметиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,275 мл, 0,055 ммол), HATU (20 мг, 0,052 ммол) і диізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 41%). LC-MS m/z 496 ($\text{M}+\text{H}^+$); ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,15 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,56 (m, 4H).

Приклад 91

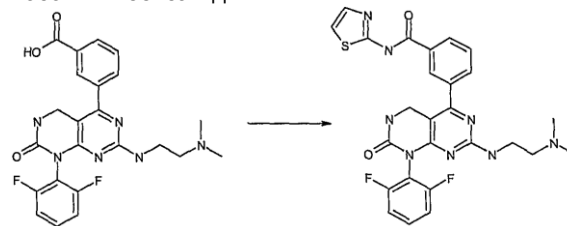
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-фенілбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (23 мг, 0,05 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися анілін (0,005 мл, 0,055 ммол), HATU (20 мг, 0,052 ммол) і диізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 56%). LC-MS m/z 544 ($\text{M}+\text{H}^+$); ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,43 (s, 6H), 2,70 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Приклад 92

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

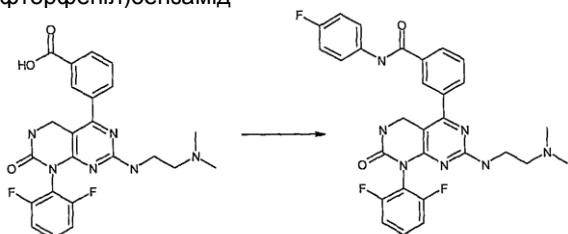


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додава-

лися 1,3-тіазол-2-амін (3,5 мг, 0,035 ммол), НАТУ (13 мг, 0,034 ммол) і діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза $\text{DCM}/\text{DCM}[90]+\text{MeOH}[7]+\text{NH}_4\text{OH}[3]$) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 40%). LC-MS m/z 551 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,22 (s, 6H), 2,46 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Приклад 93

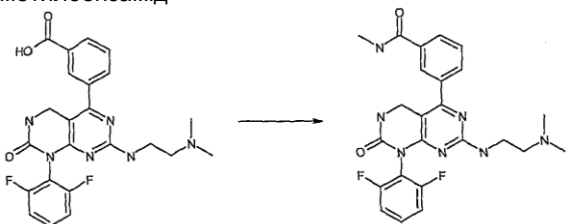
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)бензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися 4-фторанілін (0,003 мл, 0,035 ммол), НАТУ (13 мг, 0,034 ммол) і діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза $\text{DCM}/\text{DCM}[90]+\text{MeOH}[7]+\text{NH}_4\text{OH}[3]$) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 72%). LC-MS m/z 562 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,81 (s, 6H), 3,21 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,16 (s, 1H).

Приклад 94

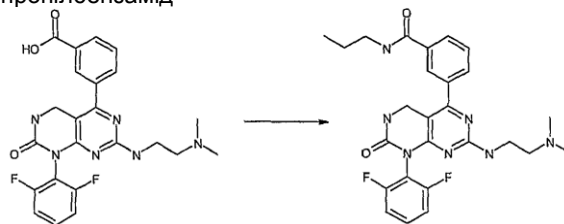
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-метилбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися метиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,018 мл, 0,036 ммол), НАТУ (13 мг, 0,034 ммол) і діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза $\text{DCM}/\text{DCM}[90]+\text{MeOH}[7]+\text{NH}_4\text{OH}[3]$) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 65%). LC-MS m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,16 (s, 6H), 2,38 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).

Приклад 95

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-пропілбензамід

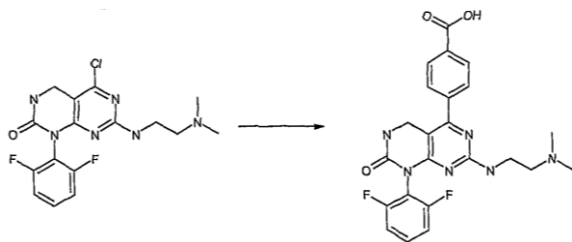


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися пропіламін (0,003 мл, 0,035 ммол), НАТУ (13 мг, 0,034 ммол) і діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH_2Cl_2 (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза $\text{DCM}/\text{DCM}[90]+\text{MeOH}[7]+\text{NH}_4\text{OH}[3]$) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (5 мг, 31%). LC-MS m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,00 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 3,25 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

Приклад 96

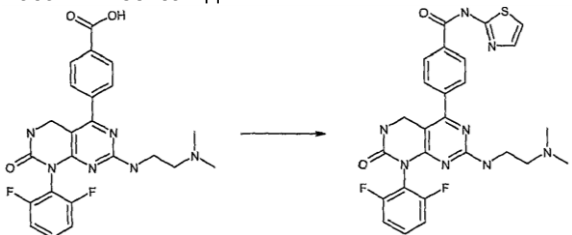
4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

96a) 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойна кислота



До розчину 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (150 мг, 0,39 ммол) в діоксані (12 мл)/воді (4 мл) додавалися карбонат калію (325 мг, 2,36 ммол), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (23 мг, 0,019 ммол) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота (146 мг, 0,59 ммол). Реакційна суміш барботувалася азотом протягом 5 хвилин, потім піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш концентрувалася. До сконцентрованої суміші додавалися ДМСО (2 мл), H₂O (0,5 мл) і AcOH (0,05 мл). Розділення за допомогою HPLC давало, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (142 мг, 77%). LC-MS *m/z* 469 (M+H)⁺.

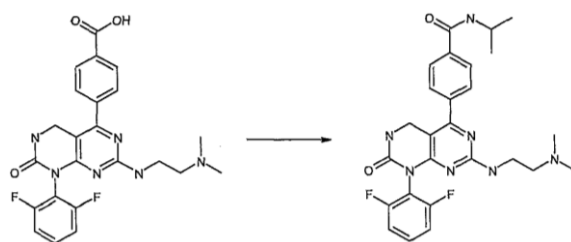
96b) 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



До розчину цільової сполуки Прикладу 96a (15 мг, 0,03 ммол) в ДМФ (3 мл) додавалися 1,3-тіазол-2-амін (3,5 мг, 0,035 ммол), HATU (13 мг, 0,035 ммол) і диізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш розбавлялася CH₂Cl₂ (5 мл) і водою (5 мл) і струшувалася. Шари розділялися, і органічний шар промивався сольовим розчином (8 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Комбіфлеш хроматографія (рухлива фаза DCM/DCM[90]+MeOH[7]+NH₄OH[3]) давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 40%). LC-MS *m/z* 551 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,83 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 8,19 (m, 2H).

Приклад 97

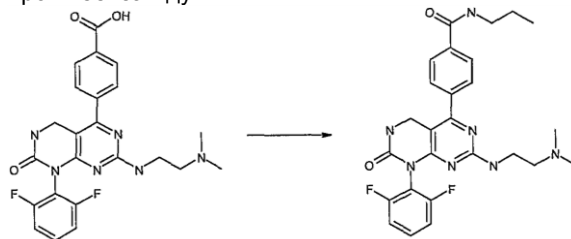
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH₂Cl₂ (3 мл) додавалися ізопропіламін (0,0085 мл, 0,1 ммол) і HATU (13 мг, 0,035 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (5 мг, 31%). LC-MS *m/z* 510 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,29 (d, 6H), 2,79 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,99 (m, 2H).

Приклад 98

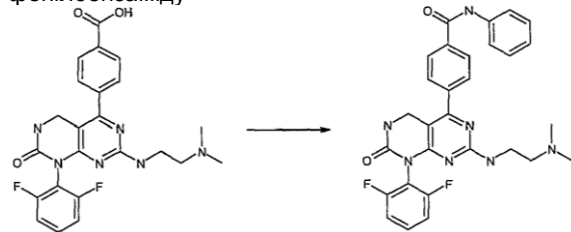
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-пропілбензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH₂Cl₂ (3 мл) додавалися пропіламін (0,0082 мл, 0,1 ммол) і HATU (13 мг, 0,035 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (5 мг, 31%). LC-MS *m/z* 510 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,02 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 3,22 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,99 (m, 2H).

Приклад 99

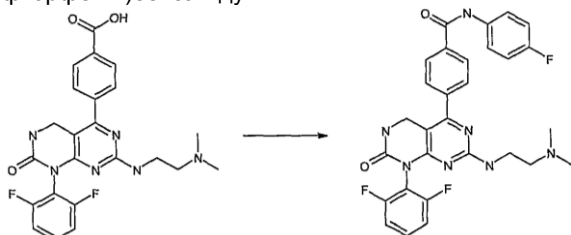
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-фенілбензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися анілін (0,0091 мл, 0,1 ммол) і HATU (13 мг, 0,035 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 40%) LC-MS m/z 544 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 2,80 (s, 6H), 3,21 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,12 (m, 2H).

Приклад 100

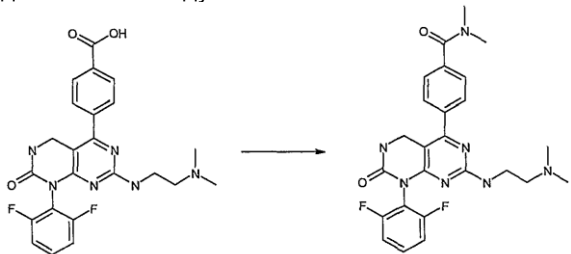
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)бензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (15 мг, 0,03 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавалися 4-фторанілін (0,0096 мл, 0,1 ммол) і HATU (13 мг, 0,035 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 39%) LC-MS m/z 562 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 2,80 (s, 6H), 3,19 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,12 (m, 2H).

Приклад 101

Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N-диметилбензаміду

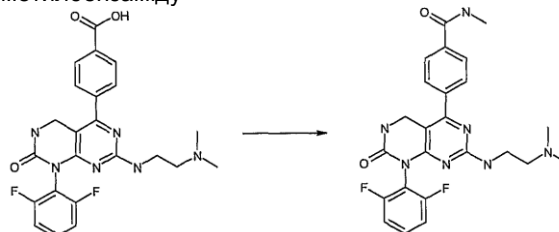


До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (20 мг, 0,043 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися диметиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,064 мл, 0,13 ммол) і HATU (17,2 мг, 0,045 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої

речовини (18 мг, 85%). LC-MS m/z 496 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 2,79 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,71 (m, 2H).

Приклад 102

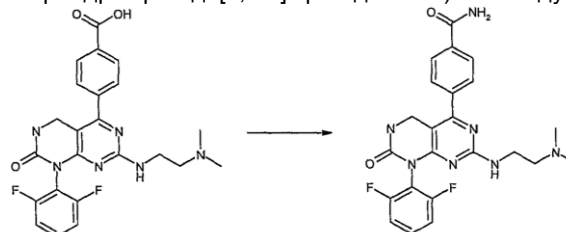
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-метилбензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (20 мг, 0,043 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися метиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,064 мл, 0,13 ммол) і HATU (17,2 мг, 0,045 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3 мг, 15%). LC-MS m/z 482 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 2,79 (s, 6H), 2,98 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,99 (m, 2H).

Приклад 103

Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензаміду

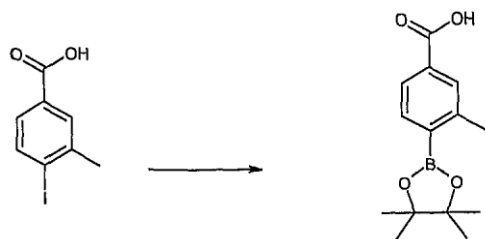


До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти (20 мг, 0,043 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися аміак (2,0М розч. в пропанолі, 0,064 мл, 0,13 ммол) і HATU (17,2 мг, 0,045 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 90%). LC-MS m/z 468 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 2,79 (s, 6H), 3,18 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,05 (m, 2H).

Приклад 104

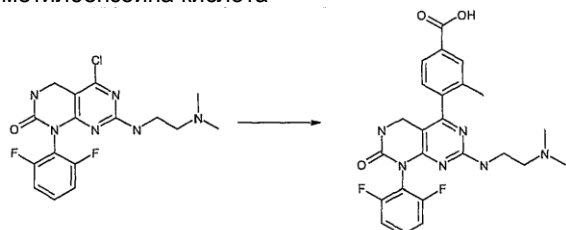
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-(1-метилетил)бензаміду

104a) 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бензойна кислота



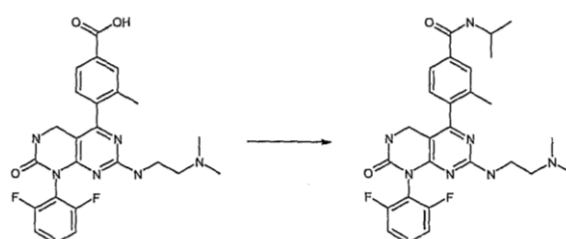
До розчину 4-йод-3-метилбензойної кислоти (520 мг, 2,0 ммол) в ДМФ (8 мл) додавалися ацетат паладію (23 мг, 0,10 ммол), ацетат калію (590 мг, 6,0 ммол) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (560 мг, 2,2 ммол). Реакційна суміш піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш вливалася у воду (25 мл), екстрагувалася етилацетатом (100 мл) з одночасним додаванням оцтової кислоти (1 мл). Органічний шар промивався водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушився сульфатом натрію, фільтрувався і концентрувався. Залишок розділявся за допомогою КомбіФлеш-хроматографії, що давала потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (460 мг, 88%). LC-MS m/z 263 ($M+H$)⁺. 104b)

4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойна кислота



До розчину 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (200 мг, 0,52 ммол) в діоксані (15 мл)/воді (5 мл) додавалися карбонат калію (433 мг, 3,14 ммол), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (31 мг, 0,027 ммол) і 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота (205 мг, 0,78 ммол). Реакційна суміш барботувалася азотом протягом 10 хвилин, потім піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш концентрувалася. До сконцентрованої суміші додавалися DMSO (2 мл), H₂O (0,5 мл) і AcOH (0,05 мл). Методика Gilson с використанням TFA давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (310 мг, 99%). LC-MS m/z 483 ($M+H$)⁺.

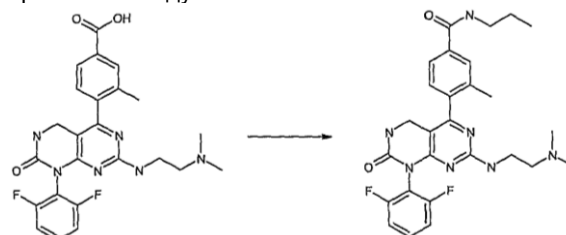
104c) Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



До розчину цільової сполуки Прикладу 104b (25 мг, 0,052 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися ізопропіламін (0,022 мл, 0,25 ммол) і HBTU (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (17 мг, 63%). LC-MS m/z 524 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,29 (d, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (s, 1H).

Приклад 105

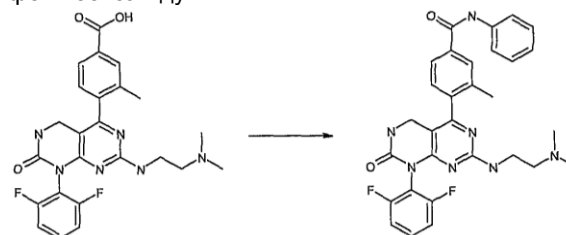
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-пропілбензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,052 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися пропіламін (0,021 мл, 0,25 ммол) і HBTU (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 26%). LC-MS m/z 524 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,01 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (s, 1H).

Приклад 106

Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метил-N-фенілбензаміду

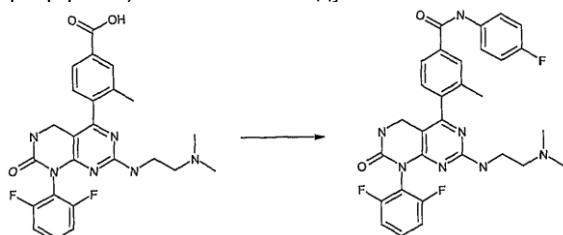


До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,052 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися анілін (0,024 мл, 0,25 ммол) і НВТУ (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 79%). LC-MS m/z 558 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,38 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Приклад 107

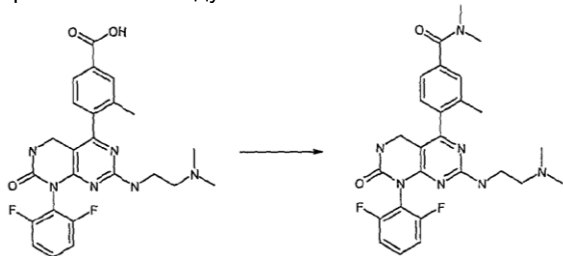
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-3-метилбензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,052 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися 4-фторанілін (0,025 мл, 0,25 ммол) і НВТУ (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 74%). LC-MS m/z 576 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,37 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Приклад 108

Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,3-триметилбензаміду

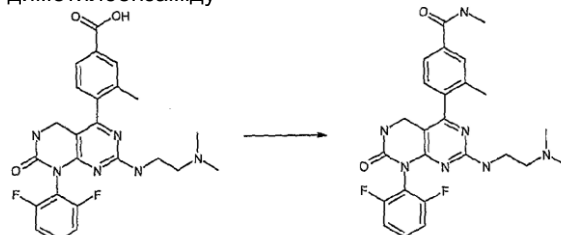


До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,052 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися диметиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,13 мл, 0,26 ммол) і НВТУ (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у ви-

гляді білої твердої речовини (19 мг, 72%). LC-MS m/z 510 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,32 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,15 (m, 5H), 3,55 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,55 (m, 1H).

Приклад 109

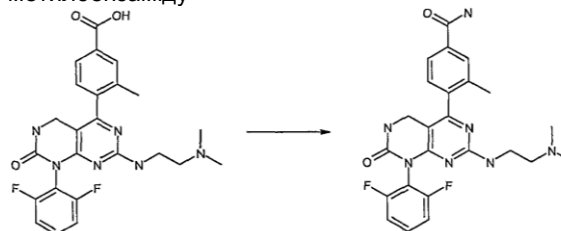
Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,3-диметилбензаміду



До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,052 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися метиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,13 мл, 0,26 ммол) і НВТУ (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3 мг, 12%). LC-MS m/z 496 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,33 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,83 (s, 1H).

Приклад 110

Трифторацетат 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензаміду

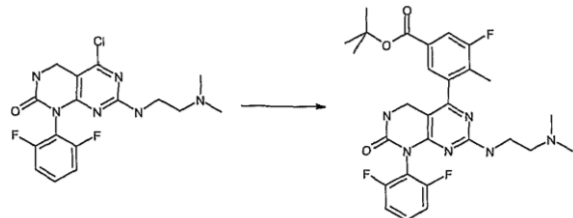


До розчину 4-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-3-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,052 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл) додавалися аміак (2,0М розч. в пропанолі, 0,13 мл, 0,26 ммол) і НВТУ (21 мг, 0,055 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 60%). LC-MS m/z 482 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,33 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

Приклад 111

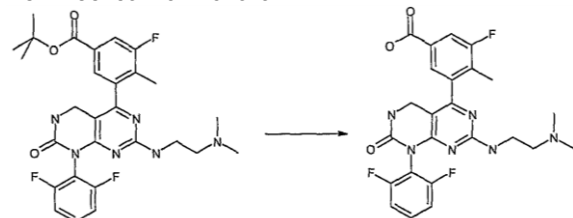
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід
111a) 1,1-диметилетил-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензоат



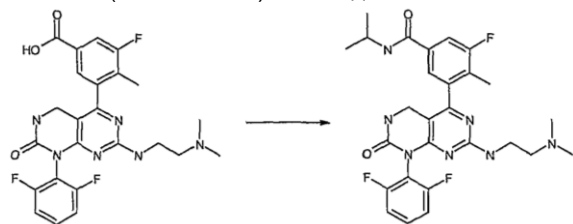
До розчину 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (200 мг, 0,52 ммол) в діоксані (15 мл)/воді (5 мл) додавалися карбонат калію (433 мг, 3,14 ммол), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (31 мг, 0,027 ммол) і (5-[[1,1-диметилетил]окси]карбоніл)-3-фтор-2-метилфеніл)боронова кислота (159 мг, 0,63 ммол). Реакційна суміш барботувалася азотом протягом 10 хвилин, потім піддавалася мікрохвильовому випромінюванню при 150°C протягом 30 хвилин. Реакційна суміш концентрувалася. До сконцентрованої суміші додавалися DMSO (2 мл), H₂O (0,5 мл) і AcOH (0,05 мл). Розділення за допомогою HPLC давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (270 мг, 88%). LC-MS m/z 587 (M+H)⁺.

111b) 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензойна кислота



До розчину цільової сполуки Прикладу 111a (260 мг, 0,45 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися TFA (0,45 мл, 5,84 ммол) і триетилсілан (0,18 мл, 1,12 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (260 мг, 96%). LC-MS m/z 501 (M+H)⁺.

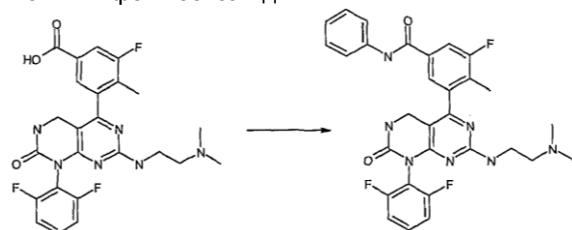
111c) 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину цільової сполуки Прикладу 111b (25 мг, 0,05 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися ізопропіламін (0,021 мл, 0,25 ммол) і HBTU (20 мг, 0,053 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA з наступною обробкою t-аміно SPE картриджем давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 33%). LC-MS m/z 542 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,22 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,71 (m, 1H).

Приклад 112

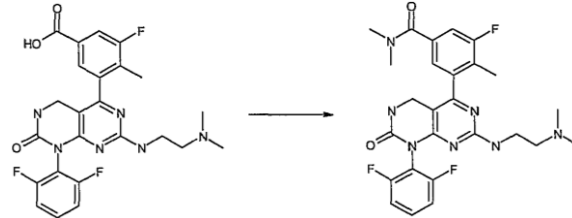
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метил-N-фенілбензамід



До розчину 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,05 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися анілін (0,025 мл, 0,25 ммол) і HBTU (20 мг, 0,053 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA з наступною обробкою t-аміно SPE картриджем давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 35%). LC-MS m/z 576 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,86 (m, 1H).

Приклад 113

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-N,N,4-триметилбензамід

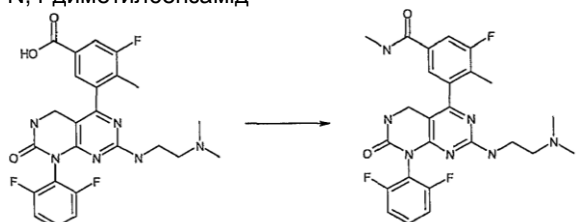


До розчину 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,05 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися диметиламін (2,0M розч. в ТГФ, 0,13 мл, 0,26 ммол), триетиламін (0,05 мл, 0,36 ммол) і HBTU (20 мг, 0,053 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA з наступною обробкою t-аміно SPE картриджем давало потім, зазначену в

заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 57%). LC-MS m/z 528 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,23 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,15 (m, 5H), 3,55 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,56 (m, 1H).

Приклад 114

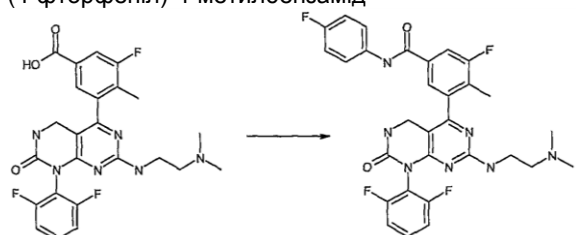
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-N,4-диметилбензамід



До розчину 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,05 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися метиламін (2,0М розч. в ТГФ, 0,13 мл, 0,26 ммол), триетиламін (0,05 мл, 0,36 ммол) і HBTU (20 мг, 0,053 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA з наступною обробкою t-аміно SPE картриджем давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 54%). LC-MS m/z 514 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,24 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,39 (m, 1H).

Приклад 115

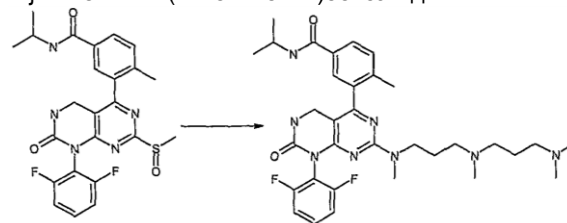
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



До розчину 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (25 мг, 0,05 ммол) в CH₂Cl₂ (2 мл) додавалися 4-фторанілін (0,025 мл, 0,25 ммол), триетиламін (0,05 мл, 0,36 ммол) і HBTU (20 мг, 0,053 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з використанням TFA з наступною обробкою t-аміно SPE картриджем давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (26 мг, 88%). LC-MS m/z 594 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,54 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,85 (m, 1H).

Приклад 116

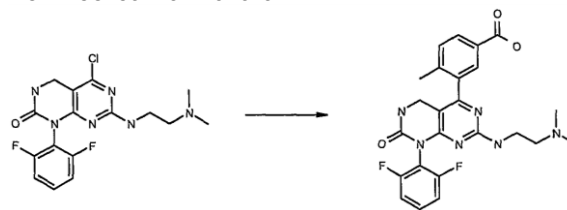
3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{3-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]пропіл}(метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду (20 мг, 0,04 ммол) в CH₂Cl₂ (1 мл) додавалися N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N',N'-диметил-1,3-пропандіамін (0,004 мл, 0,02 ммол) і триетиламін (0,05 мл, 0,36 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Реакційна суміш концентрувалася. Розділення за допомогою HPLC з наступною обробкою t-аміно SPE картриджем давало потім, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 29%). LC-MS m/z 609 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,29 (d, 6H), 1,95 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,17 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d, 1H).

Приклад 117

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензойна кислота

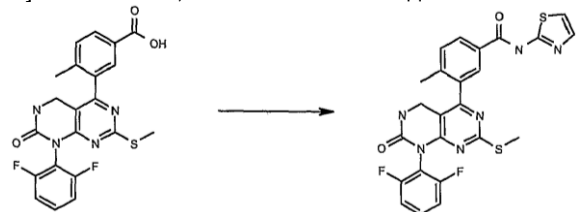


До розчину 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-ону (191 мг, 0,50 ммол) в діоксані (15 мл) і воді (5 мл) додавалися 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота (197 мг, 0,75 ммол), K₂CO₃ (415 мг, 3,0 ммол) і тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (23 мг, 0,025 ммол). Реакційна суміш потім нагрівалася до 150°C протягом 15 хвилин під впливом мікрохвильового випромінювання. Реакційна суміш концентрувалася досуха, потім додавалися ДМСО (2 мл), вода (0,5 мл) і HOAc (1 крапля). Розчин фільтрувався і піддавався HPLC зі зворотною фазою даючи, зазначену в заголовку сполуку 0,24 г (кількісний). LC-MS m/z 483 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,36 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 3,16 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,6 Гц, 1H).

Приклад 118

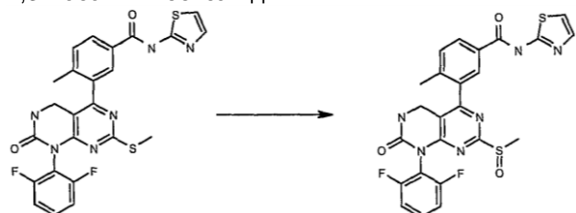
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

118a) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



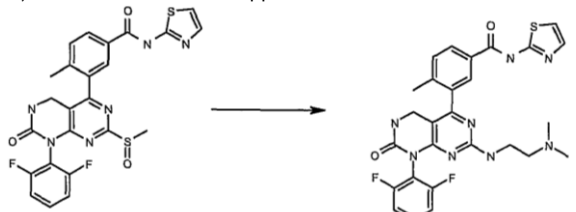
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (1,41 г, 3,19 ммол) в DMF (50 мл) додавалися 2-амінотіазол (479 мг, 4,78 ммол), HBTU (1,33 г, 3,51 ммол) і Et₃N (0,90 мл, 6,38 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 18 годин перед тим, як вона концентрувалася і піддавалася флеш-хроматографії, даючи, зазначену в заголовку сполуку 0,99 г (60%). LC-MS m/z 525 (M+H)⁺.

118b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (262 мг, 0,50 ммол) в дихлорметані (10 мл) додавався mCPBA (116 мг, 0,75 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційна суміш піддавалася флеш-хроматографії, даючи, зазначену в заголовку сполуку 256 мг (95%). LC-MS m/z 541 (M+H)⁺.

118c) 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

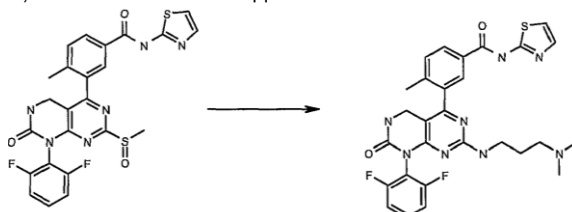


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (30 мг, 0,055 ммол) в дихлорметані (3,0 мл) додавалися N,N-диметил-1,2-

етандіамін (12,2 мкл, 0,11 ммол) і триетиламін (15,6 мкл, 0,11 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрувалася, знову розчинялася в ДМСО (0,5 мл), фільтрувалася і піддавалася HPLC зі зворотною фазою, даючи, зазначену в заголовку сполуку 16,9 мг (54%). LC-MS m/z 565 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,20 (s, 3H), 2,33 (m, 7H), 2,81 (s, 2H), 3,26 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 8,01 (m, 2H).

Приклад 119

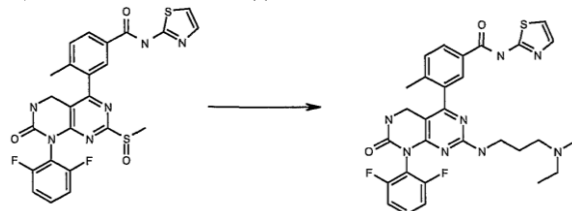
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну в реакції заміщення (вихід: 86%). LC-MS m/z 579 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) 1,83 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 3,02 (s, шир., 2H), 3,27 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (m, 1H).

Приклад 120

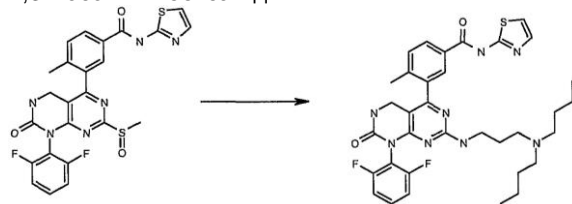
3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N,N-діетил-1,3-пропандіаміну в реакції заміщення (вихід: 64%). LC-MS m/z 607 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,14 (t, J=7,6 Гц, 6H), 1,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,2 Гц, 1H).

Приклад 121

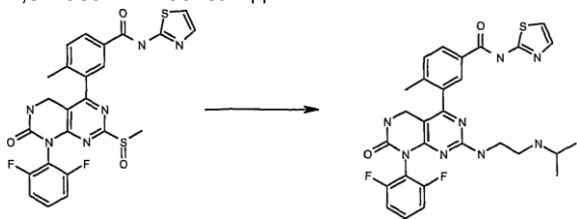
3-[2-[[3-(дибутиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N,N-дибутил-1,3-пропандіаміну в реакції заміщення (вихід: 99%). LC-MS m/z 663 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 0,97 (m, 6H), 1,38 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,05 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

Приклад 122

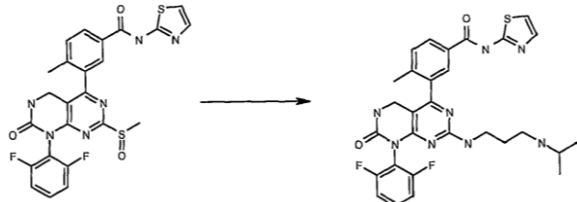
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-[(1-метилетил)аміно]етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N-(1-метилетил)-1,2-етандіаміну в реакції заміщення (вихід: 31%). LC-MS m/z 579 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,16 (d, $J=6,4$ Гц, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,53 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (m, 1H).

Приклад 123

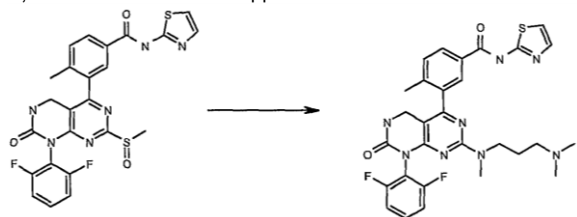
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{3-[(1-метилетил)аміно]пропіл}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N-(1-метилетил)-1,3-пропандіаміну в реакції заміщення (вихід: 71%). LC-MS m/z 593 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,23 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 3,27 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,53 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,08 (m, 1H).

Приклад 124

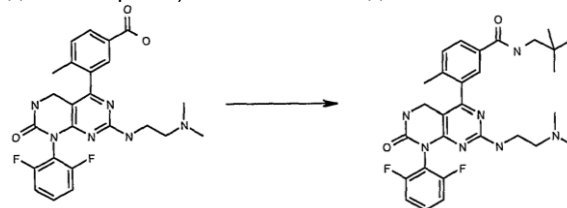
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну в реакції заміщення (вихід: 35%). LC-MS m/z 593 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,62 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H).

Приклад 125

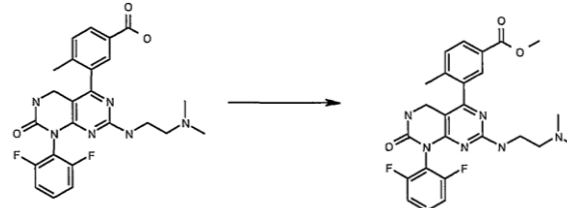
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(2,2-диметилпропіл)-4-метилбензамід



До розчину 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,062 ммоль) в ди-хлорметані (2,0 мл) і ДМФ (0,5 мл) додавалися (2,2-диметилпропіл)амін (10,9 мкл, 0,093 ммоль), НВТУ (25,6 мг, 0,068 ммоль) і триетиламін (35,0 мкл, 0,25 ммоль). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім піддавалася HPLC, даючи, зазначену в заголовку сполуку 14,9 мг (44%). LC-MS m/z 552 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 0,99 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (m, 1H).

Приклад 126

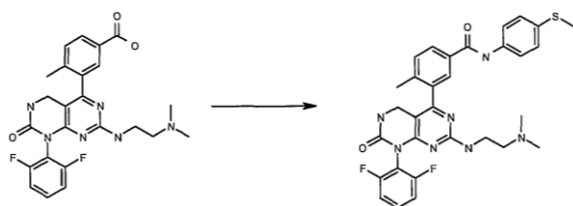
Метил 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензоат



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання метанолу в реакції приєднання (вихід: 44%). LC-MS m/z 497 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,34 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,04 (m, 1H).

Приклад 127

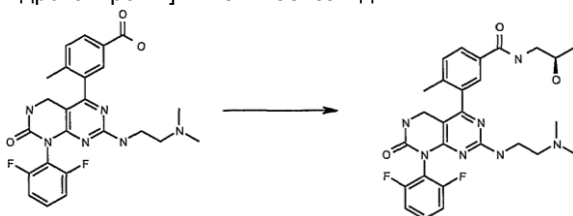
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-(метилтіо)фенілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання [4-(метилтіо)феніл]аміну в реакції приєднання (вихід: 36%). LC-MS m/z 604 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,24 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,49 (m, 5H), 3,26 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 7,15 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,66 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (m, 1H).

Приклад 128

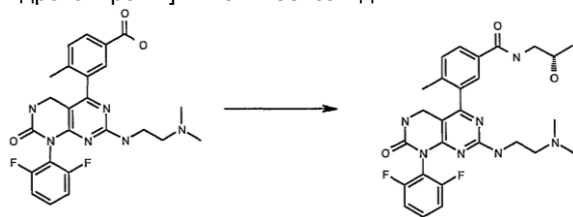
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-[(2R)-2-гідроксипропіл]-4-метилбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання (2R)-1-аміно-2-пропанолу в реакції приєднання (вихід: 15%). LC-MS m/z 540 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,51 (m, 6H), 2,83 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 7,15 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (m, 1H).

Приклад 129

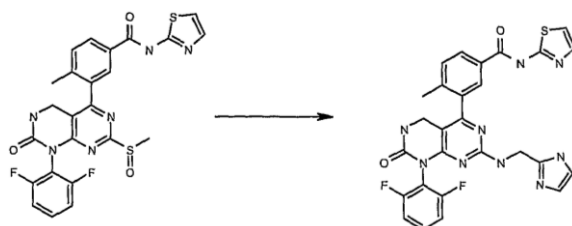
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-[(2S)-2-гідроксипропіл]-4-метилбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання (2S)-1-аміно-2-пропанолу в реакції приєднання (вихід: 37%). LC-MS m/z 540 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,71 (s, 6H), 3,08 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,98 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 7,17 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (m, 1H).

Приклад 130

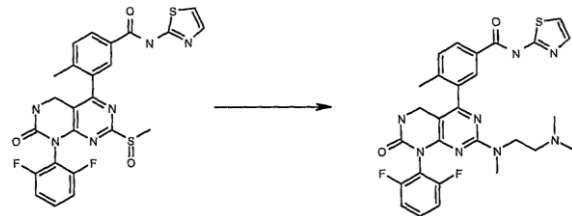
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання дигідрохлориду (1H-імідазол-2-ілметил)аміну в реакції заміщення і HPLC з TFA (вихід: 18%). LC-MS m/z 574 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,29 (m, 5H), 4,20 (m, 3H), 4,57 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,90 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H).

Приклад 131

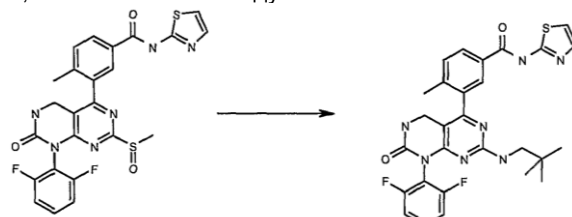
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання N,N,N'-триметил-1,2-етандіаміну в реакції заміщення і HPLC з TFA (вихід: 49%). LC-MS m/z 579 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,37 (s, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,11 (m, 1H).

Приклад 132

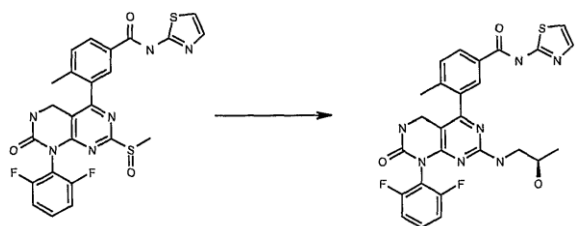
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2,2-диметилпропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання (2,2-диметилпропіл)аміну в реакції заміщення і HPLC з TFA (вихід: 32%). LC-MS m/z 564 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 0,76 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,55 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,64 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H).

Приклад 133

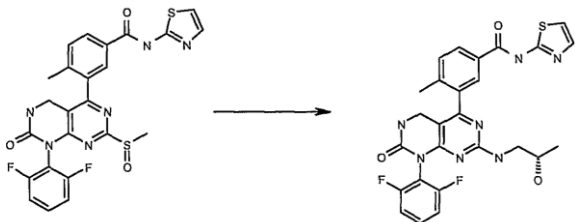
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2(2R)-2-гідроксипропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання (2R)-1-аміно-2-пропанолу в реакції заміщення і HPLC з TFA (вихід: 49%). LC-MS m/z 552 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 0,97 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,00 (s, шир, 2H), 3,19 (s, шир, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 134

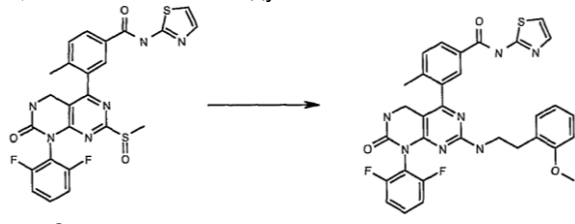
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2(2S)-2-гідроксипропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання (2S)-1-аміно-2-пропанолу в реакції заміщення (вихід: 27%). LC-MS m/z 552 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 0,97 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,99 (s, шир, 2H), 3,18 (s, шир, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,4 Гц, 1H).

Приклад 135

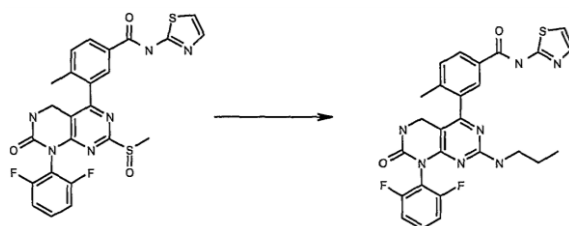
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((2-[2-(метилокси)феніл]етил)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання 2-[2-(метилокси)феніл]етанаміну в реакції заміщення і HPLC з TFA (вихід: 33%). LC-MS m/z 628 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,38 (s, 3H), 2,70 (s, шир, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 7,18 (m, 4H), 7,57 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 136

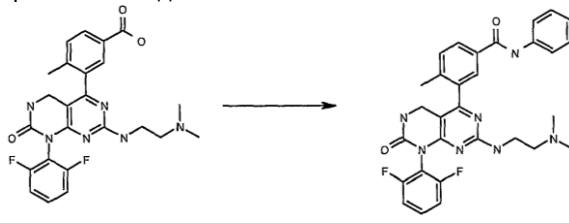
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(пропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 118с, за винятком використання пропіламіну в реакції заміщення (вихід: 29%). LC-MS m/z 536 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 0,77 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 137

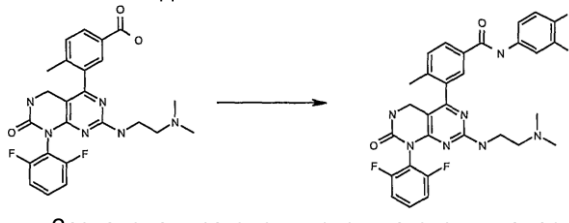
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-фенілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання аніліну в реакції приєднання аміду (вихід: 45%). LC-MS m/z 558 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,36 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 138

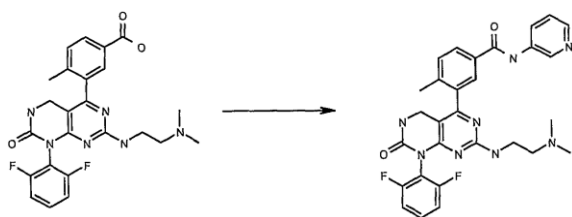
N-(3,4-дифторфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання 3,4-дифтораніліну в реакції приєднання аміду (вихід: 15%). LC-MS m/z 594 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,36 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 3,16 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,86 (m, 2H), 8,00 (m, 1H).

Приклад 139

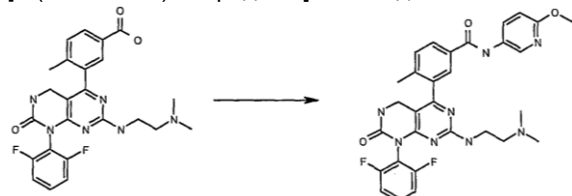
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-3-піридинілбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання 3-піридинаміну в реакції приєднання аміду (вихід: 6%). LC-MS m/z 559 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,14 (s, 6H), 2,35 (m, 5H), 3,24 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,92 (s, 1H).

Приклад 140

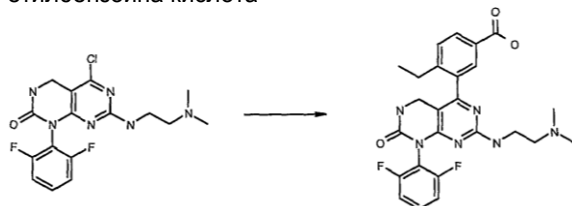
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-*N*-(6-(метилокси)-3-піридиніл)бензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання 6-(метилокси)-3-піридинаміну в реакції приєднання аміду (вихід: 65%). LC-MS m/z 589 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,12 (s, 6H), 2,33 (m, 5H), 3,21 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,11 (m, 2H), 6,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Приклад 141

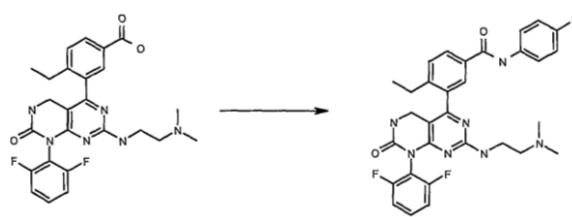
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-етилбензойна кислота



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 117, за винятком використання 3-(дигідроксибораніл)-4-етилбензойної кислоти в реакції приєднання (вихід: 38%). LC-MS m/z 497 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,22 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,77 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,10 (m, 1H).

Приклад 142

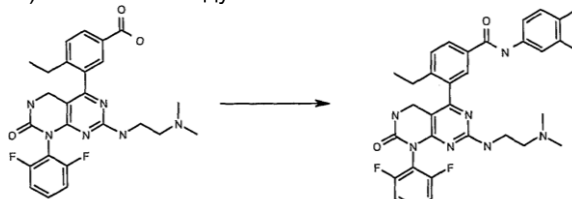
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-етил-*N*-(4-фторфеніл)бензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 125, за винятком використання як кислоти 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-етилбензойної кислоти і 4-фтораніліну як аміну для реакції приєднання аміду і HPLC з TFA (вихід: 56%). LC-MS m/z 590 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,22 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,77 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (m, 1H).

Приклад 143

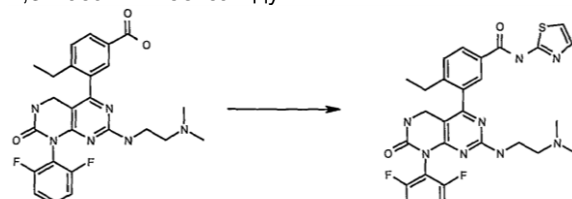
Трифторацетат *N*-(3,4-дифторфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-етилбензаміду



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 142, за винятком використання 3,4-дифтораніліну в реакції приєднання аміду і HPLC з TFA (вихід: 54%). LC-MS m/z 608 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,24 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,77 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 8,05 (m, 1H).

Приклад 144

Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-етил-*N*-1,3-тіазол-2-ілбензаміду

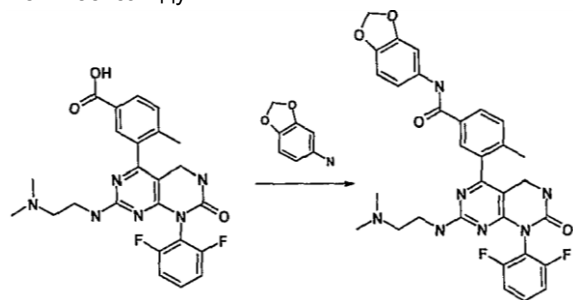


Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 142, за винятком використання 1,3-тіазол-2-аміну в реакції приєднання аміду і HPLC з TFA (вихід: 43%). LC-MS m/z 579 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,25 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,77 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,14 (m, 1H).

Приклад 145

Трифторацетат *N*-1,3-бензодіоксол-5-іл-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

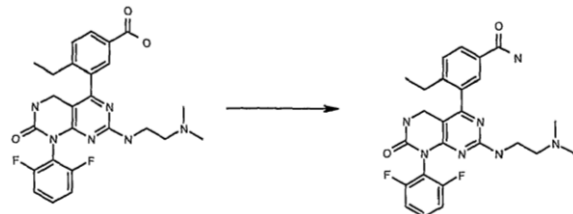
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду



Отримувалася, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрилу у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 4,9 мг (23%). LC-MS m/z 602 ($M+H$)⁺.

Приклад 146

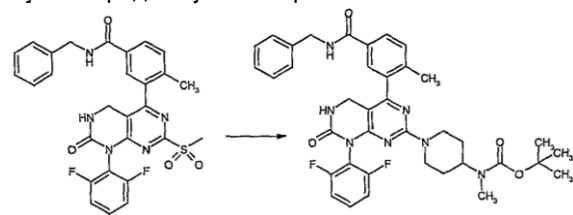
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-етилбензамід



Зазначена в заголовку сполука отримувалася, дотримуючись процедури Прикладу 142, за винятком використання аміаку в реакції приєднання аміду і HPLC без TFA (вихід: 64%). LC-MS m/z 496 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,23 (m, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,35 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,94 (m, 1H).

Приклад 147

1,1-диметилетил{1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[(фенілметил)аміно]карбоніл)феніл]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-2-іл)-4-піперидиніл}метилкарбамат

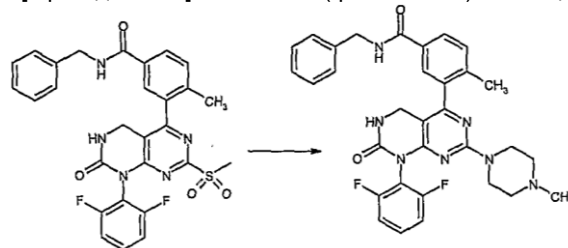


Сполука 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(фенілметил)бензаміду (0,0811 г, 0,144 ммол) розчинялася в CH₂Cl₂ (5 мл) і додавалися 1,1-диметилетилметил(4-піперидиніл)карбамат (0,0394 г, 0,18 ммол) і триетиламін (0,029 г, 0,288 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом 4 днів. Додатково додавалися 1,1-диметилетилметил(4-піперидиніл)карбамат (0,0788 г, 0,36 ммол) і триетиламін (0,058 г, 0,576 ммол) і суміш перемішувалася в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом додаткових 7

днів. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок брався в EtOAc і промивався 1 н NaOH, сольовим розчином, сушився безводним Na₂SO₄, фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 0-70% етилацетат/гексан. Залишалася небагато домішок, тому матеріал піддавався повторній хроматографії на силікагелі (20 г) з елююванням 0-50% етилацетат/гексан, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. (розпл.) 146-150°C. LC-MS m/z 698 ($M+H$)⁺; 2,66 хв (час затримання).

Приклад 148

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

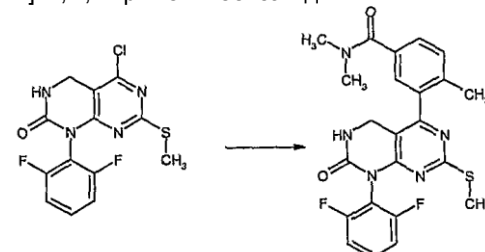


3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,056 г, 0,1 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 1-метилпіперазин (0,0303 г, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася протягом 72 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок брався в EtOAc і промивався 1 н NaOH, сольовим розчином, сушився безводним Na₂SO₄, фільтрувався і випарювався. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюювався 6:0,1:0,01-6:0,3:0,03, CH₂Cl₂:етанол:NH₄OH, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 164-168°C. LC-MS m/z 584 ($M+H$)⁺; 1,85 хв (час затримання).

Приклад 149

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,4-триметилбензамід

149а) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,4-триметилбензамід

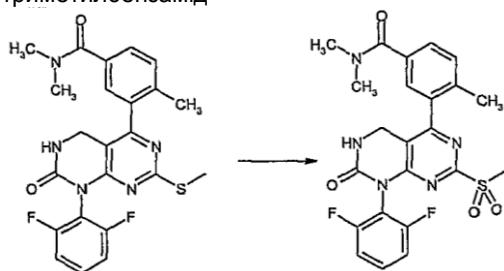


4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бензойна кислота (1 г, 3,8 ммол) бралася в CH₂Cl₂ (200 мл) і оброблялася оксалілхлоридом (0,44 мл, 5 ммол) і ДМФ (1 крапля). Через 1 годину після того, як закінчувалося виділення газу, розчинники відкачувалися у вакуумі і залишок очищувався від толуолу. Залишок знову брався в CH₂Cl₂ (200 мл), і в суміш з надлишком барботувався диметиламін, після чого суміш роз-

купорювалася і перемішувалася протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинники відкачувалися, даючи неочищений N,N,4-триметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід, що у наступній стадії використовувався без подальшого очищення.

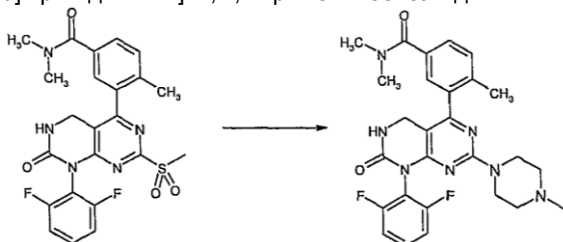
5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он (0,102 г, 0,298 ммол), N,N,4-триметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід, отриманий вище, (0,129 г, 0,447 ммол) і K_2CO_3 (0,123 г, 0,894 ммол) додавалися в діоксан (6 мл) і воду (1,2 мл). Суміш дегазувалася аргоном протягом 30 хвилин і додавався тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,026 г, 0,022 ммол). Суміш потім нагрівалася в аргоні при 95°C протягом 18 годин. Розчинники відкачувалися і після водної обробки неочищений матеріал піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався EtOAc/CH₂Cl₂ градієнтом, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 144-147°C. LC-MS m/z 470 (M+H)⁺; 2,02 хв (час затримання).

149b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід (0,089 г, 0,19 ммол) розчинявся в CH₂Cl₂ (10 мл) і додавався 50-60% 3-хлорпероксибензойна кислота (0,118 г, 0,38 ммол) і суміш перемішувалася протягом ночі. Розчинники відкачувалися, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі, елюювався CH₂Cl₂ - 90% EtOAc/CH₂Cl₂, даючи 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід. LC-MS m/z 502 (M+H)⁺, 1,78 хв (час затримання).

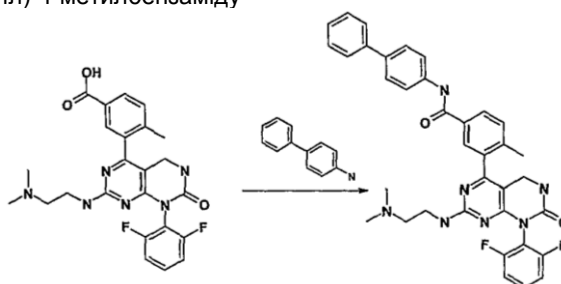
149c) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід (0,050 г, 0,1 ммоль) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 1-метилпіперазин (0,050 г, 0,5 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі. Залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH₂Cl₂, а потім 6:0,5:0,05, CH₂Cl₂:етанол:NH₄OH, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 159-162°C. LC-MS m/z 522 (M+H)⁺; 1,59 хв (час затримання).

Приклад 150

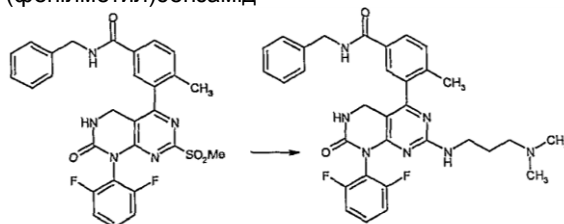
Трифторацетат N-4-біфеніліл-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 4,4 мг (19%). LC-MS m/z 634 (M+H)⁺.

Приклад 151

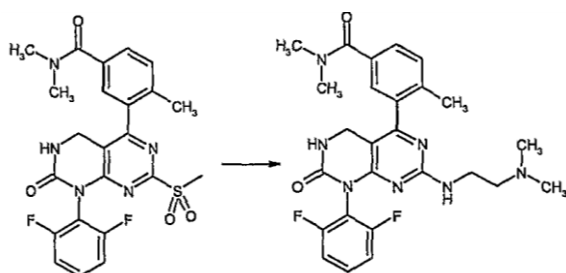
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,056 г, 0,1 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,035 г, 0,3 ммол). Реакція здійснювалася як у Прикладі 148, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 141-144°C. LC-MS m/z 586 (M+H)⁺, 1,52 хвилини (час затримання).

Приклад 152

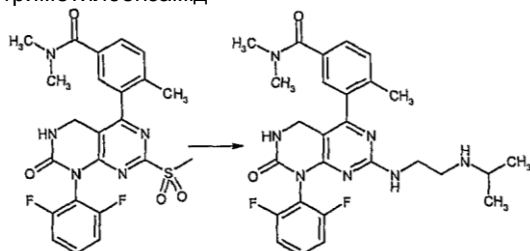
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,4-триметилбензамід



Реакція здійснювалася як у Прикладі 149с, за винятком заміни 1-метилпіперазину диметиламіноетиламіном (0,044 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 138-142°C. LC-MS m/z 510 ($M+H$)⁺, 1,31 хвилини (час затримання).

Приклад 153

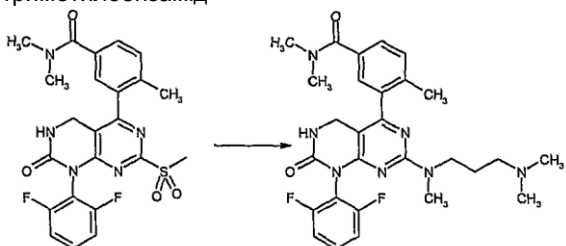
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((2-[[1-(метилетил)аміно]етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,4-триметилбензамід



Реакція здійснювалася як у Прикладі 149с, за винятком заміни 1-метилпіперазину (2-аміноетил)(1-метилетил)аміном (0,051 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 130-133°C. LC-MS m/z 524 ($M+H$)⁺, 1,36 хвилини (час затримання).

Приклад 154

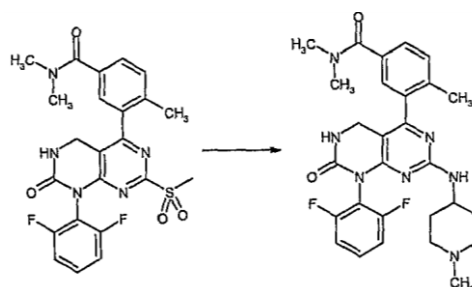
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,4-триметилбензамід



Реакція здійснювалася як у Прикладі 149с, за винятком заміни 1-метилпіперазину [3-(диметиламіно)пропіл]метиламіном (0,058 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 114-118°C. LC-MS m/z 538 ($M+H$)⁺, 1,49 хвилини (час затримання).

Приклад 155

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1-метил-4-піперидиніл)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N,4-триметилбензамід

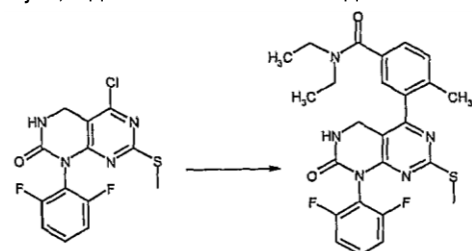


Реакція здійснювалася як у Прикладі 149с, за винятком заміни 1-метилпіперазину 1-метил-4-піперидинаміном (0,057 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 163-165°C. LC-MS m/z 536 ($M+H$)⁺, 1,25 хвилини (час затримання).

Приклад 156

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N-діетил-4-метилбензамід

156a) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N,N-діетил-4-метилбензамід



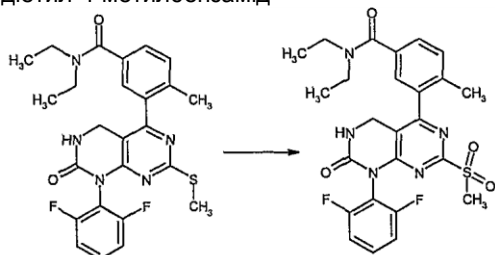
Реакція здійснювалася як у Прикладі 149а, за винятком додавання надлишку діетиламіну замість диметиламіну, даючи неочищений N,N-діетил-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід. Дана речовина піддавалася хроматографії на силікагелі (100 г), елюювалася метилеңхлорид етилацетат градієнтом, даючи чистий N,N-діетил-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід. LC-MS m/z 470 ($M+H$)⁺, 2,40 хвилини (час затримання).

5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилтіо)-3,4-дигідропіримідо[4,5-d]піримідин-2(1H)-он (0,720 г, 2,1 ммол), N,N-діетил-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід, отриманий вище, (1,09 г, 3,15 ммол) і K₂CO₃ (0,868 г, 6,3 ммол) додавалися в діоксан (42 мл) і воду (8,5 мл). Суміш дегазувалася аргонном протягом 30 хвилин і додавався тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,183 г, 0,15 ммол). Потім суміш нагрівалася в атмосфері аргону при 95°C протягом 18 годин. Розчинники відкачувалися, і після водної обробки, неочищений матеріал піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (150 г), елюювався EtOAc/CH₂Cl₂ градієнтом, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 127-129°C. LC-MS m/z 498 ($M+H$)⁺, 2,11 хвилини (час затримання).

156b)

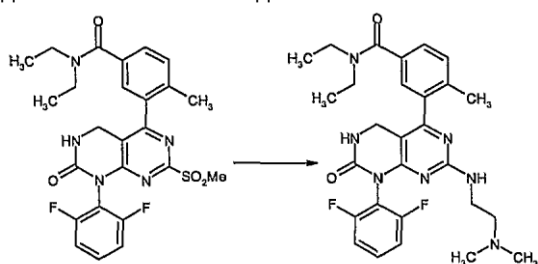
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід (0,63 г, 1,26 ммол) розчинявся в CH_2Cl_2 (100 мл) і додавалася 50-60% 3-хлорпероксибензойна кислота (0,786 г, 2,52 ммол) і суміш перемішувалася протягом ночі. Розчинники відкачувалися і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням CH_2Cl_2 - 90% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 132-135°C. LC-MS m/z 530 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,81 хвилини (час затримання).

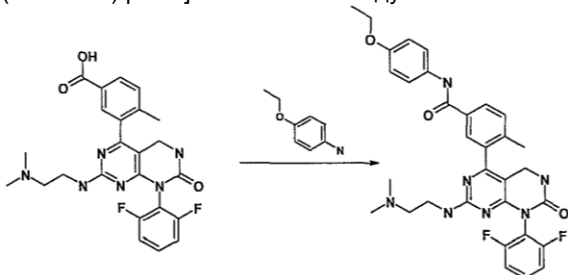
156с) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід (0,053 г, 0,1 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався диметиламіноетиламін (0,044 г, 0,5 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 125-127°C. LC-MS m/z 538 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,57 хвилини (час затримання).

Приклад 157

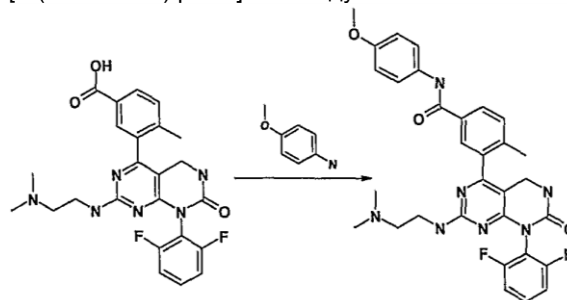
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-[4-(етилокси)феніл]-4-метилбензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 5,1 мг (24%). LC-MS m/z 602 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 158

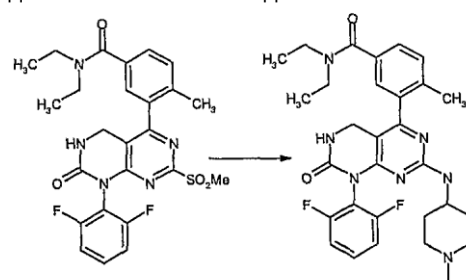
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-[4-(метилокси)феніл]бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 3,4 мг (16%). LC-MS m/z 588 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 159

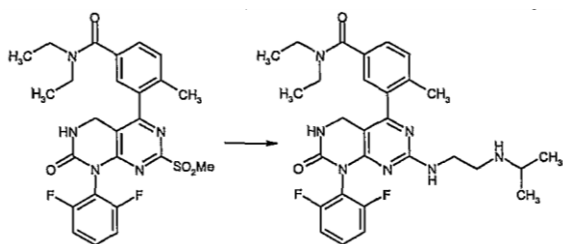
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1-метил-4-піперидиніл)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід (0,053 г, 0,1 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 1-метил-4-піперидинамін (0,044 г, 0,5 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі і залишок очищувався за допомогою мас спрямованого (auto prep) АР аналізу. Фракції випарювалися, піддавалися основній водній обробці, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 165-169°C. LC-MS m/z 564 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,44 хвилини (час затримання).

Приклад 160

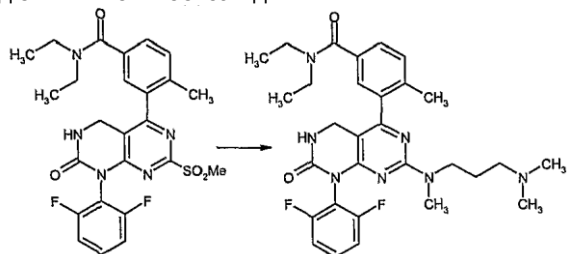
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-[(1-метилетил)аміно]етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід



Реакція здійснювалася як у Прикладі 156с, за винятком заміни диметиламіноетиламіну (2-аміноетил)(1-метилетил)аміном (0,051 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 89-91°C. LC-MS m/z 552 ($M+H$)⁺, 1,32 хвилини (час затримання).

Приклад 161

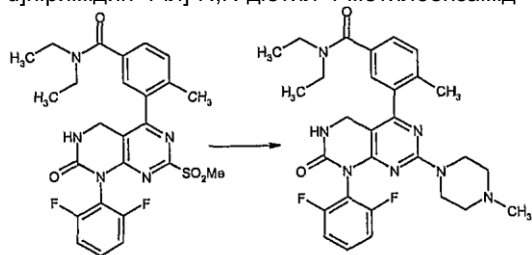
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-діетил-4-метилбензамід



Реакція здійснювалася як у Прикладі 156с, за винятком заміни диметиламіноетиламіну [3-(диметиламіно)пропіл]метиламіном (0,058 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 106-108°C. LC-MS m/z 566 ($M+H$)⁺, 1,69 хвилини (час затримання).

Приклад 162

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-діетил-4-метилбензамід

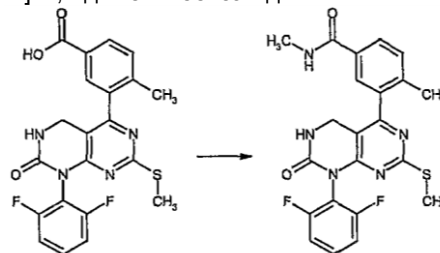


Реакція здійснювалася як у Прикладі 156с, за винятком заміни диметиламіноетиламіну 1-метилпіперазином (0,05 г, 0,5 ммол), даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.) 201-205°C. LC-MS m/z 550 ($M+H$)⁺, 1,35 хвилини (час затримання).

Приклад 163

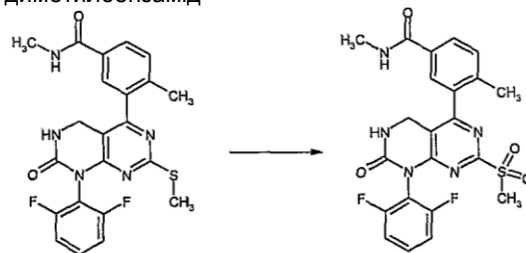
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-діетил-4-метилбензамід

163а) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-4-диметилбензамід



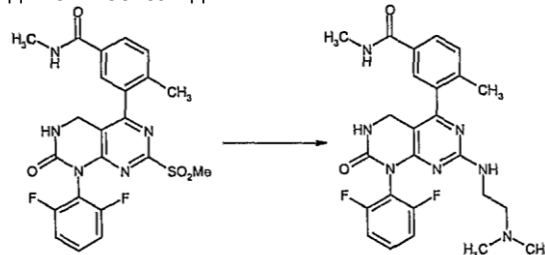
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота (0,59 г, 1,33 ммол) брався в CH_2Cl_2 (75 мл) і додавався діізопропілетиламін (0,7 мл, 4 ммол) з наступним додаванням НАТУ (0,556 г, 1,46 ммол). Потім газоподібний метиламін дуже повільно барботувався через суміш доти, поки реакція не завершувалася. Водна обробка з наступною хроматографією на силікагелі (100 г) з елюванням CH_2Cl_2 - 90% EtOAc/ CH_2Cl_2 , давали, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл. 273-275°C. LC-MS m/z 456 ($M+H$)⁺, 1,85 хвилини (час затримання).

163b) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-4-диметилбензамід (0,592 г, 1,3 ммол) брався в CH_2Cl_2 (75 мл) і додавалася 50-60% 3-хлорпероксибензойна кислота (0,84 г, 2,7 ммол). Суміш перемішувалася протягом ночі в атмосфері аргону. Розчинники відкачувалися у вакуумі і залишок піддавався хроматографії на силікагелі (80 г) з елюванням 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 . Кристалізація з MeOH давала, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини. т.пл. 275-278°C. LC-MS m/z 488 ($M+H$)⁺, 1,58 хвилини (час затримання).

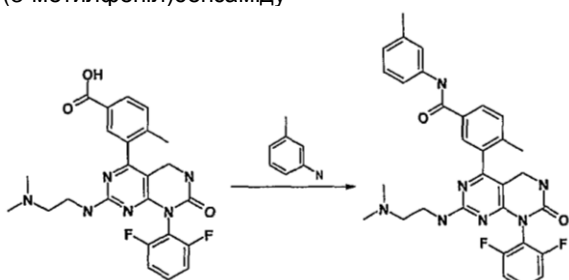
163с) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-*N,N*-4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,03 г, 0,06 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався диметиламіноетиламін (0,026 г, 0,3 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)155-158°C. LC-MS m/z 496 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1,29 хвилини (час затримання).

Приклад 164

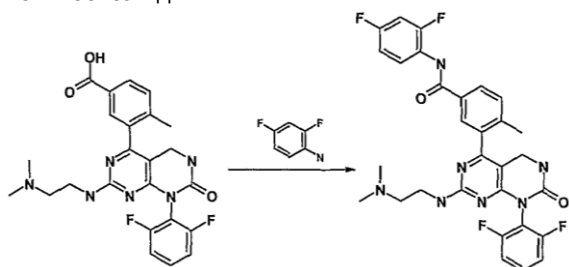
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(3-метилфеніл)бензаміду



Отримувалася, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрилу у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 4,5 мг (21%). LC-MS m/z 583 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Приклад 165

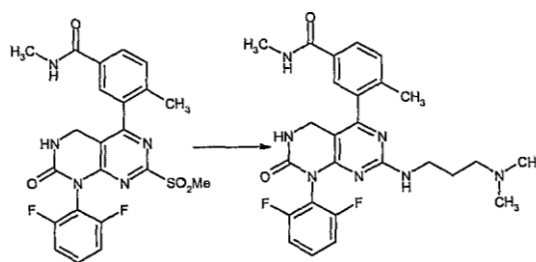
N-(2,4-дифторфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувалася, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5 мг (23%). LC-MS m/z 594 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Приклад 166

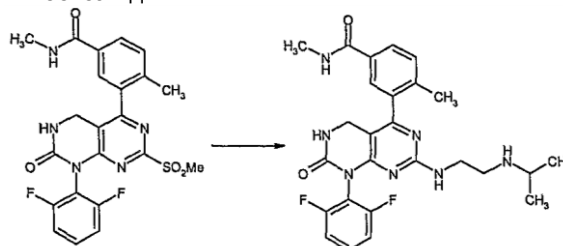
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,032 г, 0,031 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався N,N-диметил-1,3-пропандіамін (0,032 г, 0,31 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)164-167°C. LC-MS m/z 510 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1,31 хвилини (час затримання).

Приклад 167

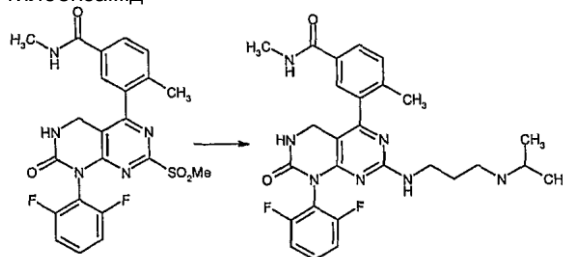
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((1-метилетил)аміно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,031 г, 0,064 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався (2-аміноетил)(1-метилетил)амін (0,032 г, 0,31 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом десяти днів. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)136-139°C. LC-MS m/z 510 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1,35 хвилини (час затримання).

Приклад 168

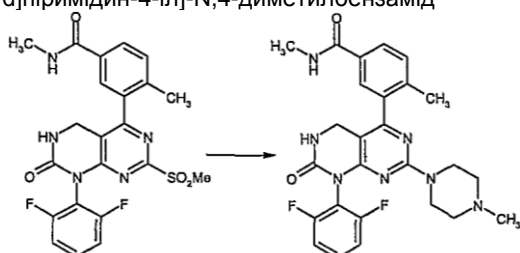
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((3-(1-метилетил)аміно)пропіл)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,036 г, 0,074 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався (3-амінопропіл)(1-метилетил)амін (0,045 г, 0,37 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)153-157°C. LC-MS m/z 524,6 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,31 хвилини (час затримання).

Приклад 169

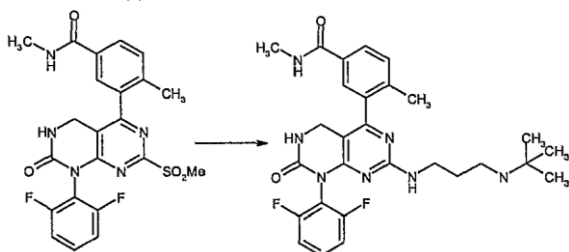
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,033 г, 0,0678 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 1-метилпіперазин (0,034 г, 0,34 ммол). Реакційна суміш нагрівалася до 45°C протягом 4 годин, а потім охолоджувалася до кімнатної температури протягом ночі. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)164-168°C. LC-MS m/z 508 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,34 хвилини (час затримання).

Приклад 170

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-({3-[(1,1-диметилетил)аміно]пропіл}аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід

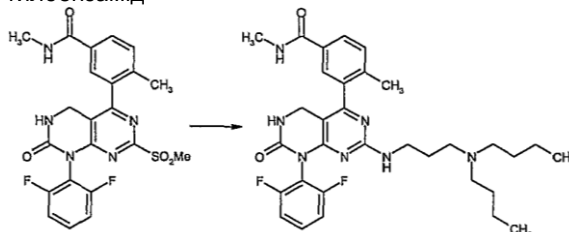


3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,036 г, 0,074 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався (3-амінопропіл)(1,1-диметилетил)амін (0,045 г, 0,37 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом 2 днів. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи,

зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)166-170°C. LC-MS m/z 538 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,38 хвилини (час затримання).

Приклад 171

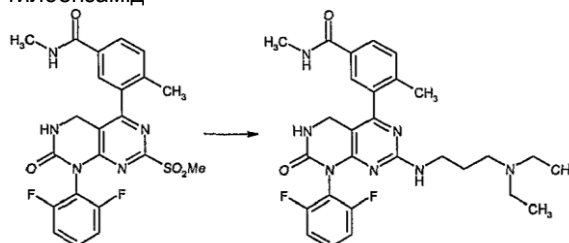
3-[2-{{3-(дибутиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,03 г, 0,062 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався (3-амінопропіл)дибутиламін (0,058 г, 0,31 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом 24 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)112-115°C. LC-MS m/z 594,6 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,59 хвилини (час затримання).

Приклад 172

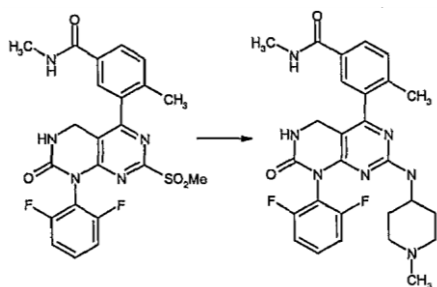
3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід (0,03 г, 0,062 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався (3-амінопропіл)діетиламін (0,041 г, 0,31 ммол). Реакційна суміш перемішувалася в атмосфері аргону протягом 24 годин. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (15 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.) 133-136°C. LC-MS m/z 538 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,34 хвилини (час затримання).

Приклад 173

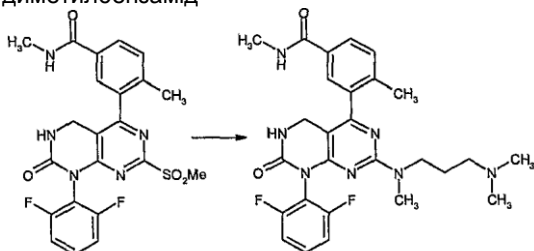
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1-метил-4-піперидиніл)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід (0,02 г, 0,041 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 1-метил-4-піперидинамін (0,024 г, 0,21 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 24 годин, але реакція не доходила до завершення. Реакційна суміш нагрівалася до 45°C протягом 24 годин і потім охолоджувалася до кімнатної температури. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)205-209°C. LC-MS m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,29 хвилини (час затримання).

Приклад 174

3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід

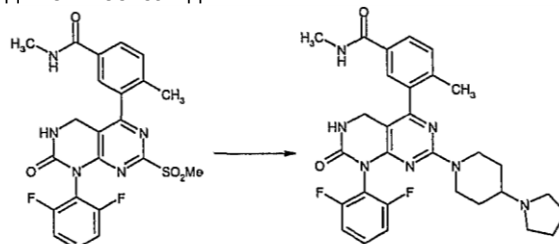


3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід (0,02 г, 0,041 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався [3-(диметиламіно)пропіл]метиламін (0,024 г, 0,205 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 6 днів, але реакція не доходила до завершення. Реакційна суміш нагрівалася до 45°C протягом ночі і потім охолоджувалася до кімнатної температури. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)163-165°C. LC-MS m/z 524,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,47 хвилини (час затримання).

Приклад 175

3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[4-(1-пірролідиніл)-1-піперидиніл]-5,6,7,8-

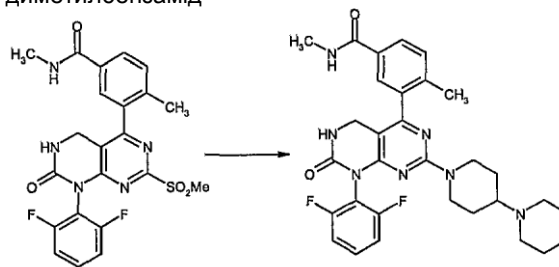
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід (0,015 г, 0,031 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 4-(1-пірролідиніл)піперидин (0,024 г, 0,155 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 4 днів. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)189-194°C. LC-MS m/z 562 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,62 хвилини (час затримання).

Приклад 176

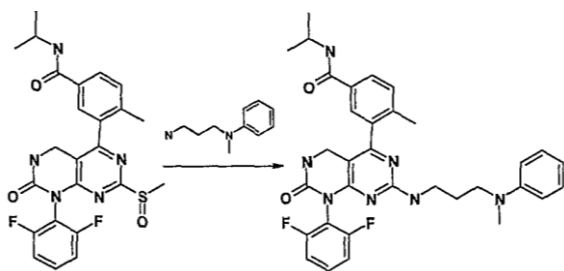
3-[2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N,N-диметилбензамід (0,015 г, 0,031 ммол) розчинявся в ТГФ (5 мл) і додавався 1,4'-біпіперидин (0,026 г, 0,155 ммол). Реакційна суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 4 днів. Розчинники відкачувалися у вакуумі, і залишок піддавався флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюювався CH_2Cl_2 - 6:0,5:0,05, CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини. т.пл.(розпл.)179-184°C. LC-MS m/z 576 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,54 хвилини (час затримання).

Приклад 177

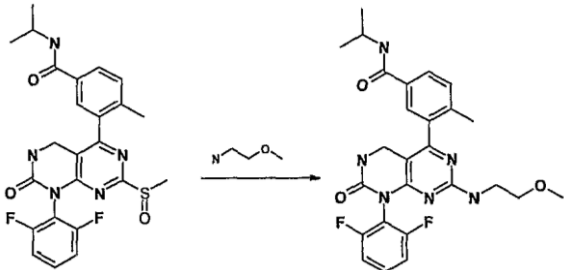
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-([3-[метил(феніл)аміно]пропіл]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 5 мг (19%). LC-MS m/z 600 ($M+H$)⁺.

Приклад 178

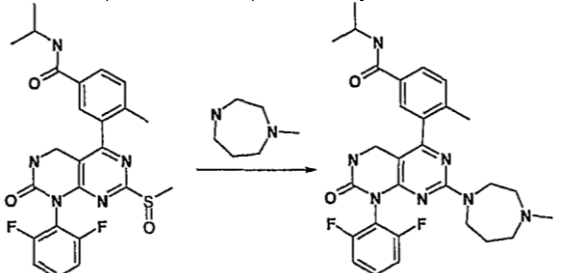
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(метилокси)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 6,2 мг (28%). LC-MS m/z 511 ($M+H$)⁺.

Приклад 179

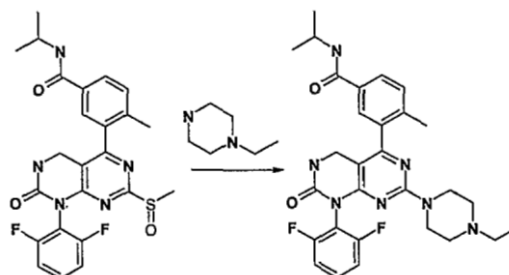
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метилгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 8,5 мг (35%). LC-MS m/z 550 ($M+H$)⁺.

Приклад 180

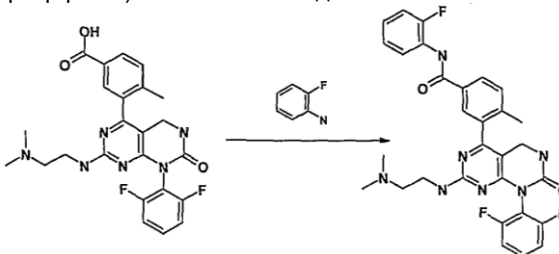
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-етил-1-піперазиніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 8,5 мг (35%). LC-MS m/z 550 ($M+H$)⁺.

Приклад 181

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(2-фторфеніл)-4-метилбензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 4,6 мг (22%). LC-MS m/z 576 ($M+H$)⁺.

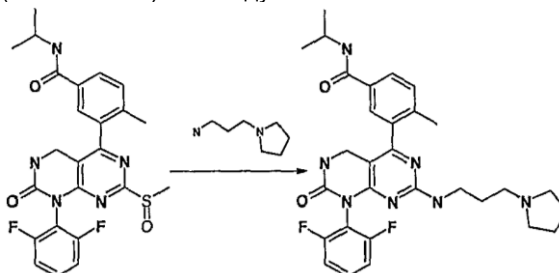
Приклад 182

Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду

Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 12 мг (46%). LC-MS m/z 592 ($M+H$)⁺.

Приклад 183

Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[3-(1-пірролідиніл)пропіл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду

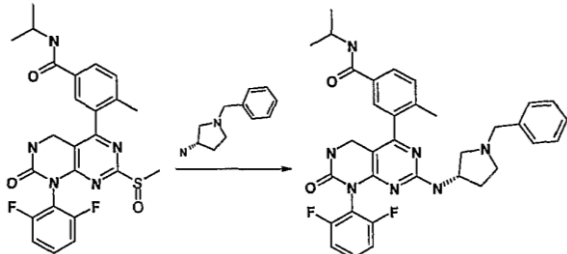


Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з

0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 11 мг (44%). LC-MS m/z 564 (M+H)⁺.

Приклад 184

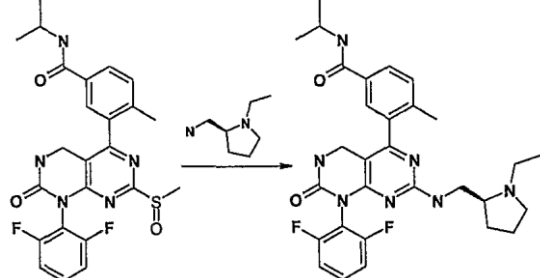
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[[(3S)-1-(фенілметил)-3-пірролідиніл]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 11,4 мг (42%). LC-MS m/z 612 (M+H)⁺.

Приклад 185

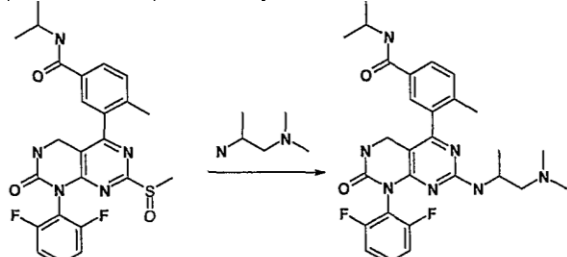
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(((2S)-1-етил-2-пірролідиніл)метил)аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 9,1 мг (37%). LC-MS m/z 564 (M+H)⁺.

Приклад 186

Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)-1-метилетил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду

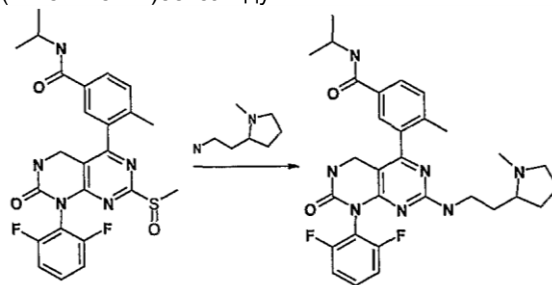


Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 11,1 мг (47%). LC-MS m/z 538 (M+H)⁺.

Приклад 187

Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(1-метил-2-пірролідиніл)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-

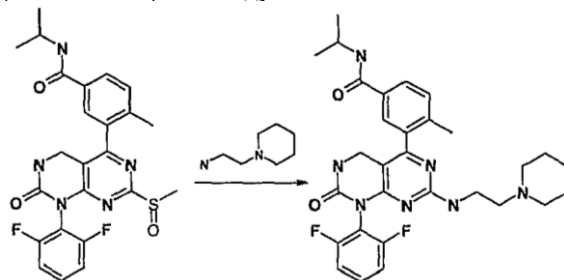
тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 12,2 мг (49%). LC-MS m/z 564 (M+H)⁺.

Приклад 188

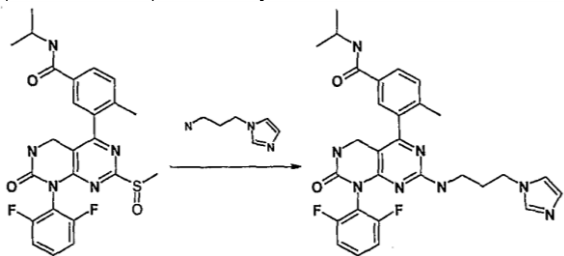
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[2-(1-піперидиніл)етил]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 13,8 мг (56%). LC-MS m/z 564 (M+H)⁺.

Приклад 189

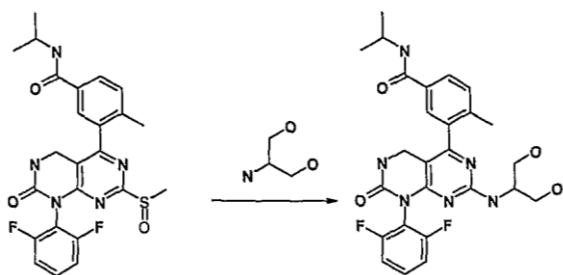
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала зазначену в заголовку сполуку 12,3 мг (50%). LC-MS m/z 561 (M+H)⁺.

Приклад 190

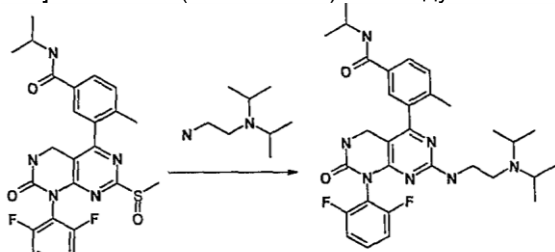
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 3,4 мг (15%). LC-MS m/z 527 (M+H)⁺.

Приклад 191

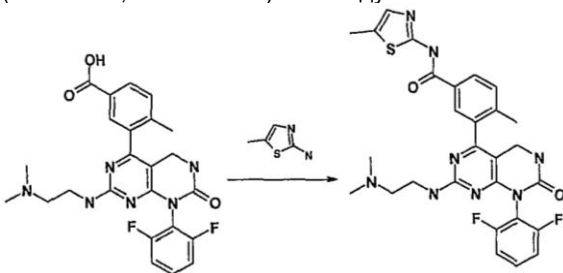
Трифторацетат 3-[2-((2-[біс(1-метилетил)аміно]етил)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 6,5 мг (25%). LC-MS m/z 580 (M+H)⁺.

Приклад 192

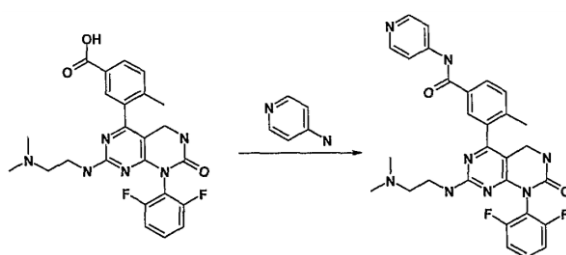
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 4,1 мг (20%). LC-MS m/z 579 (M+H)⁺.

Приклад 193

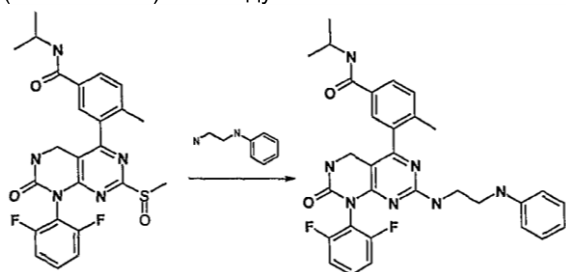
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-4-піридинілбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 2,6 мг (13%). LC-MS m/z 559 (M+H)⁺.

Приклад 194

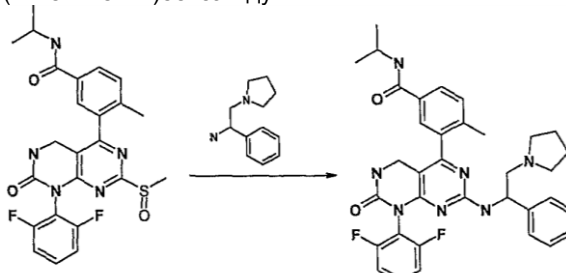
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[2-(феніламіно)етил]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 14 мг (56%). LC-MS m/z 572 (M+H)⁺.

Приклад 195

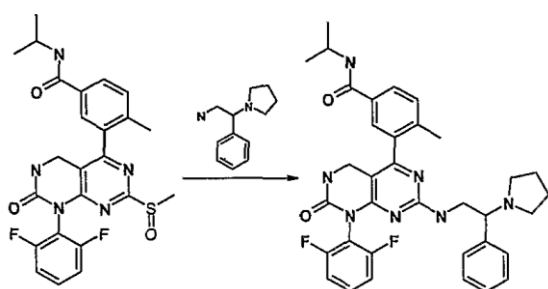
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[1-феніл-2-(1-пірролідиніл)етил]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 9,2 мг (33%). LC-MS m/z 626 (M+H)⁺.

Приклад 196

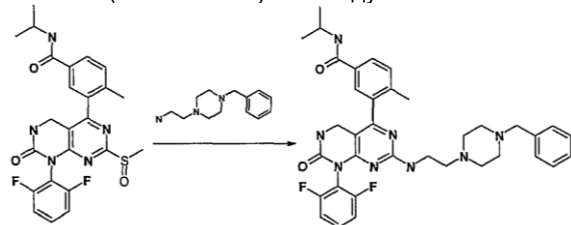
Трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[2-феніл-2-(1-пірролідиніл)етил]аміно]-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 6,1 мг (22%). LC-MS m/z 626 (M+H)⁺.

Приклад 197

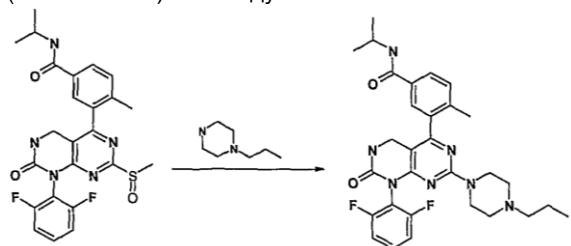
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-((2-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]етил)аміно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 12,5 мг (43%). LC-MS m/z 655 (M+H)⁺.

Приклад 198

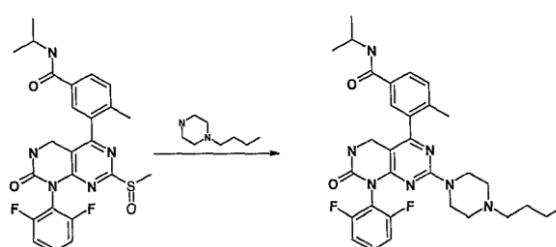
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-пропіл-1-піперазиніл)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 3,4 мг (14%). LC-MS m/z 564 (M+H)⁺.

Приклад 199

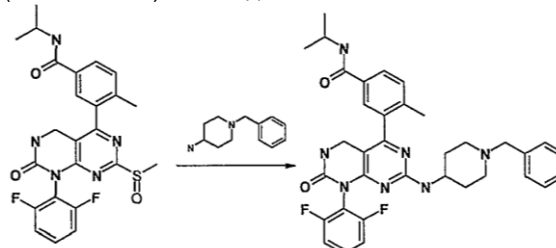
Трифторацетат 3-[2-(4-бутил-1-піперазиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 9 мг (35%). LC-MS m/z 578 (M+H)⁺.

Приклад 200

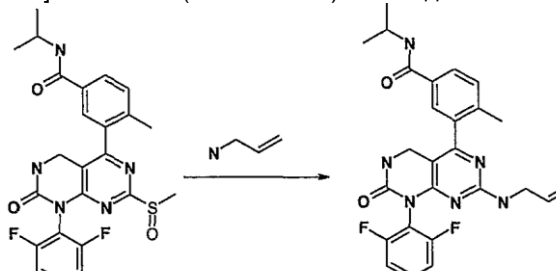
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-([1-(фенілметил)-4-піперадиніл]аміно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою без TFA давала, зазначену в заголовку сполуку 6,7 мг (24%). LC-MS m/z 626 (M+H)⁺.

Приклад 201

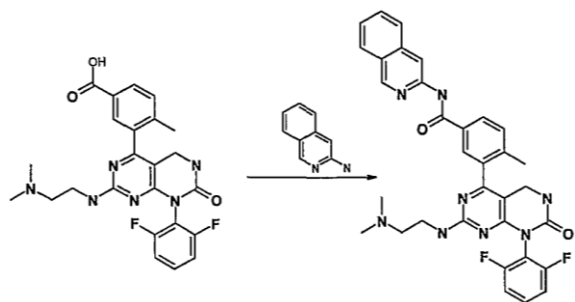
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(2-пропен-1-іламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою без TFA давала, зазначену в заголовку сполуку 3 мг (14%). LC-MS m/z 493 (M+H)⁺.

Приклад 202

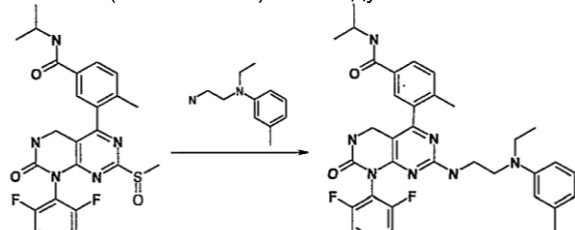
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-3-ізохінолініл-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань HATU. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 4,7 мг (21%). LC-MS m/z 609 ($M+H$)⁺.

Приклад 203

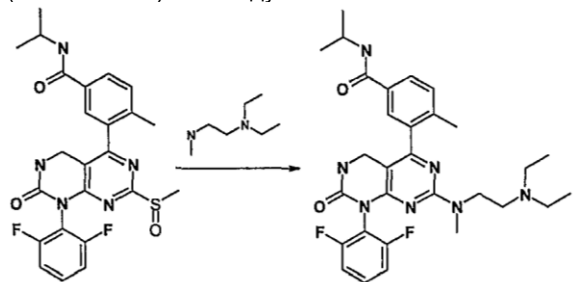
Трифторацетат 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-((2-[етил(3-метилфеніл)аміно]етил)аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 9,8 мг (36%). LC-MS m/z 614 ($M+H$)⁺.

Приклад 204

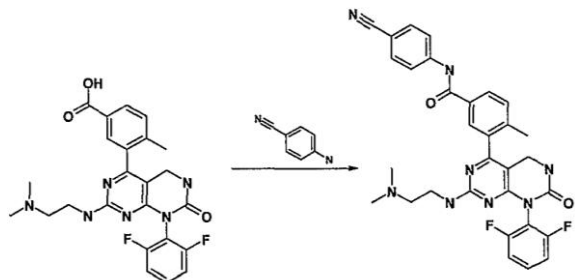
Трифторацетат 3-[2-[[2-(діетиламіно)етил](метил)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензаміду



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури заміщення сульфоксиду. HPLC зі зворотною фазою (10-90% градієнт ацетонітрил у воді з 0,1% TFA) давала, зазначену в заголовку сполуку 5,5 мг (22%). LC-MS m/z 566 ($M+H$)⁺.

Приклад 205

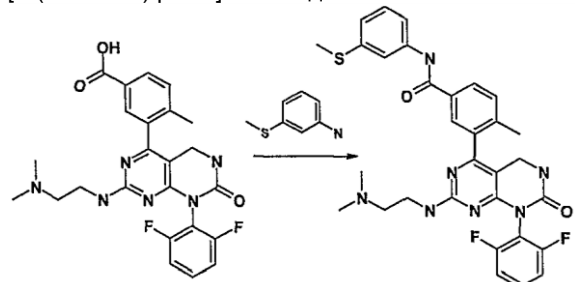
N-(4-ціанофеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань HATU. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 2,4 мг (11%). LC-MS m/z 583 ($M+H$)⁺.

Приклад 206

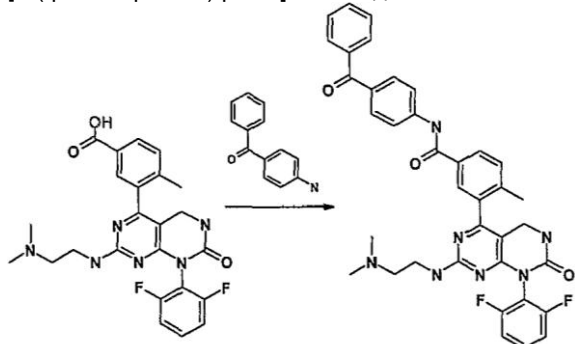
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-[3-(метилтіо)феніл]бензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань HATU. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 3,6 мг (17%). LC-MS m/z 604 ($M+H$)⁺.

Приклад 207

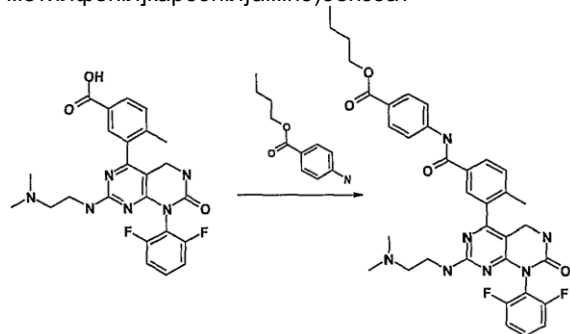
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-[4-(фенілкарбоніл)феніл]бензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань HATU. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 3,2 мг (13%). LC-MS m/z 662 ($M+H$)⁺.

Приклад 208

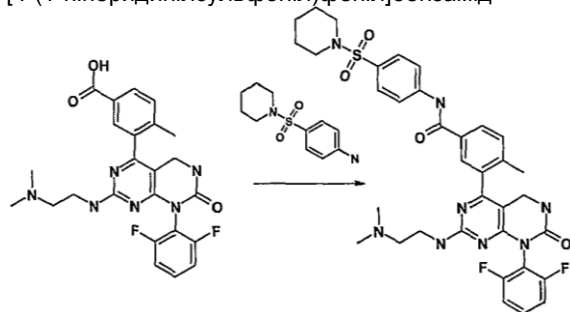
Бутил-4-([3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]карбоніл)аміно)бензоат



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 4 мг (17%). LC-MS m/z 658 ($M+H$)⁺.

Приклад 209

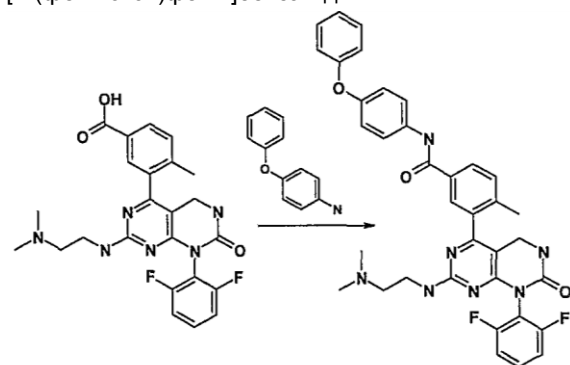
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-[4-(1-піперидинілсульфоніл)феніл]бензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 2,3 мг (9%). LC-MS m/z 704 ($M+H$)⁺.

Приклад 210

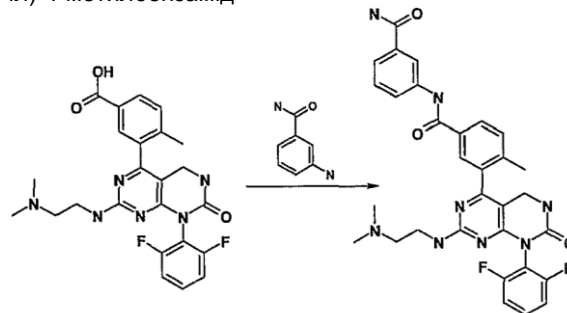
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-[4-(фенілокси)феніл]бензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 3,2 мг (14%). LC-MS m/z 650 ($M+H$)⁺.

Приклад 211

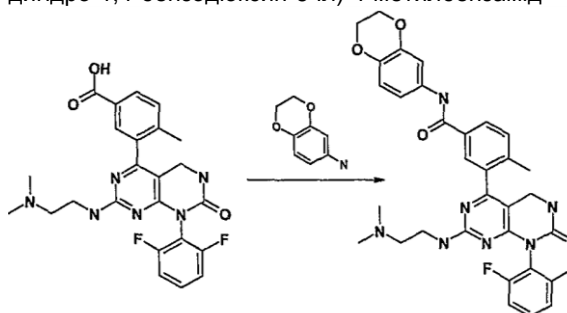
N-[3-(амінокарбоніл)феніл]-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5,5 мг (25%). LC-MS m/z 601 ($M+H$)⁺.

Приклад 212

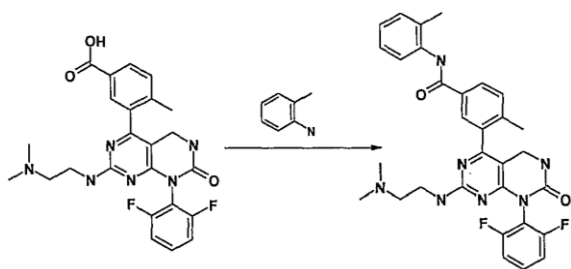
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-4-метилбензамід



Отримувался, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 8 мг (36%). LC-MS m/z 616 ($M+H$)⁺.

Приклад 213

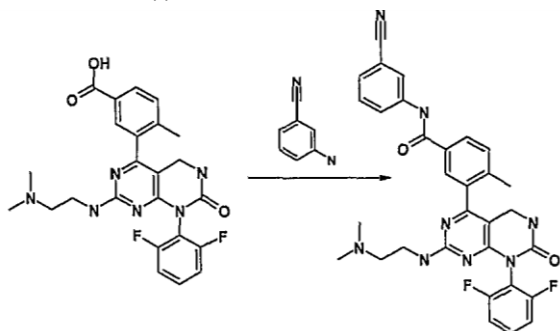
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-(диметиламіно)етил]аміно)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(2-метилфеніл)бензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 7,1 мг (35%). LC-MS m/z 571 ($M+H$)⁺.

Приклад 214

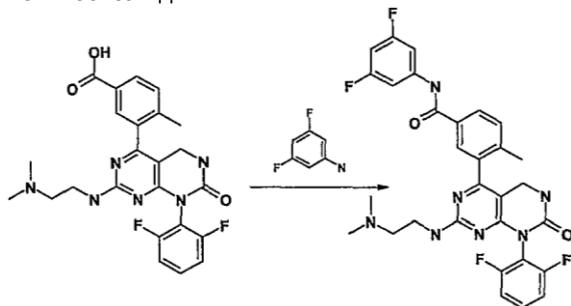
N-(3-ціанофеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5,4 мг (26%). LC-MS m/z 583 ($M+H$)⁺.

Приклад 215

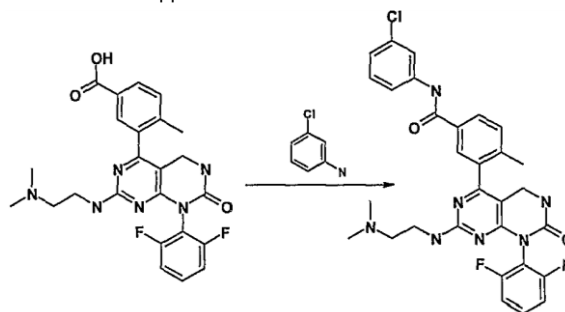
N-(3,5-дифторфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 3,6 мг (17%). LC-MS m/z 594 ($M+H$)⁺.

Приклад 216

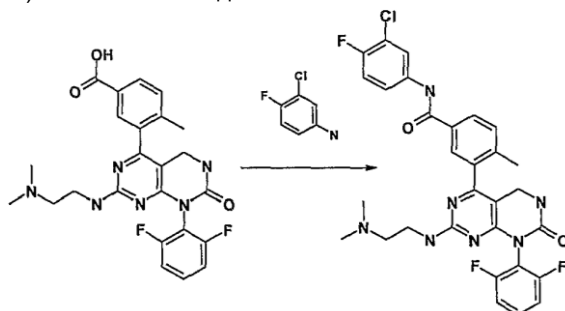
N-(3-хлорфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5 мг (23%). LC-MS m/z 592 ($M+H$)⁺.

Приклад 217

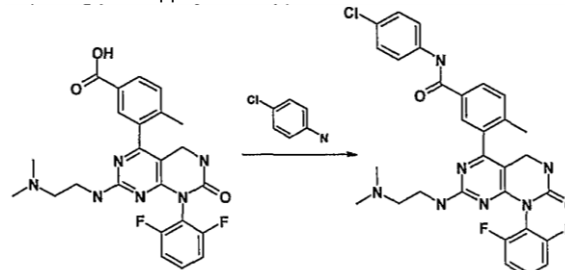
N-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 6,8 мг (31%). LC-MS m/z 610 ($M+H$)⁺.

Приклад 218

N-(4-хлорфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід

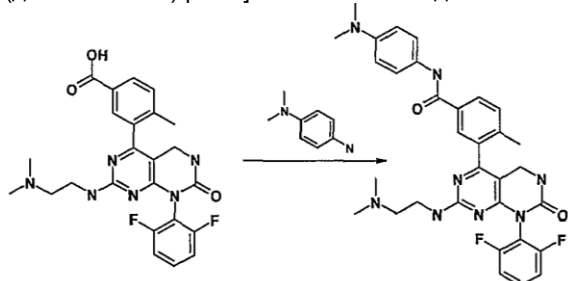


Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююван-

ням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 6,8 мг (32%). LC-MS m/z 592 ($M+H$)⁺.

Приклад 219

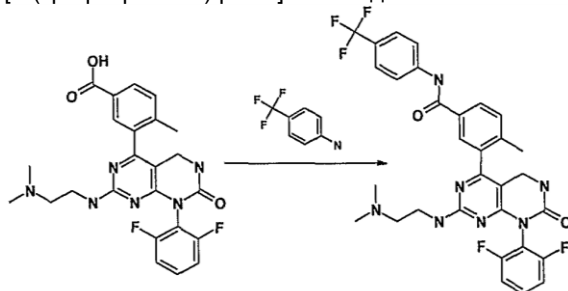
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-[4-(диметиламіно)феніл]-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 9 мг (42%). LC-MS m/z 601 ($M+H$)⁺.

Приклад 220

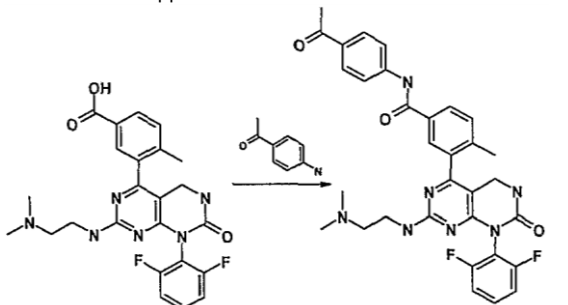
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-[4-(трифторметил)феніл]бензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5,8 мг (26%). LC-MS m/z 626 ($M+H$)⁺.

Приклад 221

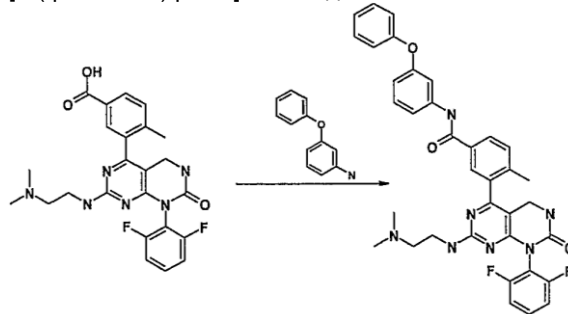
N-(4-ацетилфеніл)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 4,4 мг (20%). LC-MS m/z 600 ($M+H$)⁺.

Приклад 222

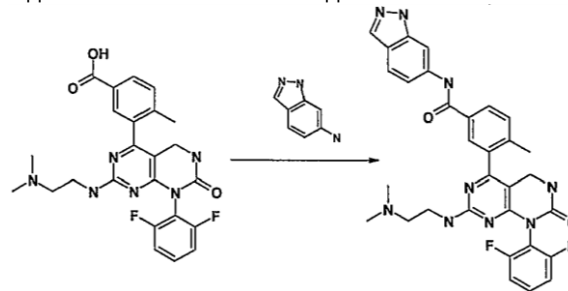
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-[3-(фенілокси)феніл]бензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5,7 мг (24%). LC-MS m/z 650 ($M+H$)⁺.

Приклад 223

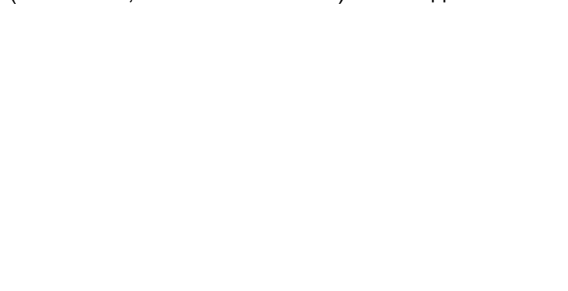
3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-N-1H-індазол-6-іл-4-метилбензамід

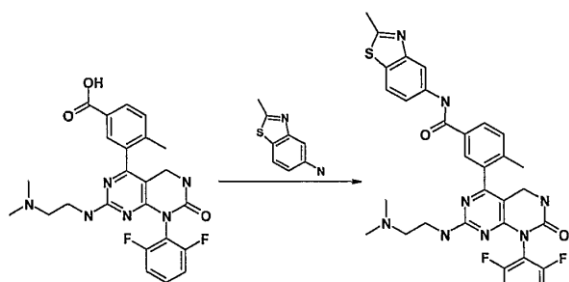


Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 9,3 мг (43%). LC-MS m/z 598 ($M+H$)⁺.

Приклад 224

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(2-метил-1,3-бензотіазол-5-іл)бензамід

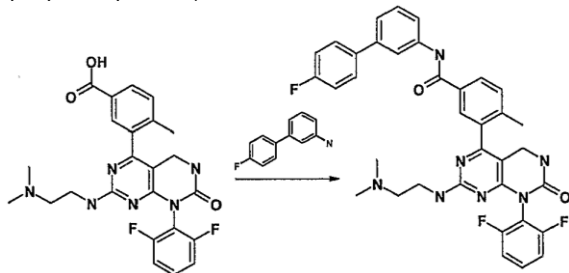




Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5,3 мг (23%). LC-MS m/z 629 (M+H)⁺.

Приклад 225

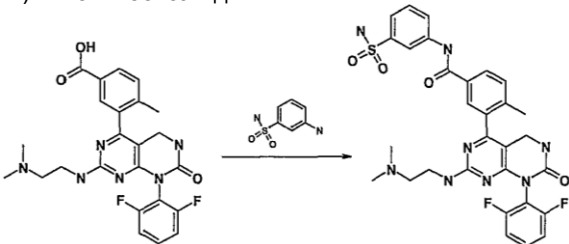
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-N-(4'-фтор-3-біфеніл)-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 4 мг (17%). LC-MS m/z 652 (M+H)⁺.

Приклад 226

N-[3-(аміносультоніл)феніл]-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



Отримувався, дотримуючись Загальної Процедури для Приєднань НАТУ. Твердофазна екстракція (SPE, амінопропіл, 500 мг) за допомогою елюювання хлороформом з наступним елююванням етилацетатом, 20% метанол/етилацетатом і остаточно метанолом давала, зазначену в заголовку сполуку 5,5 мг (24%). LC-MS m/z 637 (M+H)⁺.

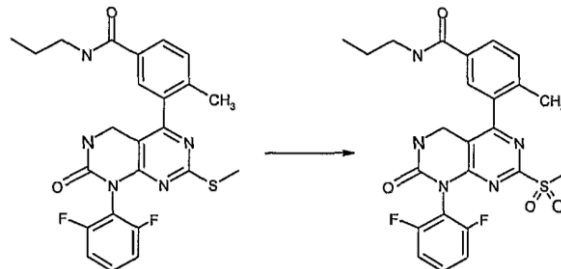
Приклад 227

3-[2-[(3-амінопропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-

тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

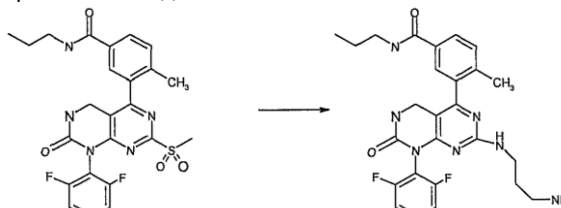
227a) 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-

(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



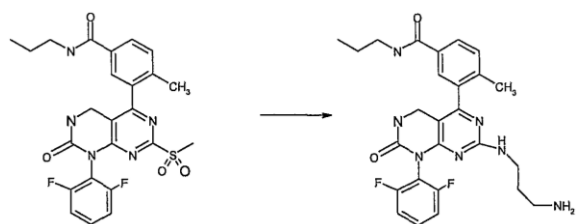
До суспензії Охоне (817,96 г, 1,33 мол, 3 еквів.), що перемішується у воді (2142 мл, 10 об'єм), додавався 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід (214,21 г, 0,443 мол, 1 еквів.) суспендований в ацетонітрилі (4284 мл). Отримана в результаті суміш перемішувалася при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Суміш потім фільтрувалася і залишок перемішувався послідовно з 5% метабісульфітом натрію (2×3000 мл) і водою (1×300 мл). Фільтрат з реакційної суміші розбавлявся потім водою (2142 мл, 10 об'єм). Тверда речовина, що утворювалася, збиралася потім фільтруванням. Тверда речовина ретельно промивалася водою, потім сушилася при відкачці насосом, даючи, зазначену в заголовку сполуку. LC-MS m/z 516 (M+H)⁺, 2,77 хв (час затримання). Вона використовувалася без подальшого очищення, хоча був присутній відповідний сульфоксид (приблизно 10%).

227b) 3-[2-[(3-амінопропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (497 мг, 1,0 ммол) в дихлорметані (20 мл) додавався 1,3-пропілдіамін (0,251 мл, 3,0 ммол). Суміш перемішувалася протягом ночі. Суміш концентрувалася і розділялася за допомогою флеш-хроматографії, даючи, зазначену в заголовку сполуку (395 мг, 78%). LC-MS m/z 510 (M+H)⁺.

227c) Трифторацетат 3-[2-[(3-амінопропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду

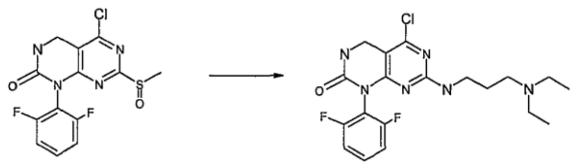


До 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (497 мг, 1,0 ммол) в дихлорметані (20 мл) додавався 1,3-пропільдіамін (0,251 мл, 3,0 ммол). Суміш перемішувалася протягом ночі. Суміш концентрувалася й ініціація розділення здійснювалася за допомогою флеш-хроматографії, даючи, зазначену в заголовку сполуку у вигляді вільної основи (395 мг, 78%). Додаткове очищення за допомогою Gilson HPLC (з 1% TFA) давало потім, зазначену в заголовку сполуку (129,9 мг). LC-MS m/z 510 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 0,96 (t, J=7,40 Гц, 3H), 1,56-1,66 (m, 3H), 1,72 (шир. s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,77 (шир. s, 2H), 3,22 (шир. s, 2H), 3,33 (t, J=7,15 Гц, 2H), 4,12 (шир. s, 2H), 7,16 (t, J=8,41 Гц, 2H), 7,44-7,59 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,03 Гц, 1H).

Приклад 228

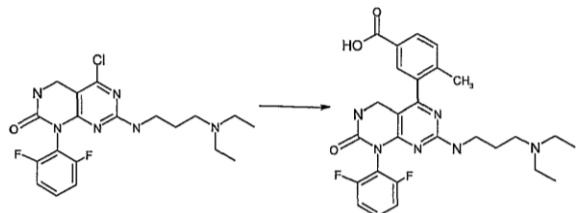
3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

228a) Трифторацетат 5-хлор-7-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-1-(2,6-дифторфеніл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-2(1H)-ону



До 5-хлор-1-(2,6-дифторфеніл)-7-(метилсульфініл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-2(1H)-ону (275 мг, 0,767 ммол) в дихлорметані (15 мл) додавався N,N-діетил-1,3-пропільдіамін (0,181 мл, 1,15 ммол) і триетиламін (0,215 мл, 1,53 ммол). Суміш перемішувалася протягом ночі. Суміш концентрувалася і розділялася за допомогою Gilson HPLC (з 0,1% TFA), даючи, зазначену в заголовку сполуку (207 мг, 64%).

228b) 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

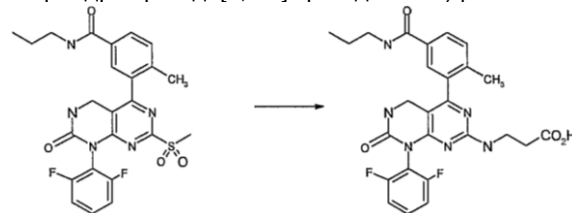


До 5-хлор-7-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-1-(2,6-дифторфеніл)-3,4-дигідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-2(1H)-ону (207 мг, 0,488 ммол) в 1,4-діоксані (7,5 мл) і воді (2,5 мл) додавався 4-

метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота (0,192 г, 0,733 ммол), тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0) (28,3 мг, 0,024 ммол) і карбонат калію (270 мг, 1,95 ммол). Суміш нагрівалася за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 15 хвилин при 150°C, а потім залишалася для охолодження до кімнатної температури. Суміш концентрувалася і розділялася за допомогою HPLC, даючи, зазначену в заголовку сполуку (66 мг, 26%). LC-MS m/z 525 ($M+H$)⁺.

Приклад 229

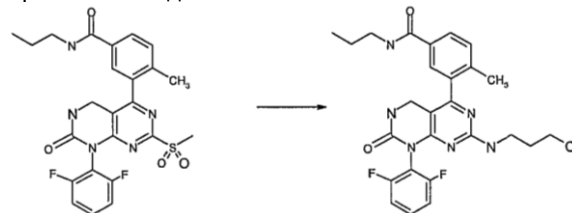
N-(8-(2,6-дифторфеніл)-4-{2-метил-5-[(пропіламіно)карбоніл]феніл}-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-2-іл)-β-аланін



До 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (100 мг, 0,2 ммол) в ДМФ (1 мл) додавався β-аланін (35,6 мг, 0,4 ммол) і триетиламін (56,2 мкл, 0,4 ммол). Суміш нагрівалася за допомогою мікрохвильового випромінювання при 100°C протягом 2 годин. Суміш розділялася за допомогою HPLC, даючи, зазначену в заголовку сполуку (45 мг, 43%). LC-MS m/z 525 ($M+H$)⁺.

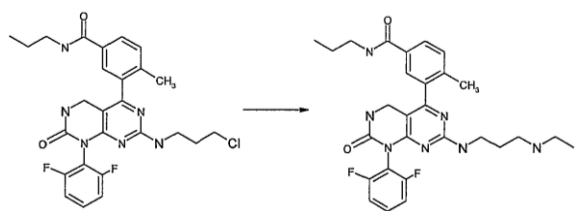
Приклад 230

3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(етиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-пропілбензамід і відповідна трифторацетатна сіль 230a) 3-[2-[[3-(хлорпропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



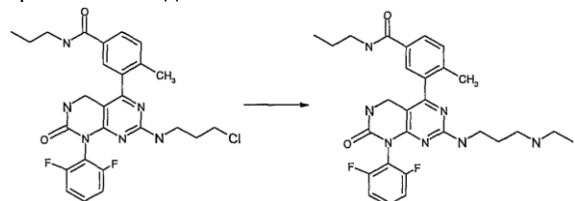
До 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензаміду (206 мг, 0,4 ммол) в ДМФ (4 мл) додавався гідрохлорид (3-хлорпропіл)аміну (78 мг, 0,6 ммол) і триетиламін (112 мкл, 0,8 ммол). Суміш нагрівалася за допомогою мікрохвильового випромінювання при 60°C протягом 2 годин. Суміш розділялася за допомогою флеш-хроматографії, даючи, зазначену в заголовку сполуку (100 мг, 47%).

230b) трифторацетат 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(етиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-пропілбензаміду



До 3-[2-((3-хлорпропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензаміду (100 мг, 0,189 ммол) в ДМФ (2 мл) додавався етиламін (0,189 мл, 2,0М в ТГФ, 0,378 ммол) і карбонат калію (0,104 г, 0,756 ммол). Суміш нагрівалася мікрохвильовим випромінюванням при 100°C протягом приблизно 30 хвилин. Суміш концентрувалася і розділялася за допомогою Gilson HPLC (з 0,1% TFA), даючи, зазначену в заголовку сполуку (11 мг, 11%). LC-MS m/z 538 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,02 (t, $J=7,30$ Гц, 3H), 1,08 (t, $J=6,92$ Гц, 3H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,39 (t, $J=6,80$ Гц, 4H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,53-3,64 (m, 1H), 3,78 (d, $J=15,86$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=16,11$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,34-7,48 (m, 1H), 7,63 (d, $J=7,81$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,06$ Гц, 1H).

230с) 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[3-(етиламіно)пропіл]аміно]-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-*N*-пропілбензамід



До 3-[2-((3-хлорпропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензаміду (265 мг, 0,50 ммол) в ДМФ (10 мл) додавався етиламін (1,25 мл, 2,0М в ТГФ, 2,5 ммол) і карбонат калію (0,276 г, 2,0 ммол). Суміш нагрівалася при 50°C протягом приблизно 20 годин, потім при 80°C протягом приблизно 4 годин. Суміш розбавлялася EtOAc (50 мл), промивалася водою (30 мл + 15мл x 2) і сольовим розчином (20 мл). Органічні шари збиралися і концентрувалися. Флеш хроматографія давала, зазначену в заголовку сполуку (134 мг, 50%). LC-MS m/z 538 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (MeOD) δ 0,96-1,02 (m, 6H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,07 (кв., $J=7,11$ Гц, 2H), 3,19-3,29 (m, 3H), 3,33-3,40 (m, 3H), 3,83 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 6,83-6,99 (m, 3H), 7,51 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=7,91$, 1,88 Гц, 1H).

СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

Сполуки (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B) і (B1), або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні можуть використовуватися у виробництві медикаментів для профілактичного або терапевтичного лікування будь-яких хворобливих станів людини або інших ссавців, що загострюються або

викликаються надлишковим або нерегульованим продукуванням цитокіну клітинами ссавців, такими як, але не обмеженими ними, моноцити і/або макрофаги.

Для обговорюваних тут цілей сполуки формули (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa-VII), (VIII) і (VIIIa), (IX) і (IXa), (A), (A1), (B) і (B1), та ін. усі будуть називатися тут як сполуки формули (I) якщо не зазначено інше.

Сполуки формули (I) здатні інгібувати прозапальні цитокіни, такі як IL-1, IL-6, IL-8 і TNF, отже, призначаються для використання в терапії. IL-1, IL-6, IL-8 і TNF впливають або вражають широкую безліч клітин і тканин, і дані цитокіни, також як і інші цитокіни, які походять з лейкоцитів, є важливими і критичними запальними посередниками або медіаторами широкого розмаїття хворобливих станів. Інгібування даних прозапальних цитокінів є дуже корисним у боротьбі з хворобами, зменшенні і пом'якшенні багатьох з даних хворобливих станів.

Відповідно, даний винахід надає спосіб лікування опосередкованого цитокіном захворювання, який передбачає введення ефективної перешкоджаючої цитокіну кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки формули (I) здатні інгібувати прозапальні білки, які індукуються, такі як COX-2, що називають також багатьма іншими найменуваннями, таким як простагландинендопероксидсинтаза-2 (PGHS-2), і отже корисні в терапії. Дані прозапальні ліпідні медіатори циклооксигеназного (CO) шляху продукуються ферментом, який індукується COX-2. Тому регулювання COX-2, що є відповідальним за дані продукти, які походять з арахідонової кислоти, такі як простагландини, впливають на широке розмаїття клітин і тканин, є важливими і критичними запальними медіаторами широкої безлічі хворобливих станів і захворювань. На експресію COX-1 сполуки формули (I) не діють. Дане селективне інгібування COX-2 може пом'якшувати або позбавляти від виразково-генної схильності, пов'язаної з інгібуванням COX-1, інгібуючи тим самим простагландини суттєві для цито-захисних ефектів. Таким чином, інгібування даних прозапальних медіаторів корисне в боротьбі, зменшенні і пом'якшенні багатьох з даних хворобливих станів. Найбільш помітно дані запальні медіатори, зокрема простагландини, залучені при болю, такому як сенсibilізація болючих рецепторів, або едему. Даний аспект керування болем включає, отже, лікування нейром'язового болю, головного болю, ракового болю й артритного болю. Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі корисні в профілактиці або лікуванні людей або інших ссавців шляхом інгібування синтезу COX-2 ферменту.

Відповідно, даний винахід надає спосіб інгібування синтезу COX-2, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід надає також спосіб профілактики і лікування людей або інших ссавців шляхом інгібування синтезу COX-2 ферменту.

Зокрема, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі корисні в профілактиці

або лікуванні будь-яких хворобливих станів людей або інших ссавців, що загострюються або викликаються надлишковим або нерегульованим продукуванням IL-1, IL-6, IL-8 або TNF такими клітинами ссавців, але не обмеженими ними, як моноцити і/або макрофаги.

Відповідно, у ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу інгібування продукування IL-1 у ссавця, що потребує цього, котрий включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Існує багато хвороб і хворобливих станів, при яких надлишкове або нерегульоване продукування IL-1 залучене в загострення і/або викликання хвороби. Вони включають ревматоїдний артрит, остеоартрит, менінгіт, ішемічні і геморагічний удар, нейротравма/закрите ушкодження голови, удар, ендотоксемія і/або синдром токсичного шоку, інші гострі або хронічні запальні хворобливі стани, такі як запальна реакція, викликувана ендотоксином, або запальне захворювання кишечника, туберкульоз, атеросклероз, м'язова дегенерація, множинні склероз, кахексія, ресорбція кісток, псоріатичний артрит, Синдром Рейтера, подагра, травматичний артрит, артрит при коревій краснуці і гострий синавіт. Недавнє свідчення також пов'язує активність IL-1 з діабетом, хворобами панкреатичних β клітин і хворобою Альцгеймера.

Використання SCAID інгібуючої сполуки для лікування опосередковуваних CSBP хворобливих станів може включати, але не обмежується нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера (як відзначається вище), хвороба Паркінсона і множинний склероз, та ін.

Відповідно до додаткового аспекту даний винахід відноситься до способу інгібування продукування TNF у ссавця, що потребує цього, котрий включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Надлишкове або нерегульоване продукування TNF залучене в опосередкування або загострення ряду захворювань, що включають ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит та інші артритні стани, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грам негативний сепсис, синдром токсичного шоку, синдром респіраторного дистресу у дорослих, хронічне легеневе запальне захворювання і хронічна обструктивна хвороба легень, силікоз, легеневий саркоїдоз, хвороби ресорбції кісток, такі як остеопороз, серцеве, мозкове і ренальне реперфузійне ушкодження, реакцію трансплантат проти хазяїна, відторгнення алотрансплантата, лихоманка і міалгія внаслідок інфекції, такої як грип, мозкові інфекції, що включають енцефаліт (включаючи ВІЛ-індуковані форми), церебральну малярію, менінгіт, ішемічний і геморагічний удар, кахексію вторинну до інфекції або злоякісності, кахексію вторинну до синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), СНІД, ARC (СНІД-асоційований комплекс), келоїдне утворення, утворення тканинних рубців, запальна хвороба кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт і піррез.

Сполуки формули (I) корисні також при лікуванні вірусних інфекцій, при яких віруси сприйнят-

ливі до підвищувальної регуляції під дією TNF або викликають продукування TNF *in vivo*. Віруси, від яких у даному випадку передбачається лікування, є вірусами, що у результаті зараження продукують TNF, або які сприйнятливі до інгібування, такого як знижена реплікація, безпосередньо або побічно, під дією інгібуюч TNF сполук формули (I). Такі віруси включають, але не обмежуються ними, ВІЛ-1, ВІЛ-2 і ВІЛ-3, Цитомегаловірус (CMV), вірус грипу, аденовірус і віруси групи герпес, такі як, але не обмежені ними, Герпес Зостер і Герпес Симплекс. Відповідно в додатковому аспекті даний винахід відноситься до способу лікування ссавців, що страждають вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), який включає введення такому ссавцеві інгібуючої TNF кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Зрозуміло також, що, як IL-6, так і IL-8 продукуються під час риновірусних (HRV) інфекцій і сприяють патогенезу загальної застуди і загострення астми, пов'язаної з ВІЛ інфекцією HRV (Turner et al. (1998), Clin. Infec. Dis., Vol. 26, стор. 840; Teren et al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 155, стор. 1362; Grunberg et al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 156, стор. 609 і Zhu et al., J. Clin. Invest (1996), 97:421). Продемонстровано також *in vitro*, що зараження легеневи епітеліальних клітин вірусом HRV призводить у результаті до продукування IL-6 і IL-8 (Subauste et al., J. Clin. Invest. 1995, 96:549). Епітеліальні клітини представляють первинну ділянку інфекції HRV. Тому ще одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування для зниження запалення, пов'язаного з риновірусною інфекцією, необов'язково шляхом прямої дії на сам вірус.

Сполуки формули (I) можуть також використовуватися у зв'язку з ветеринарним лікуванням ссавців, відмінних від людей, що потребують інгібування продукування TNF. Опосередковуваних TNF захворювання для лікування тварин, терапевтично або профілактично, включають хворобливі стани, такі як зазначені вище, і особливо вірусні інфекції. Приклади таких вірусів включають, але не обмежуються ними, лентівірусні інфекції, такі як кінський вірус інфекційної анемії, козлий артритний вірус, віспа вірус або маєді вірус або ретровірусні інфекції, такі як, але не обмежені ними, вірус імунodefіциту котятих (FIV), бичачий вірус імунodefіциту, або вірус імунodefіциту собак або інші ретровірусні інфекції.

Сполуки формули (I) можуть також використовуватися топічно при лікуванні або профілактиці топічних хворобливих станів, опосередковуваних або загострюваних надлишковим продукуванням цитокіну, такого як, відповідно, IL-1 або TNF, таких як запалені суглоби, екзема, псоріаз та інші запальні стани шкіри, такі як сонячний опік; запальні стани очей, що включають кон'юнктивіт; піррез, больові та інші стани, пов'язані із запаленням. Продукування цитокіну взалучає також періодонтальну хворобу, як топічно, так і системно. Отже, використання сполук формули (I) для боротьби із запаленням, асоційованим із продукуванням цитокіну, при таких пероральних хворобах, як гінгівіт і перидонтит, складає ще один аспект даного винаходу.

Сполуки формули (I) показані також для інгібування продукування IL-8 (Інтерлейкін-8, NAP). Відповідно, у додатковому аспекті даний винахід відноситься до способу інгібування продукування IL-8 у ссавців, що потребують цього, котрий включає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Існує багато захворювань, при загостренні або виникненні яких залучається надлишкове або нерегульоване продукування IL-8. Дані захворювання характеризуються масивною нейтрофільною інфільтрацією, і ними є такі, як псоріаз, запальна хвороба кишечника, астма, серцеве, мозкове і ренальне реперфузійне ушкодження, синдром респіраторного дистресу дорослих, тромбоз і гломерулонефрит. Усі дані захворювання пов'язані зі збільшеним продукуванням IL-8, що відповідальний за хемотаксис нейтрофілів у запальну ділянку. На противагу іншим запальним цитокінам (IL-1, TNF і IL-6), IL-8 має унікальну властивість промотування хемотаксису й активації нейтрофілів. Отже інгібування продукування IL-8 призвело б до безпосереднього зниження інфільтрації нейтрофілів.

Сполуки формули (I) вводяться в кількості достатній, щоб інгібувати цитокини, зокрема, для інгібування продукування IL-1, IL-6, IL-8 або TNF таким чином, що воно зменшується до нормальних рівнів, або в деяких випадках до субнормальних рівнів, так щоб пом'якшити або запобігти хворобі. Аномальні рівні IL-1, IL-6, IL-8 або TNF, наприклад, у контексті даного винаходу, складають: (i) рівні вільного (не зв'язаного клітиною) IL-1, IL-6, IL-8 або TNF більші ніж, або рівні 1 пікограму на мл; (ii) асоційований з будь-якими клітинами IL-1, IL-6, IL-8 або TNF; або (iii) присутність IL-1, IL-6, IL-8 або TNF мРНК вище базальних рівнів у клітинах або тканинах, в яких, відповідно, IL-1, IL-6, IL-8 або TNF продукується.

Відкриття того, що сполуки формули (I) є інгібіторами цитокінів, зокрема, IL-1, IL-6, IL-8 і TNF, ґрунтується на дії сполук формули (I) на продукування IL-1, IL-8 і TNF в аналізах *in vitro*, що описані тут.

Використовуваний тут термін "інгібування продукування IL-1 (IL-6, IL-8 або TNF)" відноситься до:

а) зниженню надлишкових *in vivo* рівнів цитокина (IL-1, IL-6, IL-8 або TNF) у людини до нормальних або субнормальних рівнів шляхом інгібування вивільнення цитокину будь-якими клітинами, що включають, але не обмежені ними, моноцити або макрофаги;

б) регуляції в нижній бік, на геномному рівні, надлишкових *in vivo* рівнів цитокину (IL-1, IL-6, IL-8 або TNF) у людини до нормальних або субнормальних рівнів;

с) регуляції в нижній бік шляхом інгібування прямого синтезу цитокину (IL-1, IL-6, IL-8 або TNF) як посттрансляційної події; або

д) регуляції в нижній бік, на трансляційному рівні, надлишкових *in vivo* рівнів цитокину (IL-1, IL-6, IL-8 або TNF) у людини до нормальних або субнормальних рівнів.

Використовуваний тут термін "TNF опосередковане захворювання або хворобливий стан" відноситься до будь-яких та усіх хворобливих станів, у яких TNF відіграє роль шляхом або продукування самого TNF, або приведення під дію TNF до вивільнення якогось іншого монокіну, такого як, але не обмеженого ним, IL-1, IL-6 або IL-8. Хворобливий стан, при якому, наприклад, IL-1 є головним компонентом, і чиє продукування або дія загострюється або секретується у відповідь на TNF, отже, вважається хворобливим станом, опосередкованим TNF.

Використовуваний тут термін "цитокін" відноситься до будь-якого поліпептиду, що секретується, який впливає на функції клітин, і представляє молекулу, яка модулює взаємодію між клітинами при імунній, запальній або гематопоетичній відповідній реакції. Цитокини включають, але не обмежуються ними, монокіни і лімфокини, не дивлячись на те, які клітини продукують їх. Наприклад, монокіном звичайно називають продукований та секретований моноядерною клітиною, такий як макрофаг і/або моноцит. Однак багато інших клітин також продукують монокіни, такі як природні клітини убивці, фібробласти, базофіли, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, астроцити головного мозку, стромальні клітини кісткового мозку, епідермальні кератиноцити та В-лімфоцити. Лімфокинами звичайно називають продуковані лімфоцитами клітинами. Приклади цитокінів включають, але не обмежуються ними, інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8), фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) і фактор некрозу пухлини-бета (TNF- β).

Використовуваний тут термін "перешкоджаючий цитокину" або "пригнічуюча цитокін кількість" відноситься до ефективної кількості сполуки формули (I), що викликає зниження *in vivo* рівнів цитокину до нормальних або субнормальних рівнів, коли вона дається пацієнтові для профілактики або лікування хворобливого стану, що загострюється або викликається надлишковим або нерегульованим продукуванням цитокину.

Використовуваний тут цитокином, що згадується у фразі "інгібування цитокину для використання при лікуванні ВІЛ-інфікованої людини" є цитокином, що залучається в (а) ініціювання і/або підтримку активації Т-клітин і/або активованої опосередкованої Т-клітинами генної експресії ВІЛ, і/або реплікації, і/або (б) проблему, пов'язану з будь-яким опосередкованим цитокином захворюванням, таким як кахексія або м'язова дегенерація.

Оскільки TNF- β (відомий також як лімфотоксин) має близьку структурну гомологію з TNF- α (відомим також як кахектин), і оскільки кожний з них індукуює подібні біологічні відповідні реакції і зв'язується з тим же клітинним рецептором, як TNF- α , так і TNF- β інгібуються сполуками даного винаходу, і в такий спосіб називаються тут сукупно як "TNF", якщо не охарактеризовано конкретно іншим способом.

Член сімейства MAP кіназ, альтернативно називаний терміном CSBP, p38 або RK, ідентифікований незалежно декількома лабораторіями. Активація даної нової протеїнкінази через подвійне

фосфорилювання спостерігалася в різних системах клітин після стимуляції широким спектром стимулів, таких як фізікохімічний стрес і обробка ліпополісахаридами або прозапальними цитокінами, такими як інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлини. Визначено, що інгібітори біосинтезу цитокіну даного винаходу, сполуки формули (I), є сильними і селективними інгібіторами активності CSBP/p38/RK кінази. Знайдено, що деякі зі сполук формули I виявляють оборотне залежне від часу інгібування p38 кінази внаслідок кінетики повільного зв'язування і/або повільної дисоціації, призводячи в результаті до явного поліпшеного показника IC₅₀ (IC₅₀), коли сполука попередньо інкубувалася з ферментом або з клітинами. Дана властивість повільного, важкого зв'язування може сприяти підвищеній силі таких сполук, як *in vitro*, так і *in vivo*.

Дані інгібітори надають допомогу у визначенні залучення сигнальних шляхів у запальні відповідні реакції. Зокрема, вперше трансдукційний шлях остаточного сигналу може приписуватися дії ліпополісахариду в продукуванні цитокіну в макрофагах. На додаток до тих захворювань, що вже відзначені, у їхнє число включається також лікування удару, нейротравми, серцевого або кардіального і ренального реперфузійного ушкодження, застійної серцевої недостатності, лікування при хірургічних операціях, пов'язаних з коронарним артеріальним шунтуванням (CABG), хронічна ренальна недостатність, ангіогенез та споріднені процеси, такі як рак, тромбоз, гломерулонефрит, діабет і панкреатичні β клітини, розсіяний склероз, м'язова дегенерація, екзема, псоріаз, сонячний опік і кон'юнктивіт.

Інгібітори CSBP випробувалися згодом на ряді тваринних моделей на протизапальну активність. Для того, щоб знайти унікальні активності пригнічуючих цитокін агентів, вибиралися системи моделей, які є відносно нечутливими до інгібіторів циклооксигенази. У багатьох з таких *in vivo* дослідженнях інгібітори показали значну активність. Найбільш видатною є їх ефективність на моделі індукованого калогеном артриту та інгібування продукування TNF на моделі ендотоксичного шоку. В останнім дослідженні зниження рівнів TNF у плазмі корелювалося з виживанням і захистом від смертності, пов'язаної з ендотоксичним шоком. Величезну важливість також представляє ефективність сполук в інгібуванні кісткової ресорбції на системі культури фетальних довгих кісток щура. Griswold et al., (1988) Arthritis Rheum. 31:1406-1412; Badger, et al., (1989) Circ. Shock 27, 51-61; Votta et al., (1994) *in vitro*. Bone 15, 533-538; Lee et al., (1993). B. Ann. N. Y. Acad. Sci. 696, 149-170.

Хронічними захворюваннями, що мають невластивий ангіогенний компонент, є різноманітні окулярні або очні неоваскуляризації, такі як діабетична ретинопатія і макулярна дегенерація. Іншими хронічними захворюваннями, пов'язаними з надлишковою або підвищеною проліферацією судинної сітки, є ріст пухлин і метастазів, атеросклероз і певні артритні стани. Отже інгібітори CSBP кінази представляють також корисність в

блокуванні ангіогенного компонента даних хворобливих станів.

Термін "надлишкова або підвищена проліферація невластивого ангіогенезу судинної сітки", використовуваний тут, включає, але не обмежується ними, захворювання, які характеризуються гемангіомами й очними хворобами.

Використовуваний тут термін "невластивий ангіогенез" включає, але не обмежується ними, хвороби, що характеризуються проліферацією везикул із супровідною проліферацією тканини, такі як мають місце при раку, метастаз, артрит і атеросклероз.

Відповідно, даний винахід представляє спосіб лікування захворювань, опосередковуваних CSBP кіназою, у ссавців, які потребують цього, переважно людини, що передбачає введення зазначеному ссавцеві ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Для того, щоб використовувати сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль у терапії, їх звичайно вводять до складу фармацевтичних композицій у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою. Даний винахід, отже, відноситься також до фармацевтичної композиції, що включає ефективну нетоксичну кількість сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі та фармацевтичні композиції, що містять їх, можуть зручно вводитися за допомогою кожного зі способів, використовуваних звичайно при прийомі або введенні ліків, наприклад, перорально, топічно, парентерально або за допомогою інгаляції. Сполуки формули (I) можуть вводитися в загальноприйнятих дозованих формах, які виготовляються шляхом комбінування сполуки формули (I) зі стандартними фармацевтичними носіями відповідно до загальноприйнятих процедур. Сполуки формули (I) можуть також вводитися в звичайних дозованих формах у сполученні з відомою ще одною терапевтично активною сполукою. Дані процедури можуть залучати змішування, гранулювання і стиснення або розчинення інгредієнтів, як це підходить для бажаного препарату. Очевидно зрозуміло, що форма і характер фармацевтично прийнятного носія або розріджувача диктується кількістю активного інгредієнта, з яким його припускають комбінувати, способом введення й іншими добре відомими перемінними факторами. Носій(носії) повинний бути "прийнятним" у тому сенсі, що він сумісний з іншими інгредієнтами рецептури і не шкідливий його реципієнту.

Застосовуваний фармацевтичний носій може бути, наприклад, або твердим або рідким. Прикладами твердих носіїв є лактоза, біла земля, сахароза, тальк, желатин, агар-агар, пектин, аравійська камідь, стеарат магнію, стеаринова кислота й аналогічні. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, маслинова олія, вода й аналогічні. Аналогічним чином, носій або розріджувач може містити в собі матеріал, який затримує (пролонгує) час дії, добре відомий фахівцям, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат один або з воском.

Може застосовуватися широка безліч фармацевтичних форм. Так, якщо використовується твердий носій, препарат може бути таблетованим, поміщеним у тверду желатинову капсулу у вигляді порошку, або у формі дрібних кульок, або у формі пастилок або коржів. Кількість твердого носія широко варіює, але переважно складає від близько 25 мг до близько 1 г. Коли використовується рідкий носій, препарат знаходиться у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильної рідини для ін'єкцій, наприклад в ампулі, або неводної рідкої суспензії.

Сполуки формули (I) можуть вводитися топічно, тобто шляхом несистемного введення. Це передбачає застосування сполуки формули (I) зовнішньо до епідермісу або букальної порожнини, і закапування такої сполуки у вухо, око або ніс так, щоб сполука не входила власне кажучи в кровотік. На протипагу цьому системне введення відноситься до перорального, внутрішньовенного, інтраперитонального і внутрішньом'язового введення.

Рецептури, придатні для топічного введення, включають рідкі і напіврідкі препарати, придатні для проникнення через шкіру до ділянки запалення, такі як лініменти або рідкі мазі, лосьйони, креми, мазі або пасти, і краплі, що походять для введення в очі, вуха або ніс. Для топічного застосування активний інгредієнт може складати від 0,001% до 10% вага/вага, наприклад, від 1% до 2% по вазі рецептури. Він може складати таку велику кількість як 10% вага/вага, але переважно складає менше 5% вага/вага, більш переважно від 0,1% до 1% вага/вага рецептури.

Лосьйони згідно з даним винаходом включають препарати, придатні для застосування до шкіри або очей. Лосьйон для очей може представляти стерильний водний розчин, що необов'язково містить бактерицид, і може виготовлятися за допомогою методів аналогічних способам готування краплів. Лосьйони або лініменти для застосування до шкіри можуть також включати у свій склад агент для прискорення сушіння й охолодження шкіри, такий як спирт або ацетон, і/або зволожувач, такий як гліцерин або олія, така як касторова або арахісова олія.

Креми, мазі або пасти згідно з даним винаходом являють собою напівтверді рецептури активного інгредієнта для зовнішнього застосування. Вони можуть виготовлятися змішуванням активного інгредієнта в тонко здрібненій або порошкоподібній формі, одного або в розчині або суспензії у водній або неводній рідині, за допомогою придатного устаткування, з жирною або нежирною основою. Дана основа може включати вуглеводні, такі як твердий, м'який або рідкий парафін, гліцерин, бджолиний віск, металеве мило; рослинний клей; олію природного походження, таку як мигдальна, кукурудзяна, арахісова, касторова або маслинна олія; вовняний жир або його похідні або жирну кислоту, таку як стеаринова або олеїнова кислота разом зі спиртом, таким як пропіленгліколь або макроголь. Рецептура може включати у свій склад будь-який придатний поверхово активний агент, такий як аніонна, катіонна або неіонна поверхово активна речовина, така як сорбітановий складний

ефір або його поліоксиетиленове похідне. У них можуть бути також включені суспендуючі агенти, такі як натуральні камеді, похідні целюлози і неорганічні матеріали, такі як кремніст кремнезему, та інші інгредієнти, такі як ланолін.

Краплі згідно з даним винаходом можуть представляти стерильні водні або масляні розчини або суспензії, і можуть виготовлятися шляхом розчинення активного інгредієнта в придатному водному розчині бактерицидного і/або фунгіцидного агента і/або будь-якого іншого придатного консерванту, і переважно включає поверхово активний агент. Розчин, що виходить у результаті, може потім робитися прозорим шляхом фільтрування, переноситися в підходящий контейнер, що потім запечатується і стерилізується за допомогою автоклавування або підтримки при 98-100°C протягом півгодини. Альтернативно розчин може стерилізуватися фільтруванням і переноситися в контейнер за допомогою асептичного прийому. Прикладами бактерицидних і фунгіцидних агентів, придатних для включення в краплі, є нітрат або ацетат фенілтруті (0,002%), хлорид бензалконію (0,01%) і ацетат хлоргексидину (0,01%). Піридатні розчини для приготування масляних розчинів включають гліцерин, розведений спирт і пропіленгліколь.

Сполуки формули (I) можуть вводитися парентерально, тобто шляхом внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньоназального, внутрішньопіхвового або внутрішньоперитонального введення. Звичайно переважними є підшкірні і внутрішньом'язові форми парентерального введення. Відповідні дозовані форми для такого введення можуть бути виготовлені за допомогою загальноприйнятих прийомів. Сполуки формули (I) можуть також вводитися за допомогою інгаляції, а саме внутрішньоназального або перорального інгаляційного введення. Придатні дозовані форми для такого введення, такі як аерозольна рецептура або інгалятор з виміреною дозою, можуть бути отримані за допомогою загальноприйнятих прийомів.

Відповідно до одного втілення даного винаходу агенти даного винаходу доставляються за допомогою пероральної інгаляції або внутрішньоназального введення. Відповідні дозовані форми для такого введення, такі як аерозольна рецептура або інгалятор з відмереною дозою (дозуючий інгалятор), можуть бути отримані за допомогою загальноприйнятих прийомів.

Для введення за допомогою інгаляції сполуки можуть доставлятися у формі аерозольного спрею з герметичних пакетів або розпилювача з використанням придатного пропеленту, наприклад дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як тетрафторетан або гептафторпропан, двоокису вуглецю або іншого придатного газу. У випадку аерозоля, який знаходиться під тиском, одинична доза може визначатися за допомогою забезпечення клапана для доставки відмірюваної кількості. Капсули або картриджі, наприклад, з желатину, для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть складатися у вигляді рецептури, що містить поро-

шкоподібну суміш сполуки винаходу і придатної порошкоподібної основи, такої як лактоза або крохмаль.

Сухі порошкоподібні композиції для топичної доставки до легень за допомогою інгаляції можуть бути, наприклад, представлені в капсулах і картриджах або патронах, наприклад, з желатину, або в блістерах з, наприклад, ламінованої алюмінієвої фольги, для використання в інгаляторі або інсуфляторі. Рецепттури, які містять порошкову суміш, звичайно містять порошкову суміш для інгаляції сполуки винаходу і придатну порошкову основу (речовина: носій/розріджувач/ексципієнт) таку як моно-, ди- або полісахариди (наприклад, лактозу або крохмаль). Переважним є застосування лактози.

Кожна капсула або патрон може звичайно містити між 20 мкг - 10 мг сполуки формули (I) необов'язково у сполученні з ще одним терапевтично активним інгредієнтом. Альтернативно, сполука винаходу може бути представлена без ексципієнтів.

Підходящим чином розподільне пристосування упаковка/медикамент має тип, обраний з групи, що складається з резервуарного інгалятора сухого порошку (RDPI), багатодозового інгалятора сухого порошку (MDPI), та інгалятора з відмірюваною дозою (MDI).

Під резервуарним інгалятором сухого порошку (RDPI) мається на увазі інгалятор, що має упаковку у формі резервуару, придатного для включення в нього множинних (невідмірених доз) доз медикаменту у формі сухого порошку, і включає засіб для відмірювання дози медикаменту з резервуару до місця доставки. Мірний засіб може представляти, наприклад, мірну чашку, що здатна пересуватися з початкового положення, де чашка може заповнюватися медикаментом з резервуару, у друге положення, де відмірена доза медикаменту стає доступною пацієнтові для інгаляції.

Під багатодозовим інгалятором сухого порошку (MDPI) мається на увазі інгалятор, придатний для розподілу медикаменту у формі сухого порошку, в якому медикамент включений у багатодозовий пакет, що містить (або несе іншим чином) множинні, визначені дози (або її частини) медикаменту. У переважному аспекті носій має форму блістерного пакету, а може також представляти форму пакету на основі капсул, або носій, на який нанесений медикамент будь-яким придатним способом, що включає штампування, фарбування і вакуумну закупорку.

У випадку багатодозової доставки рецептатура може бути заздалегідь дозована (наприклад у Diskus, дивися патент Великобританії GB 2242134, патенти США №№ 6632666, 5860419, 5873360 і 5590645, або Diskhaler, дивися GB 2178965, 2129691 і 2129265, патенти США 4778054, 4811731, 5035237, зміст яких включається в опис у вигляді посилання на них) або відміряється при використанні (наприклад, у Turbuhaler, дивися EP 69715, або в пристроях, описаних у патенті США № 6321747, зміст якого включається в опис у вигляді посилання на нього). Прикладом пристрою з одиничними дозами є Rotahaler (дивися GB

2064336 і патент США № 4343656, зміст яких вводиться в опис у вигляді посилання на них).

Інгаляційний пристрій Diskus включає розтягнуту стрічку, утворену з основного листа, що має безліч поглиблень, розташованих із проміжками по всій довжині, і закриваючий лист, герметично але з можливістю відшаровування, припаяний до неї, обмежуючи безліч контейнерів, причому, кожен контейнер має усередині рецепттуру для інгаляції, що містить сполуку формули (I) або (Ia) переважно в сполученні з лактозою. Переважно, стрічка є досить гнучкою, щоб намотуватися на обертовий циліндр або барабан. Закриваючий лист і основний лист переважно мають ведучі кінцеві частини, які не припаяні одна до одної, і, принаймні одна з названих ведучих кінцевих частин сконструйована так, щоб прикріплюватися до засобу, що намотує. Переважно також, герметичний спай між основним і закриваючим листами простирається по всій їх ширині. Закриваючий лист може переважно відшаровуватися від основного листа в подовжньому напрямку від початкового кінця зазначеного основного листа.

Відповідно до одного аспекту багатодозовим пакетом є блістерний пакет, що включає множинні блістери для вмісту в них медикаменту у формі сухого порошку. Блістери звичайно розташовані регулярним чином для легкості вивільнення з нього медикаменту.

В одному аспекті багатодозовий блістерний пакет включає численні блістери, що розташовуються звичайно по колу на блістерному пакеті дискподібної форми. У ще одному аспекті багатодозовий блістерний пакет має довгасту форму, що включає, наприклад смугу або стрічку.

В одному аспекті багатодозовий блістерний пакет обкреслений границями між двома компонентами або членами, прикріпленими один до одного з можливістю відшаровування. Патенти США 5860419, 5873360 і 5590645 описують пакети з медикаментами даного загального типу. У даному аспекті пристрій або пристосування оснащено звичайно розмикаючим вузлом або місцем, що включає відшаровуючий або відокремлюючий засіб для відділення компонентів один від одного для забезпечення доступу до кожної дози медикаменту. Даний пристрій пристосований для використання, коли здатні відшаровуватися один від одного компоненти являють собою довгасті листи, які визначають безліч контейнерів з медикаментом, що розташовуються з проміжками по всій довжині, причому, пристрій оснащений показчиком для індексації по черзі кожного контейнеру. Більш переважно, пристрій пристосовується для використання, коли одним з листів є основний лист, що має в ньому безліч кишень, а інший з аркушів є закриваючим листом, кожна кишень і суміжна частина закриваючого листа визначає границі відповідно одного контейнеру, причому, пристрій включає приводний засіб для розриву закриваючого листа й основного листа в місці розмикання.

Під дозуючим інгалятором (MDI) мається на увазі розподільний пристрій, що підходить для розподілу медикаменту у формі аерозолі, в якому медикамент укладений в аерозольний контейнер,

придатний для вмісту в ньому аерозольної рецептури медикаменту на основі палива. Контейнер для аерозолі звичайно оснащений дозуючим клапаном, наприклад, золотником, для вивільнення рецептури медикаменту у формі аерозолі пацієнтові. Аерозольний контейнер звичайно сконструйований для випуску заданої дози медикаменту при кожному приведенні в дію за допомогою клапану, що може відкриватися або шляхом натискання на клапан, при цьому контейнер утримується стаціонарним, або шляхом натискання на контейнер, і при цьому клапан утримується стаціонарним.

Коли контейнером для медикаменту є аерозольний контейнер, клапан звичайно включає корпус затвору, що має впускне вікно, через яке аерозольна рецептура медикаменту може входити в корпус затвору, випускне вікно, через яке аерозоль може виходити із зазначеного корпусу затвору, і механізм відкриття/закриття, за допомогою якого можна регулювати потік через зазначене випускне вікно.

Клапаном може бути золотник, у якому механізм відкриття/закриття включає ущільнююче кільце, і здатний приймати за допомогою ущільнюючого кільця клапанний або золотниковий шток, що має розподіляючий отвір, причому клапанний шток є ковзаючим рухливим у кільці від положення закритого клапану до відкритого клапану, в якому внутрішня частина корпусу затвору поєднується із зовнішньою частиною корпусу затвору за допомогою розподіляючого отвору.

У типовому випадку клапаном є дозуючий клапан. Обсяги дозування звичайно складають від 10 до 100 мкл, такі як 25 мкл, 50 мкл або 63 мкл. Корпус затвору має дозуючу камеру для дозування кількості рецептури медикаменту і механізм відкриття/закриття, за допомогою якого може регулюватися потік через впускний отвір у дозуючу камеру. Переважно, корпус затвору має камеру відбору проб, що поєднується з дозуючою камерою через ще один впускний отвір, причому, зазначений впускний отвір може контролюватися за допомогою механізму відкриття/закриття, регулюючи тим самим потік медикаменту в дозуючу камеру.

Клапан може також представляти „аерозольний клапан вільного потоку”, що має камеру і клапанний шток, що простирається в камеру і рухливий щодо камери між розподіляючим та нерозподіляючим положеннями. Клапанний шток має конфігурацію, і камера має внутрішню конфігурацію таку, що між ними визначається дозований об'єм, і таку, що під час руху між розподіляючою та нерозподіляючою позиціями клапанний шток згодом (i) дозволяє рецептурі аерозолі вільно текти в камеру, (ii) визначає закритий дозований об'єм для аерозольної рецептури, що знаходиться під тиском, між зовнішньою поверхнею клапанного штоку і внутрішньою поверхнею камери, та (iii) пересувається з закритим дозованим об'ємом всередині камери без зниження об'єму закритого дозованого об'єму доти, поки дозований об'єм не зв'яжеться з випускним отвором, дозволяючи тим самим розподілятися дозованому об'єму аерозольної рецептури, що знаходиться під тиском. Кла-

пан даного типу описаний у патенті США № 5772085. На додаток, ефективною є внутрішньоназальна доставка сполук даного винаходу.

При складанні ефективної фармацевтичної назальної композиції або рецептури варто враховувати, що медикамент повинний легко доставлятися до всіх частин носових порожнин (тканинам мішеням), де він виконує свою фармакологічну функцію. Крім того, медикамент повинний залишатися в контакті з тканинами мішенями протягом відносно тривалих періодів часу. Чим довше медикамент залишається в контакті з тканинами мішенями, тим більше він буде здатний протистояти тим силам у носових каналах, функція яких полягає у видаленні частинок з носу. Такі сили, називані „кліренс (видалення) слизу”, вважаються вкрай ефективними при швидкому видаленні частинок з носу, наприклад, у межах 10-30 хвилин від часу потрапляння частинок у ніс.

Інші бажані характеристики назальної композиції полягають у тому, що композиція не повинна містити інгредієнти, що викликають дискомфорт у користувача, вона повинна мати задовільні властивості стабільності і терміну придатності при збереженні, і не включати складові компоненти, що вважаються шкідливими для навколишнього середовища, наприклад, що виснажують озоновий шар.

При введенні у ніс придатним для пацієнта був би режим дозування композиції даного винаходу, що дозволяє вдихати її глибоко в носову порожнину, що потім буде очищатися. Під час інгаляції композиція вводиться в одну ніздрю, у той час як інша притискається рукою. Дана процедура потім повторюється для іншої ніздрі.

Відповідно до одного втілення засобом для застосування композиції даного винаходу в носові канали є використання перед-компресору (передкомпресійного насосу). Найбільш переважним перед-компресором є модель VP7, вироблена фірмою Valois SA. Такий насос є корисним, тому що він гарантує те, що композиція не вивільняється доти, поки не буде застосована достатня сила, у протилежному випадку можуть застосовуватися менші дози. Ще одна перевага перед-компресору полягає в тому, що гарантується розпилення, тому що він не буде вивільняти композицію доти, поки не буде досягнутий граничний тиск. Звичайно модель VP7 може використовуватися з пляшечкою, здатною містити 10-50 мл композиції. Кожен спреї звичайно доставляє 50-100 мкл такої композиції, тому модель VP7 здатна забезпечувати, принаймні, 100 доз.

Композиції у вигляді спрея для доставки в легені за допомогою інгаляції можуть, наприклад, складатися в готові рецептури у вигляді водних розчинів або суспензій, або аерозолей, що доставляються з пакетів, які герметизуються, із вмістом, що знаходиться в них, під тиском, таких як дозований інгалятор, з використанням придатного зрідженого палива. Аерозольні композиції, що підходять для інгаляції можуть бути або суспензіями, або розчинами і звичайно містять сполуку формули (I) необов'язково в сполученні з ще одним терапевтично активним інгредієнтом і необов'язково про-

пелентом, таким як фторвуглець або водень-вмісний хлорфторвуглець або їх суміші, особливо гідрофторалкани, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетра-фторетан, особливо 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан або їх суміші. У якості пропелленту може також використовуватися двоокис вуглецю або інший придатний газ. Аерозольна композиція може бути вільна від ексципієнта або наповнювача або може необов'язково містити додаткові ексципієнти для рецептур, добре відомі в техніці, такі як поверхнево-активні речовини, наприклад, олеїнову кислоту або лецитин та співрозчинники, наприклад, етанол. Рецептурні композиції, що знаходяться під тиском, звичайно містять у каністрах або банках (наприклад, алюмінієвих банках, закритих клапаном (наприклад, дозатором), і з вмонтованим приводом, оснащеним мундштуком.

Медикаменти для введення за допомогою інгаляції бажано мають контрольований розмір частинок. Оптимальний розмір частинок для інгаляції в бронхіальну систему звичайно складає 1-10 мкм, переважно 2-5 мкм. Частинок, що мають розмір понад 20 мкм, звичайно занадто великі при інгаляції для досягнення дрібних дихальних шляхів. Для досягнення даних розмірів частинок, частинки отриманого активного інгредієнта можуть бути зменшені в розмірі за допомогою звичайних засобів, наприклад, за допомогою мікронізації. Бажана фракція може бути відділена за допомогою класифікації з підведенням повітря або просівання. Придатним чином частинки є кристалічними за формою. Коли застосовується ексципієнт, такий як лактоза, звичайно, розмір частинок ексципієнта буде набагато більшим, ніж у вдихуваного медикаменту згідно із даним винаходом. Коли ексципієнтом є лактоза, вона звичайно присутня у вигляді здрібненої лактози, у якій не більше 85% частинок лактози мають MMD порядку 60-90 мкм і не менше 15% частинок мають MMD менше 15 мкм.

Внутрішньонозальні спреї можуть складатися в рецептурі з водними або неводними носіями з додаванням агентів, таких як загущувачі, буферні солі, або кислота, або луг для доведення рН, агенти регулювання ізотонічності або анти-оксиданти.

Розчини для інгаляції за допомогою розпилення можуть складатися з водним носієм з додаванням агентів, таких як кислота або луг, буферні солі, агенти регулювання ізотонічності або антимікробні агенти. Вони можуть стерилізуватися за допомогою фільтрування або нагрівання в автоклаві, або бути представлені у вигляді нестерильних продуктів.

Для всіх способів використання описаних тут для сполук формули (I), режим денного або добового перорального дозування складає переважно приблизно від 0,05 до приблизно 80 мг/кг загальної ваги тіла, переважно приблизно 0,1 - 30 мг/кг, більш переважно приблизно від 0,5 до 15 мг/кг, що вводяться у вигляді однієї або більше доз у день. Режим денного або добового парентерального дозування складає переважно приблизно від 0,1 до приблизно 80 мг/кг загальної ваги тіла, переважно приблизно 0,2 до 30 мг/кг, і більш переважно приблизно від 0,5 до 15 мг/кг, що вводяться у ви-

гляді однієї або більше доз у день. Режим денного топічного дозування складає переважно від 0,01 мг до 150 мг, що вводяться щодня від одного до чотирьох разів на день. Щоденний режим інгаляційного дозування переважно складає приблизно від 0,05 мікрограм/кг до приблизно 1 мг/кг у день, більш переважно приблизно від 0,2 мікрограм/кг до 20 мікрограм/кг, що вводяться у вигляді однієї або більше доз у день. Фахівець у даній галузі техніки ймовірно також розуміє, що оптимальна кількість і проміжки між окремими дозуваннями сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі буде визначатися в залежності від характеру і ступеня захворювання, що піддається лікуванню, форми, способу і ділянки введення, і індивідуальних особливостей конкретного пацієнта, що піддається лікуванню, і що такі оптимуми можуть бути визначені за допомогою загальноприйнятих прийомів. Фахівцеві очевидно також зрозуміло, що оптимальний курс лікування, тобто число доз сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, що даються в день протягом визначеного числа днів, може бути оцінений фахівцями з використанням загальноприйнятого ходу випробувань по визначенню лікування.

Нові сполуки формули (I) можуть використовуватися в зв'язку з ветеринарним лікуванням ссавців, відмінних від людей, що потребують інгібування CSBP/p38 або в інгібування продукування цитокіну. Зокрема, опосередковувані CSBP/p38 захворювання для терапевтичного або профілактичного лікування тварин включають такі хворобливі стани, захворювання, відзначені тут у розділі Способи Лікування, і особливо вірусні інфекції. Приклади таких вірусів включають, але не обмежуються ними, лентивірусні інфекції, такі як вірус інфекційної анемії коней, козячий артритний вірус, visna вірус, або maedi вірус або ретровірусні інфекції, такі як, але не обмежені ними, котячий вірус імунодефіциту (FIV), бичачий вірус імунодефіциту або собачий вірус імунодефіциту або інші ретровірусні інфекції.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування звичайної застуди або респіраторної вірусної інфекції, викликуваної риновірусом людини (HRV), іншими ентеровірусами, коронавірусом, вірусом грипу, вірусом парагрипу, респіраторним синцитіальним вірусом або аденовірусом, у людей, що потребують цього, котрий включає введення зазначеній людині ефективної кількості інгібітору CBSP/p38.

Ще один аспект даного винаходу складає спосіб лікування, включаючи і профілактику, викликуваної грипом пневмонії в людини, що потребує лікування, що включає введення зазначеній людині ефективної кількості інгібітору CBSP/p38.

Даний винахід відноситься також до застосування інгібітору CSBP/p38 кінази для лікування, включаючи профілактику, запалення, асоційованого з вірусною інфекцією риновірусом людини (HRV), іншими ентеровірусами, коронавірусом, вірусом грипу, вірусом парагрипу, респіраторним синцитіальним вірусом або аденовірусом.

Зокрема, даний винахід спрямований на лікування вірусних інфекцій у людини, що викликають-

ся риновірусом людини (HRV), іншими ентеровірусами, коронавірусом, вірусом грипу, вірусом парогрипу, респіраторним синцитіальним вірусом або аденовірусом. Зокрема винахід спрямований на респіраторні вірусні інфекції, що загострюють астму (викликану такими інфекціями), хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, середній отит (запалення середнього вуха) і синусит. Хоча інгібування IL-8 або інших цитокінів може бути сприятливим при лікуванні риновірусних інфекцій можливо відомо, використання інгібітору р38 кінази для лікування HRV або інших респіраторних вірусних інфекцій, що викликають звичайну застуду, вважається новим.

Слід зазначити, що піддавана тут лікуванню респіраторна вірусна інфекція можливо також асоціюється з вторинною бактеріальною інфекцією, такою як середній отит, синусит або пневмонія.

Для використання в даному винаході лікування може включати профілактику для використання в лікуванні групи пацієнтів чутливих або сприйнятливих до таких інфекцій. Воно може також включати зниження симптомів, пом'якшення симптомів, зниження їх тяжкості, зменшення випадків захворювання або будь-які інші зміни стану пацієнта, що поліпшують терапевтичний результат.

Варто відмітити, що лікування відповідно до винаходу не спрямоване на усунення або лікування від самого вірусу, а спрямоване на лікування респіраторної вірусної інфекції, що загострює інші хвороби або симптоми хвороби, такої як астма (викликувана такими інфекціями), хронічний бронхіт, хронічна обструктивна хвороба легень, середній отит і синусит.

Варто розуміти, що на додаток до інгредієнтів, конкретно зазначених вище, композиції даного винаходу можуть включати у свій склад інші агенти, загальноприйняті в даній галузі, що мають відношення до типу композиції, про яку йде мова, наприклад, композиції для перорального введення можуть включати смакові або ароматизуючі агенти, або композиції для інгаляції можуть включати носії, такі як лактоза.

Сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть використовуватися в сполученні з іншими, або включати один або більше інших терапевтичних агентів, наприклад, обраних із протизапальних агентів, антихолінергічних агентів (зокрема, антагоністів M_1 , M_2 , M_1/M_2 або M_3 рецепторів), агоністів β_2 -адренорецептору, антиінфекційних агентів (наприклад, антибіотиків, антивірусних агентів) або антигістамінів. Винахід у такий спосіб надає в додатковому аспекті комбінаційний агент, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з одним або більше інших терапевтично активних агентів, наприклад, обраних із протизапального агента (наприклад, кортикостероїду або NSAID), антихолінергічного агента, агоністу β_2 -адренорецептору, антиінфекційного агента (наприклад, антибіотику, антивірусного агента) або антигістаміну. Один аспект даного винаходу складають комбінаційні засоби, що включають сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіо-

логічно функціональне похідне разом з кортикостероїдом, і/або антихолінергічним агентом, і/або PDE-4 інгібітором. Кращими комбінаціями є засоби, що включають один або два інших терапевтичних агенти.

Фахівцям у даній галузі очевидно ясно, що, коли це підходить, інший терапевтичний інгредієнт(и) може використовуватися у формі солей, (наприклад, солей лужних металів або амінів, або у формі кислот-адитивних солей), або проліків, або у вигляді складних ефірів (наприклад, нижчих алкілових ефірів), або у вигляді сольватів (наприклад, гідратів) для оптимізації активності і/або стабільності, і/або фізичних характеристик (наприклад, розчинності) терапевтичного інгредієнта. Очевидно ясно також, що, коли це відповідає, терапевтичні інгредієнти можуть використовуватися в оптично чистій формі.

Одна з придатних комбінацій даного винаходу включає сполуку винаходу разом з агоністом β_2 -адренорецептору.

Приклади агоністів β_2 -адренорецептору включають салметерол (який може бути рацематом або індивідуальним енантіомером, таким як R-енантіомер), салбутамол, формотерол, салмефамол, фенотерол або тербуталін і їх солі, наприклад, ксинафоатна сіль салметеролу, сульфатна сіль або вільна основа салбутамолу, або фумаратна сіль формотеролу. Переважні довгодіючі агоністи β_2 -адренорецептору, що особливо мають терапевтичний ефект протягом 24-годинного періоду, такі як салметерол або формотерол.

Придатні довгодіючі агоністи β_2 -адренорецептору включають агоністи, описані в WO02/66422A, WO02/270490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 і WO03/042160, зміст яких включається в опис у вигляді посилання на них.

Придатними довгодіючими агоністами β_2 -адренорецептору є:

3-(4-{{[6-{{(2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил}аміно}гексил]окси}бутил)бензолсульфонамід;

3-(3-{{[7-{{(2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил}аміно}гептил]окси}пропіл)бензолсульфонамід;

4-{{(1R)-2-{{[6-{{(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил}аміно]-1-гідроксиетил}-2-(гідроксиметил)фенол};

4-{{(1R)-2-{{[6-{{(4-[3-(циклопентилсульфоніл)феніл]бутоксигексил}аміно]-1-гідроксиетил}-2-(гідроксиметил)фенол];

N-[2-гідроксил-5-{{(1R)-1-гідрокси-2-[[2-4-{{(2R)-2-гідрокси-2-феніле-

тил]аміно}феніл]етил]аміно}етил]феніл]форамід, і

N-2-{{[4-(3-феніл-4-метоксифеніл)амінофеніл]етил}-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2(1H)-хінолінон-5-іл)етиламін.

Придатні протизапальні агенти включають кортикостероїди. Придатними кортикостероїдами, що можуть використовуватися в сполученні зі сполуками винаходу, є пероральні і вдихувані кортикостероїди і їх проліки, що мають протизапальну активність. Приклади їх включають метил преднізолон, преднізолон, дексаметазон, флутиказон пропіонат, S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, S-(2-оксо-тетрагідро-фуран-3S-іл)ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілокси-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-17 α -(1-метилциклопропілкарбоніл)окси-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, ціанометил-овий ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -(2,2,3,3-тетраметилциклопропілкарбоніл)окси-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, біклометазонові ефіри (такі як 17-пропіонатний ефір або 17,21-дипропіонатний ефір), будесонід, флунісолід, мометазоновий ефір (такий як фуоатний ефір), триамцинолон ацетонід, рофлепонід, циклесонід, (16 α ,17-[(R)-циклогексилметилен]біс(окси)]-11 β ,21-дигідрокси-прегна-1,4-дієн-3,20-діон), бутиксокорт пропіонат, RPR-106541, і ST-126. Переважні кортикостероїди включають флутиказонпропіонат, S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-17 α -[(4-метил-1,3-тіазол-5-карбоніл)окси]-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти і S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти, більш переважно S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти.

Нестероїдні сполуки, що мають агонізм глюкокортикоїдів, що можуть володіти селективністю у відношенні трансрепресії над трансактивацією і які можуть бути корисними в комбінаційній терапії, включають сполуки, охоплювані наступними патентами: WO03/082827, WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009016, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277.

Придатні протизапальні агенти включають нестероїдні протизапальні ліки (NSAID's).

Придатні NSAID's включають натрійкромоглікат, недокромілнатрій, інгібітори фосфодіестерази (PDE) (наприклад, теофілін, інгібітори PDE4 або змішані PDE3/PDE4)інгібітори), антагоністи лейкотрієну, інгібітори синтезу лейкотрієну (наприклад, монтелукаст), iNOS інгібітори, інгібітори триптази і еластази, антагоністи бета-2-інтегрину й агоністи або антагоністи аденозинового рецептору (наприклад, агоністи аденозину 2a), антагоністи цитокіну (наприклад, антагоністи хемокіну, такі як CCR3 антагоніст) або інгібітори синтезу цитокіну, або

інгібітори 5-ліпоксигенази. Придатні інші агоністи β_2 -адренорецептору включають салметерол (наприклад, як ксинофоат), салбутамол (наприклад, як сульфат або вільна основа), формотерол (наприклад, як фумарат), фенотерол або тербуталін і їх солі. iNOS (інгібітор індукованої синтази окису азоту) переважно призначений для перорального введення. Придатні інгібітори iNOS включають інгібітори, розкриті в WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 і WO99/62875. Придатні інгібітори CCR3 включають ті, що розкрито в WO02/26722.

Ще одним втіленням винаходу є застосування сполуки формули (I) або (Ia) у сполученні з інгібітором фосфодіестерази 4 (PDE4) або змішаним інгібітором PDE3/PDE4. PDE4-специфічним інгібітором корисним у даному аспекті винаходу може бути будь-яка сполука, про яку відомо, що вона інгібує PDE4 фермент, або у відношенні якої виявлено, що вона діє як PDE4 інгібітор, і є тільки PDE4 інгібітором, крім сполук, що інгібують інші члени сімейства PDE, також як і PDE4. Звичайно переважно використовувати PDE4 інгібітор, що має коефіцієнт IC₅₀ близько 0,1 або вище, що стосується IC₅₀ для каталітичної форми PDE4, що зв'язує роліпрам з високою спорідненістю, поділеної на IC₅₀ для форми, що зв'язує роліпрам з низькою спорідненістю. Для цілей даного розкриття cAMP каталітична ділянка або сайт, що зв'язує R і S роліпрам з низькою спорідненістю, називається єднальний сайт "низької спорідненості" (LPDE 4), а інша форма даного каталітичного сайту, що зв'язує роліпрам з високою спорідненістю, називається єднальний сайт "високої спорідненості" (HPDE 4). Даний термін "HPDE4" не слід плутати з терміном "hPDE4", що використовується для найменування PDE4 людини.

Спосіб визначення коефіцієнтів IC₅₀ представлений у патенті США 5998428, зміст якого цілком включається в опис у вигляді посилання на нього, начебто воно розкрито в описі. Дивися також заявку РСТ WO00/51599 у відношенні ще одного опису названого аналізу. Відповідно до одного втілення інгібіторами PDE4 корисними в даному винаході є очевидно сполуки, що мають благодійний терапевтичний індекс, тобто сполуки, що переважно інгібують cAMP каталітичну активність, коли фермент знаходиться у формі, що зв'язує роліпрам з низькою спорідненістю, знижуючи тим самим побічні ефекти, що явно пов'язані з інгібуючою формою, що зв'язує роліпрам з високою спорідненістю. Говорячи іншими словами, це сполуки, що мають індекс IC₅₀ близько 0,1 або більше, що стосується IC₅₀ для каталітичної форми PDE4, що зв'язує роліпрам з високою спорідненістю, діленої на IC₅₀ для форми, що зв'язує роліпрам з низькою спорідненістю.

Додатковим удосконаленням даного стандарту є удосконалення, у якому інгібітор PDE4 має індекс IC₅₀ близько 0,1 або вище; зазначений індекс представляє співвідношення величини IC₅₀ у відношенні конкурування зі зв'язуванням 1 нМ [³H]R-роліпраму з формою PDE4, що зв'язує роліпрам з високою спорідненістю, щодо величини IC₅₀, що стосується інгібування PDE4 каталітичної активно-

сті форми, що зв'язує роліпрам з низькою спорідненістю з використанням 1 мкМ^[3H]-сАМР як субстрату.

Придатними PDE сполуками є цис-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-карбонова кислота, 2-карбометокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-диформетоксифеніл)циклогексан-1-он і цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-диформетоксифеніл)циклогексан-1-ол]; вони є прикладами сполук, які зв'язуються переважно із сайтом зв'язування з низькою спорідненістю, і які мають коефіцієнт IC₅₀ 0,1 або вище.

Інші сполуки, які представляють інтерес, включають сполуки, представлені в патенті США 5552438, виданому 3 вересня 1996 р.; зміст даного патенту і сполуки, що у ньому описані, цілком включаються в опис шляхом посилання на них. Сполукою, що представляє особливий інтерес, що розкрита в патенті США 5552438, є цис-4-ціано-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонова кислота (відома також як циломаласт) і її солі, складні ефіри, проліки або фізичні форми; AWD-12-281 від Elbion (Hogen, N. et al. 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 вересня, Единбург) 1998, Abst. P.98; CAS посилальний № 247584020-9); похідне 9-бензиладеніну, називане NCS-613 (INSERM); D-4418 від Chiroscience and Schering-Plough; PDE4 інгібітор бензодіазепіну, називаний CI-1018 (PD-168787) і приписуваний фірмі Пфайзер; похідне бензодіоксола, описане Куоуа Накко у WO99/16766; K-34 від Куоуа Накко; V-11294A від Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 вересня, Женева) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); рофлуміласт (CAS посилальний № 162401-32-3) і фталазінон (WO99/47505, зміст якої включається сюди у вигляді посилання на неї) від Вук-Гулден; Пумафентрин (-)-p-[(4αR*,10b*)-9-етокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[с][1,6]нафтиридин-6-іл]-N,N-диізопропілбензамід, що є змішаним PDE3/PDE4 інгібітором, що отриманий і опублікований Вук-Гулден, у даний час Altana; арофілін розробка Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 від Vernalis; або T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), і T2585. Інші можливі PDE-4 і змішані PDE3/PDE4 інгібітори включають інгібітори, перераховані в WO01/13953, зміст якої включається сюди у вигляді посилання на неї.

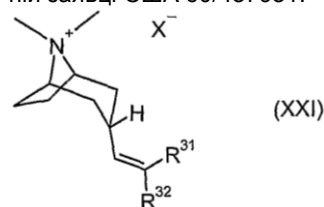
Придатними антихолінергічними агентами є сполуки, що діють як антагоністи при мускариновому рецепторі, зокрема сполуки, що є антагоністами M₁ і M₂ рецепторів. Приклади сполук включають алкалоїди рослин беладони, проілюстровані аналогами атропіну, скополаміну, гоматропіну, гіосциаміну; дані сполуки, що вводяться звичайно у вигляді солі, є третинними амінами. Дані ліки, особливо сольові форми, легко доступні з ряду промислових або комерційних джерел, або можуть бути отримані по літературним даним, а саме:

Атропін - CAS-51-55-8 або CAS-51-48-1 (безводна форма), атропінсульфат - CAS-5908-99-6; атропіноксид - CAS-4438-22-6 або його HCl сіль -

CAS-4574-60-1 і метилатропіннітрат - CAS-52-88-0; Гоматропін - CAS-87-00-3, гідробромідна сіль - CAS-51-56-9, метилбромідна сіль - CAS-80-49-9; Гіосциамін (d,l)-CAS-101-31-5, гідробромідна сіль - CAS-306-03-6 і сульфатна сіль - CAS-6835-16-1; і Скополамін - CAS-51-34-3, гідробромідна сіль - CAS-6533-68-2, метилбромідна сіль - CAS-155-41-9.

Придатні антихолінергічні агенти для використання у винаході включають, але не обмежуються ними, іпратропій (наприклад, у вигляді броміду), продаваний за назвою Атровент, окситропій (наприклад, у вигляді броміду) і тіотропій (наприклад, у вигляді броміду) (CAS-139404-48-1). Представляючим інтерес є також: метантелін (CAS-53-46-3), пропантелінбромід (CAS-50-34-9), анізотропінметилбромід або Валпін 50 (CAS-80-50-2), клідинілбромід (Кварцан, CAS-3485-62-9), копірролат (Робінул), ізопропамідіодид (CAS-71-81-8), мепензолатбромід (патент США 2918408), тридигексетилхлорид (Патилон, CAS-4310-35-4), і гексоциклійметилсульфат (Трал, CAS-115-63-9). Дивися також циклопентолатгідрохлорид (CAS-5870-29-1), тропікамід (CAS-1508-75-4), тригексифеніділгідрохлорид (CAS-144-11-6), пірензепін (CAS-29868-97-1), телензепін (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, або метоктрамін, і сполуки, описані в WO01/04118, зміст якої включається сюди у вигляді посилання на неї.

Інші придатні антихолінергічні агенти включають сполуки формули (XXI), що описані в патентній заявці США 60/487981:



в якій переважною орієнтацією алкільного ланцюга, приєднаного до тропанового кільця, є ендо; R³¹ і R³² незалежно обрані з групи, що складається з нижчих алкільних груп із прямим або розгалуженим ланцюгом, що мають переважно від 1 до 6 атомів вуглецю, циклоалкільних груп, що мають від 5 до 6 атомів вуглецю, циклоалкіл-алкілу, що має 6-10 атомів вуглецю, 2-тієнілу, 2-піриділу, фенілу, фенілу заміщеного алкільною групою, що має не більше 4 атомів вуглецю, і фенілу, заміщеного алкокси групою, що має не більше 4 атомів вуглецю;

X⁻ представляє аніон, зв'язаний з позитивним зарядом N атома.

X⁻ включає, але не обмежується ними, хлорид, бромід, йодид, сульфат, бензолсульфонат і толуолсульфонат.

Дані сполуки включають відповідним чином наступні приклади:

(3-ендо)-3-(2,2-ди-2-тієнілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октанбромід;

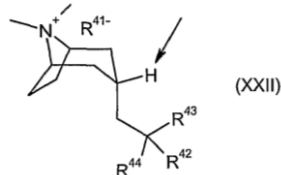
(3-ендо)-3-(2,2-дифенілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октанбромід;

(3-ендо)-3-(2,2-дифенілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октан-4-метилбензолсульфонат;

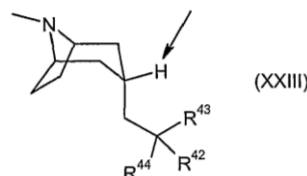
(3-ендо)-8,8-диметил-3-[2-феніл-2-(2-тієніл)етеніл]-8-азоніабіцикло[3,2,1]октанбромід; і/або

(3-ендо)-8,8-диметил-3-[2-феніл-2-(2-піридиніл)етеніл]-8-азоніабіцикло[3,2,1]октанбромід.

Додаткові придатні антихолінергічні агенти включають сполуки формули (XXII) або (XXIII), що описані в патентній заявці США 60/511009:



(XXII)



(XXIII)

в яких:

зазначений Н атом знаходиться в екзо положенні;

R^{41} представляє аніон, зв'язаний з позитивним зарядом N атома, групою R^{41} можуть бути, але не обмежуються ними, хлорид, бромід, йодид, сульфат, бензолсульфонат і толуолсульфонат;

R^{42} і R^{43} незалежно обрані з групи, що складається з нижчих алкільних груп із прямим або розгалуженим ланцюгом (що мають переважно від 1 до 6 атомів вуглецю), циклоалкільних груп (що мають від 5 до 6 атомів вуглецю), циклоалкіл-алкілу (що має 6-10 атомів вуглецю), гетероциклоалкілу (що має 5-6 атомів вуглецю і N або O у якості гетероатомів, гетероциклоалкіл-алкілу (що має 6-10 атомів вуглецю) і N або O у якості гетероатому, арилу, необов'язково заміщеного арилу, гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

R^{44} обраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);

R^{45} обраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу;

R^{46} обраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу;

R^{47} і R^{48} незалежно обрані з групи, що складається з H, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₃-

C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₁₂)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл(C₃-C₇)гетероциклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-арилу і (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу.

Характерними представниками прикладів є:

(Ендо)-3-(2-метокси-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3,2,1]октанйодид;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіонітрил;

(Ендо)-8-метил-3-(2,2,2-трифеніл-етил)-8-аза-біцикло[3,2,1]октан;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіонамід;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіонова кислота;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанбромід;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропан-1-ол;

N-бензил-3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіонамід;

(Ендо)-3-(2-карбамоїл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид;

1-бензил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина;

1-етил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]-сечовина;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]-ацетамід;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]-бензамід;

3-((Ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-ди-тіофен-2-іл-пропіонітрил;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]бензолсульфонамід;

[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]сечовина;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2,2-дифеніл-пропіл]метансульфонамід; і/або

(Ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[1-фенілметаноїл]аміно]пропіл}-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанбромід.

Переважні сполуки корисні в даному винаході включають:

(Ендо)-3-(2-метокси-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанбромід;

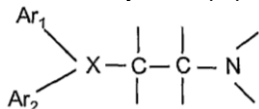
(Ендо)-3-(2-карбамоїл-2,2-дифеніл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид;

(Ендо)-3-(2-ціано-2,2-ди-тіофен-2-іл-етил)-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанйодид; і/або

(Ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[1-фенілметаноїл]аміно]пропіл}-8,8-диметил-8-азоніа-біцикло[3,2,1]октанбромід.

Придатні антигістаміни (називані також антагоністами H₁-рецептору) включають будь-який

один або більше численних відомих антагоністів, які інгібують H_1 -рецептори і є безпечними для використання на людях. Усі є оборотними конкурентними інгібіторами взаємодії гістаміну з H_1 -рецепторами. Переважна більшість даних інгібіторів, головним чином антагоністів першого покоління, мають структуру ядра, що може бути представлена наступною формулою:



Дана узагальнена структура представляє три типи антигістамінів звичайно доступних: етаноламіни, етилендіаміни й алкіламіни. На додаток до названих інші антигістаміни першого покоління включають ті, котрі характеризуються як антигістаміни на основі піперазину і фентіазинів. Антагоністи другого покоління, що не є седативними, мають подібний взаємозв'язок структура-активність у тому, що вони зберігають етиленову групу ядра (алкіламіни) або імітуючу третинну амінову групу з піперазином або піперидином. Прикладами антагоністів є наступні:

Етаноламіни: малеат карбіноксаміну, фумарат клемастину, гідрохлорид дифенілгідраміну і диметгидринат.

Етилендіаміни: малеат піриламину, трипеленнамін HCl, і цитрат трипеленнаміну.

Алкіламіни: хлорфенірамін і його солі, такі як малеатна сіль і акривастин.

Піперазини: гідроксизин HCl, памоат гідроксизину, циклізин HCl, лактат циклізину, меклізин HCl, і цетіризин HCl.

Піперидини: Астемізол, левокабастин HCl, лоратадин або його дескарбоетокси аналог, і терфенадин і гідрохлорид фексофенадину або інша фармацевтично прийнятна сіль.

Гідрохлорид ацеластину є ще одним антагоністом H_1 рецептору, що може використовуватися з PDE4 інгібітором.

Комбінаційні препарати, про які говориться вище, можуть бути зручно представлені для використання у формі фармацевтичних рецептурних композицій, і, таким чином, фармацевтичні композиції, що включають сполучення або комбінацію, визначену вище, разом з фізіологічно прийнятним розріджувачем або носієм, представляють додатковий аспект винаходу.

Окремі сполуки таких комбінацій можуть вводитися або послідовно, або одночасно у вигляді окремих або комбінованих фармацевтичних рецептур. Відповідні дози відомих терапевтичних агентів очевидно легко можуть оцінюватися фахівцями в даній галузі.

Винахід тепер буде описано з посиланням на наступні біологічні приклади, що є лише ілюстративними і не повинні розглядатися як яке-небудь обмеження обсягу даного винаходу.

БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

Цитокін-інгібуючі ефекти сполук даного винаходу можуть визначатися за допомогою наступних аналізів *in vitro*:

Аналізи для Інтерлейкіну-1 (IL-1 β), Інтерлейкіну-8 (IL-8), і Фактору Некрозу Пухлини

(TNF α) добре відомі в даній галузі, і можуть бути знайдені в численних публікаціях і патентах. Характерні представники придатних аналізів для використання у винаході описані в патенті США 5593992 Адамса та ін., зміст якого включається цілком шляхом посилання на нього.

Зрозуміло, що відповідні аналізи можуть бути проведені тут багато разів з конкретними сполуками формули (I) і (Ia) та ін., описаними тут. Визначення активності, що повідомляється в даних аналізах, засновано на середньому значенні від даних величин.

Інтерлейкін - 1 (IL-1)

Моноцити периферичної крові людини ізолювалися й очищалися або від свіжих препаратів крові від добровільних донорів, або від лейкоцитарної плівки з донорського пункту відповідно до процедури Colotta et al., J Immunol, 132, 936 (1984), або іншій придатній процедурі, такої як позитивний відбір з використанням MACS CD14+кульки. Дані моноцити (1×10^6) поміщають на 24, 48, 96 або 384-лункові планшети в концентрації 1-2 мільйона/мл на лунку. Клітинам дають можливість злипання протягом 2 годин, після чого не прилипли клітини можуть бути вилучені обережним промиванням. До клітин потім додають випробувані сполуки за 1 годину до додавання ліпополісахариду (50-200 нг/мл), і культури інкубують при 37°C додатково протягом 24 годин. Наприкінці даного періоду супернатанти культури видаляють і висвітлюють від клітин і всякого дебрису. Рівні IL-1 β у вільному від клітин супернатанті потім визначають за допомогою фермент-зв'язаного імуноаналізу (ELISA) або іншої процедури на основі антитіл.

Аналіз TNF *in vivo*:

(1) Griswold et al., Drugs Under Exp. And Clinical Res., XIX(6), 243-248 (1993); або

(2) Boehm, et al., Journal of Medicinal Chemistry 39, 3929-3937 (1996), зміст якої цілком включається в опис шляхом посилання на неї.

LPS-індуковане продукування TNF α на мишах і щурах

Для того, щоб оцінити *in vivo* інгібування LPS-індукованого продукування TNF α на гризунах, і щурів і мишей ін'єкують LPS.

Спосіб на мишах

Самців мишей Balb/c від Charles River Laboratories попередньо обробляють (30 хвилин) сполукою або носієм. Через 30 хв. часу після попередньої обробки, мишам дають LPS (ліпополісахарид з *Escherichia coli* Serotype 055-B5, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) 25 мкг/миша в 25 мкл забуференого фосфатом сольового розчину (pH 7,0) інтраперитонально. Двома годинами пізніше мишей умертвляють CO $_2$ інгаляцією і збирають зразки гепаринізованої крові кровопусканням у пробірки для збору крові і зберігають на льоду. Зразки крові центрифугують, і збирають плазму і зберігають при -20°C до проведення аналізу на TNF α по методу ELISA.

Спосіб на щурах

Самців щурів Lewis від Charles River Laboratories попередньо обробляють з різними часовими періодами сполукою або носієм. Після

заданого часу попередньої обробки, щурам дають LPS (ліпополісахарид з *Escherichia coli* Serotype 055-B5, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) 3,0 мг/кг інтраперитонально. Щурів умертвляють CO₂ інгаляцією і збирають від кожного щура всю гепаринізовану кров за допомогою проколу в серце через 90 хвилин після ін'єкції LPS. Зразки крові центрифугують, і збирають плазму для аналізу на рівні TNF α по методу ELISA.

Спосіб ELISA

Рівні TNF α вимірялися з використанням сендвічу ELISA, Olivera et al., Circ. Shock, 37, 301-306, (1992), зміст якої цілком включається в опис шляхом посилання на неї, з використанням моноклонального антимішачого TNF α хом'яків (Genzyme, Boston MA) як антитіла захоплення і поліклонального антимішачого TNF α кроликів (Genzyme) як вторинні антитіла. Для виявлення додавалися сполучені з пероксидазою антикролячі антитіла кіз (Pierce, Rockford, IL), з наступним додаванням субстрату для пероксидази (1 мг/мл ортофенілендіаміну з 1% пероксиду сечовини). Рівні TNF α у зразках плазми від кожної тварини обчислювалися по стандартній кривій, генерованій з рекомбінантним мишачим TNF α (Genzyme).

LPS-стимульоване продукування цитокіну на цільній крові людини

Аналіз: виготовлювалися концентрації випробуваних сполук з 10 X концентраціями і LPS, отриманим з 1 мг/мл (кінцева конц. 50 нг/мл LPS) і додавалися в 50 мкл об'ємах в 1,5 мл трубки Еппендорфа. Гепаринізовану цільну людську кров одержували від здорових добровольців і розподіляли в трубки Еппендорфа або на багатолункові планшети, що містять сполуки і LPS у 0,2-0,4 мл об'ємах, і трубки інкубували при 37°C. У деяких дослідженнях сполуку інкубували з кров'ю протягом до 30 хв. перед додаванням LPS. Після 4-годинного інкубування трубки або планшети центрифугували для видалення клітин, і плазма відбиралася і заморожувалася при -80°C.

Вимірювання цитокіну: IL-бета і/або TNF α визначалися кількісно з використанням стандартизованого методу ELISA або схожої технології. Концентрації IL-1 бета або TNF α визначалися по стандартних кривих відповідного цитокіну, і величини IC₅₀ для випробуваної сполуки (концентрація, що інгібувала 50% LPS-стимулюючого продукування цитокіну) обчислювалися за допомогою аналізу лінійної регресії.

Результати

Сполуки вважалися активними в даному аналізі, якщо вони демонстрували IC₅₀ менше, ніж 10 мкм до приблизно IC₅₀ менше 0,0001 мкм.

У зазначеному вище аналізі випробувалися і були знайдені активними характерні сполуки формули (I) і (Ia), описані в прикладах 7(c), 8(c), 9, 10(e), 11, 13, 14, 17, 18, 23(c) і (e), 24, 26, 28, 29(c), 53, 58, 69-72, 74-76, 78, 91, 115, 118(c), 119, 121, 123, 124, 126, 127, 130, 131, 133, 136-140, 142, 144, 146, 163(a) і (c), 165-167, 169-176, 180-181, 184, 192, 205, 206, 211, 213-219 і 223, 224.

Сполуки Прикладів 66-68, 73, 117, 128-129, 141, 143, 161, 162, 163(b) і 226 продемонстрували IC₅₀ вище, ніж 1,0 мкм у даному аналізі. Приклад

111(c) після багаторазового проведення дав межу даних в інтервалі від IC₅₀ 0,040 мкм до IC₅₀ вище, ніж 0,1 мкм у даному аналізі. Хоча було знайдено, що дані сполуки інгібують більше, ніж 50% при 1 мкм TNF-альфа. Можна було б очікувати, що після повторного випробування з концентраціями, що збільшуються, вони досягнуть 50% інгібування.

Аналіз CSBP/p38 кінази

У даному аналізі вимірювався CSBP/p38-каталізоване перенесення ³²P від [a-³²P]ATP до треонінового залишку в пептиді (T669), що походить з рецептору епідермального фактора росту (EGFR), з наступною послідовністю: KRELVEPLTPSGEAPNQALLR (залишки 661-681). (Див., Gallagher et al., "Regulation of Stress Induced Cytokine Production by Pyridinyl Imidazoles: Inhibition of CSBP Kinase", BioOrganic & Medicinal Chemistry. 1997, 5, 49-64).

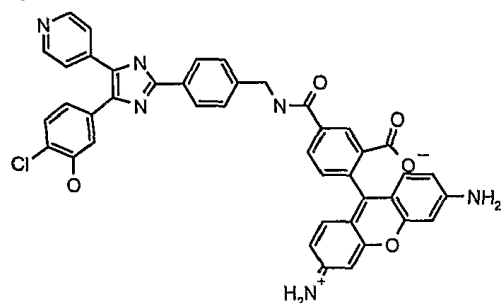
Реакції здійснювалися в кругло-донному 96-лунковому планшеті (від Corning) в 30 мл об'ємі. Реакційні суміші містили (кінцевої концентрації): 25 mM Hepes, pH 7,5; 8 mM MgCl₂; 0,17 mM ATP (Km_[ATP] p38 (див. Lee et al., Nature 300, n72 стор. 639-746 (Dec. 1994)); 2,5 мкCi [g-³²P]ATP; 0,2 mM ортованадату натрію; 1 mM DTT; 0,1% BSA; 10% гліцерин; 0,67 mM пептиду T669; і 2-4 nM експресованого дріжджами активованого й очищеного p38. Реакції ініціювалися додаванням [гамма-³²P]Mg/ATP, і суміші інкубувалися протягом 25 хв. при 37°C. Інгібітори (розчинені в ДМСО) інкубувалися з реакційною сумішшю на льоду протягом 30 хвилин перед додаванням ³²P-ATP. Кінцева концентрація ДМСО була 0,16%. Реакції припинялися додаванням 10 мкл 0,3 M фосфорної кислоти, і фосфорильований пептид виділявся з реакційної суміші уловлюванням його на р81 фосфоцелюлозних фільтрах. Фільтри промивалися 75 mM фосфорною кислотою, і з використанням бета-сцинтиляційного лічильника кількісно визначався введений ³²P. У даних умовах питома активність p38 була 400-450 пмол/пмол ферменту, а активність була лінійною протягом до 2 годин інкубації. Величини активності кінази одержували після вирахування величин, отриманих за відсутності субстрату, що складали 10-15% загальних величин.

Аналіз зв'язування кінази за допомогою флюоресцентної анізотропії -Стандартний об'єм

Кіназний фермент, флюоресцентний ліганд і випробувана сполука в перемінній концентрації інкубувалися разом для досягнення термодинамічної рівноваги в таких умовах, що під час відсутності випробуваної сполуки флюоресцентний ліганд складає значно (>50%) зв'язаного ферменту, і в присутності достатньої концентрації (>10×K_i) сильного інгібітору анізотропії незв'язаного флюоресцентного ліганду у відомій мері відрізняється від величини зв'язаного.

Концентрація кіназного ферменту повинна бути переважно $\geq 2 \times K_i$. Концентрація необхідного флюоресцентного ліганду залежить від використовуваного інструменту і флюоресцентних і фізико-хімічних властивостей. Використовувана концентрація повинна бути нижче, ніж концентрація кіназного ферменту, і переважно менше половини концентрації кіназного ферменту.

Флюоресцентним лігандом є наступна сполука:



яка виробляється з 5-[2-(4-амінометилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл]-2-хлорфенолу і родамінового зеленого.

Рекомбінантний людський р38α експресувався як GST-примішуваний білок. Для активації даного білка 3,5 мкМ неактивованого р38α інкубувався в 50 мМ Тріс-НCl pH 7,5, 0,1 мМ EGTA, 0,1% 2-

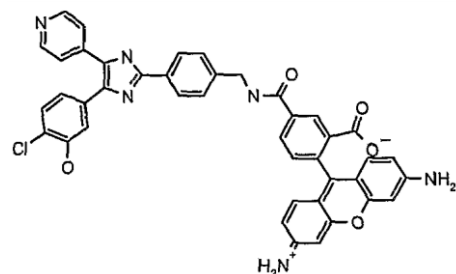
Визначення: K_i = константа дисоціації для зв'язування інгібітору
 K_f = константа дисоціації для зв'язування флюоресцентного ліганду

Аналіз зв'язування кінази за допомогою флюоресцентної анізотропії в низькому об'ємі

Кіназний фермент, флюоресцентний ліганд і випробувана сполука в перемінній концентрації інкубуються разом для досягнення термодинамічної рівноваги в таких умовах, що під час відсутності випробуваної сполуки флюоресцентний ліганд складає значно (>50%) зв'язаного ферменту, і в присутності достатньої концентрації (>10× K_i) сильного інгібітору анізотропія незв'язаного флюоресцентного ліганду у відомій мірі відрізняється від величини зв'язаного.

Концентрація кіназного ферменту повинна бути переважно 2× K_f . Концентрація необхідного флюоресцентного ліганду залежить від використовуваного інструменту і флюоресцентних і фізико-хімічних властивостей. Використовувана концентрація повинна бути нижче, ніж концентрація кіназного ферменту, і переважно менше половини концентрації кіназного ферменту.

Флюоресцентним лігандом є наступна сполука:



Визначення: K_i = константа дисоціації для зв'язування інгібітору
 K_f = константа дисоціації для зв'язування флюоресцентного ліганду

Відзначається, що для аналізу зв'язування кінази за допомогою флюоресцентної анізотропії показані два аналізи. Єдиним розходженням між двома аналізами є використовуваний об'єм і тип

меркаптоетанолі, 0,1 мМ ванадаті натрію, 10 мМ MgAc, 0,1 мМ ATP з 200 нМ MBP-MKK6 DD при 30 градусах протягом 30 хв. Після активації р38α повторно очищалася й активність оцінювалася з використанням стандартного аналізу зв'язування на фільтрі.

Протокол: Усі компоненти розчиняються в буфері, що має склад 62,5 мМ HEPES, pH 7,5, 1,25 мМ CHAPS, 1 мМ DTT, 12,5 мМ MgCl₂ з кінцевими концентраціями 12 нМ р38α і 5 нМ флюоресцентний ліганд. 30 мкл даної реакційної суміші додається в лунки, що містять 1 мкл різних концентрацій випробуваної сполуки (0,28 нМ - 16,6 мкМ кінцева) або ДМСО носія (3% кінцева) у NUNC 384 лунковому чорному мікротитрувальному планшеті і врівноважується протягом 30-60 хв. при кімнатній температурі. Флюоресцентна анізотропія зчитується на приладі Molecular Devices Acquest (порухшення 485 нм/емісія 535 нм).

яка виробляється з 5-[2-(4-амінометилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл]-2-хлорфенолу і родамінового зеленого.

Рекомбінантний людський р38α експресувався як GST-примішуваний білок. Для активації даного білка 3,5 мкМ неактивований р38α інкубувався в 50 мМ Тріс-НCl pH 7,5, 0,1 мМ EGTA, 0,1% 2-меркаптоетанолі, 0,1 мМ ванадаті натрію, 10 мМ MgAc, 0,1 мМ ATP з 200 нМ MBP-MKK6 DD при 30 градусах протягом 30 хв. Після активації р38α повторно очищалася й активність оцінювалася з використанням стандартного аналізу зв'язування на фільтрі.

Протокол: Усі компоненти розчиняються в буфері, що має склад 62,5 мМ HEPES, pH 7,5, 1,25 мМ CHAPS, 1 мМ DTT, 12,5 мМ MgCl₂ з кінцевими концентраціями 12 нМ р38α і 5 нМ флюоресцентний ліганд. 30 мкл даної реакційної суміші додається в лунки, що містять 0,1 мкл різних концентрацій випробуваної сполуки (0,02 нМ - 25 мкМ кінцева) або ДМСО носія (1,7% кінцева) у низькооб'ємній 384 лунковій чорній мікротитрувальній планшеті Грейнера і врівноважується протягом 30-60 хв. при кімнатній температурі. Флюоресцентна анізотропія зчитується на приладі Molecular Devices Acquest (збудження 485 нм/емісія 535 нм).

планшети. Продемонстровано, що між цими двома аналізами немає ніякої різниці в силі дії, і аналізи вважаються еквівалентними. Результати, описані

тут, могли бути отримані в будь-якому аналізі і не розрізняються між собою.

Результати

Сполуки вважаються активними в даному аналізі, якщо вони демонструють pIC_{50} вище, ніж 4,6 і до приблизно pIC_{50} 9,0.

У даному аналізі активними є характерні сполуки формули (I) і (Ia), описані в Прикладах 1(d), 1(g), 2(b), 3(b), 4(c), 5, 6(b), 7(c), 7(d), 8(c), 10(b), (c) і (e), 11-14, 15(a), (b) і (c), 16-18, 19(b), 20, 21(a) і (b), 22, 23(c), (d) і (e), 24-26, 27(b), 28, 29(c), 30(c), 31(b), 32, 33(b), 34(d), 35-37, 38(b), 39-55, 57-60, 62-83, 85, 86(c), 87(b), 88(c), 89-95, 96(b), 117, 118(c), 119-140, 142-148, 149(a) і (c), 150-152, 154, 155, 156(a), (b) і (c), 157-159, 161, 163(a), (b) і (c), 164-226.

Сполуки Прикладів 19(a), 97, 98, 100-103, 104(c), 105-108, 110, 153, 160 продемонстрували pIC_{50} явно менше, ніж 4,8, у даному аналізі.

Сполука Прикладу 84 після багаторазових прогонів надали широкий інтервал даних, від 5,3 до менше, ніж 5,75 pIC_{50} у даному аналізі. Сполуки Прикладів 99, 141 і 162 у даному аналізі після багаторазових прогонів надали широкий інтервал даних, від 5,9 до менше, ніж 4,8 pIC_{50} .

TR-FRET АНАЛІЗ

Стандартний аналіз з кіназою методом резонансного переносу енергії флюоресценції з роздільною здатністю у часі

Рекомбінантний людський $p38\alpha$ експресувався як His-примішуваний білок. Для активації даного білка 3,5 мкМ неактивований $p38\alpha$ інкубувався в 200мМ HEPES pH 7,4, 625 мМ NaCl, 1 мМ DTT з 27 нМ активного MKK6 (Upstate), 1 мМ ATP і 10 мМ $MgCl_2$. Активність MKK6-активованого $p38\alpha$ оцінювалася з використанням (TR-FRET) аналізу з кіназою методом резонансного переносу енергії флюоресценції з роздільною здатністю у часі.

Біотинильований-GST-ATF2 (залишки 19-96, 400 нМ кінцева), ATP (125мМ кінцева) і $MgCl_2$ (5 мМ кінц.) у буфері для аналізу (40 мМ HEPES pH 7,4, 1 мМ DTT) додавалися в лунки, що містять 1 мкл різних концентрацій сполуки або ДМСО носій (3% кінц.) в NUNC 384 лунковій чорній планшеті. Реакція ініціювалася додаванням MKK6-активованого $p38$ (100пМ кінц.), даючи загальний об'єм 30 мкл. Реакційна суміш інкубувалася протягом 120 хвилин при кімнатній температурі, потім припинялася додаванням 15 мкл 100 мМ EDTA pH 7,4. Додавався детекційний реагент (15 мкл) у буфері (100 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 0,1% вага/об'єм BSA, 1 мМ DTT), що містить антифосфотреонін-ATF2-71 поліклональні антитіла (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, USA), мічені W-1024 хелатом європію (Wallac OY, Turku, Фінляндія) і APC-мічений стрептавідин (Prozyme, San Leandro, Каліфорнія, США), і реакційна суміш додатково інкубувалася протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Ступінь фосфорилування GST-ATF2 вимірювалася з використанням пластинчастого пристрою, що зчитує, Packard Discovery (Perkin-Elmer Life Sciences, Pangbourne, UK) у вигляді відношення специфічного сигналу передачі 665 нм енергії до сигналу посилюального європію 620 нм.

Аналіз з кіназою у малому об'ємі методом резонансного переносу енергії флюоресценції з роздільною здатністю у часі

Рекомбінантний людський $p38\alpha$ експресувався як His-примішуваний білок. Для активації даного білка 3 мкМ неактивований $p38\alpha$ інкубувався в 200мМ HEPES pH 7,4, 625 мМ NaCl, 1 мМ DTT з 27 нМ активного MKK6 (Upstate), 1 мМ ATP і 10 мМ $MgCl_2$. Активність MKK6-активованого $p38\alpha$ оцінювалася з використанням (TR-FRET) аналізу методом резонансного переносу енергії флюоресценції з роздільною здатністю у часі.

Біотинильований-GST-ATF2 (залишки 19-96, 400 нМ кінцева), ATP (125 мкМ кінцева) і $MgCl_2$ (5 мМ кінц.) у буфері для аналізу (40 мМ HEPES pH 7,4, 1 мМ DTT) додавалися в лунки, що містять 0,1 мкл різних концентрацій сполуки або ДМСО носій (1,7% кінц.) у низько-об'ємній 384 лунковій чорній планшеті Грейнера. Реакція ініціювалася додаванням MKK6-активованого $p38$ (100пМ кінц.), даючи загальний об'єм 6 мкл. Реакційна суміш інкубувалася протягом 120 хвилин при кімнатній температурі, потім припинялася додаванням 3 мкл детекційного реагенту в буфері (100 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 0,1% вага/об'єм BSA, 1 мМ DTT 100 мМ EDTA), що містить антифосфотреонін-ATF2-71 поліклональні антитіла (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, USA), мічені W-1024 хелатом європію (Wallac OY, Turku, Фінляндія) і APC-мічений стрептавідин (Prozyme, San Leandro, Каліфорнія, США). Реакційна суміш додатково інкубувалася протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Ступінь фосфорилування GST-ATF2 вимірювалася з використанням пластинчастого пристрою, що зчитує, BMG Rubystar (BMG, UK) у вигляді відношення специфічного сигналу передачі 665 нм енергії до сигналу посилюального європію 620 нм.

Відзначається, що для аналізу з кіназою методом резонансного переносу енергії флюоресценції з роздільною здатністю у часі вище показані два аналізи. Єдиним розходженням між даними двома аналізами є використовуваний об'єм і тип пластини. Продемонстровано, що між цими двома аналізами немає ніякої різниці в силі дії, і аналізи вважаються еквівалентними. Результати, описані тут, могли бути отримані в будь-якому аналізі і не розрізняються між собою.

Результати

Сполуки вважаються активними в даному аналізі, якщо вони демонструють pIC_{50} вище, ніж 4,6 і до приблизно pIC_{50} вище, ніж 10,0.

В описаному вище аналізі випробовувалися і були знайдені активними характерні сполуки формули (I) і (Ia), описані в Прикладах 1(d), 5, 7(c), 8(c), 9, 11, 13, 15(c), 16, 17, 19(b), 20, 21(a), 21(b), 22, 24, 26, 29(c), 30(c), 31(b), 32, 33(b), 34(d), 35-37, 38(b), 39-55, 58, 59, 62-85, 86(c), 87(b), 88(c), 89-95, 96(b), 98-101, 103, 106, 111(c), 112-116, 119-140, 142-147, 149(a), 149(c), 150-152, 156(a), (b) і (c), 157-226, 227(b), 228(b), 229, 230(b).

Сполуки 18 і 1(g) після багаторазових прогонів у даному аналізі показали широкий спектр даних в інтервалі від 8,1 до менше 4,8 pIC_{50} . Сполуки Прикладів 117, 108, 106, 104(c), 102, 97 у даному ана-

лізі представили широкий ряд даних в інтервалі від 6,8 до менше 5,8 pIC_{50} . Сполуки Прикладів 105, 107 і 110 у даному аналізі продемонстрували $pIC_{50} < 5,8$. Сполука Прикладу 27(b) у даному аналізі продемонструвала $pIC_{50} < 4,8$.

Для обговорюваних тут цілей для HTRF аналізу й аналізу зв'язування кінази за допомогою флюоресцентної анізотропії:

pIC_{50}	IC_{50} (nM)	IC_{50} (мкМ)
4,00	100000,0	100
5,00	10000,0	10
6,00	1000,0	1
7,00	100,0	0,1
8,00	10,0	0,01
9,00	1,0	0,001
10,00	0,1	0,0001

TNF-стимульоване продукування IL-8 з нейтрофілів людини

Дія випробуваних сполук на TNF-стимульоване продукування IL-8 нейтрофілами людини вимірюється таким чином. Нейтрофіли виготовляють з крові, отриманої від добровільних донорів з використанням стандартних способів. Кров збирають у гепаринізованих шприцах і нашаровують на гістопак (histopaque) (30 мл/20 мл). Після центрифугування гранула червоних кров'яних клітин повторно суспендується в PBS і очищується декстрановим градієнтом. Червоні кров'яні клітини лізують водою протягом 40 сек., гранулювати, що залишилися, збирають центрифугуванням і повторно суспендують при $1,5 \times 10^6$ клітин/мл. Клітини додають (0,5-1 мл) у 48-лункові планшети, які вже містять сполуки в 1000X кінцевій концентрації в чистому ДМСО або 10% ДМСО в RPMI1640 з 10% FBS. Як стимул використовується TNF (кінцева концентрація 100 нг/мл). Клітини інкубуються протягом приблизно 20 годин при 37°C, 5% CO₂. Рівні IL-8 у вільному від клітин супернатанті визначають за допомогою сендвіч ELISA, і обчислюють інгібування щодо контролю з DMPO, але без сполуки.

Результати

Сполуки вважалися активними в даному аналізі, якщо вони демонстрували IC_{50} менше, ніж 10 мкМ і до приблизно IC_{50} менше, ніж 0,0001 мкМ, і здійснювався скринінговий відбір при концентраціях аж до 100 нМ.

У зазначеному вище аналізі випробувалися і були знайдені активними характерні сполуки формули (I) і (Ia), описані в Прикладах 2(b), 3(b), 7(c) і (d), 8(c), 9, 11-14, 15(c), 16-18, 19(b), 20, 21(b), 22, 23(c) і (e), 24, 26, 27(b), 28, 29(c), 30(c), 31(b), 32, 33(b), 34(d), 35-37, 38(b), 39-48, 51-55, 58, 63-64, 70, 74-83, 85, 86(c), 87(b), 88(c), 89, 91-95, 111(c), 114, 117, 120-122, 124, 127, 130, 148, 151, 177-180, 182-189, 194, 196, 198, 200-201, 203-204, 227(b) і 230(a).

Сполуки Прикладів 4(c), 5, 6(b), 15(b), 23(d), 49-50, 62, 65, 84, 90, 96(b), 98-101, 103, 104(c), 105-110, 113, 116, 125, 146, 149(c), 152-155, 156(a), 156(b), 156(c), 159, 160, 197, 228(b), 229 і 230(b) продемонстрували в даному аналізі IC_{50} вище, ніж 0,1 мкМ. Останні сполуки були піддані скринінгу

при верхній концентрації, що відрізняється, ніж зазначена вище група. Хоча не було знайдено, що дані сполуки інгібують продукування IL-8 вище, ніж 50% при концентрації 100 нМ, слід було очікувати, що після повторного випробування з концентраціями, що збільшуються, вони досягнуть 50% інгібування.

Сполуки Прикладів 71 і 72 продемонстрували IC_{50} вище, ніж 0,001 мкМ у даному аналізі. Останні сполуки були піддані скринінгу при верхній концентрації, що відрізняється, ніж зазначена вище група.

Сполуки Прикладів 1(g), 15(a), 19(a) після багаторазових прогонів даного аналізу дали широкий ряд даних в інтервалі від IC_{50} 0,04 мкМ до IC_{50} вище, ніж 0,1 мкМ. Сполука Прикладу 115 у даному аналізі дала широкий ряд даних, в інтервалі від IC_{50} менше 0,001 мкМ до більше, ніж 0,1 мкМ. Хоча не було знайдено, що дані сполуки інгібують продукування IL-8 вище, ніж 50% при концентрації 100 нМ, слід було очікувати, що після повторного випробування з концентраціями, що збільшуються, вони досягнуть 50% інгібування.

Щуряча модель LPS нейтрофілії

Дія сполук на прилив нейтрофілів у легені на LPS-провокованих щурах оцінювалася в такий спосіб. Випробувана сполука суспендується в одному з наступних розчинів: 0,5% твін 80/PBS, 0,5% твін 80/сольовий розчин, 10% EtOH/сольовий розчин (із рН, доведеним або не доведеним до 2,0 або 8,0 за допомогою HCl), Сольовий або фізіологічний розчин @ рН 2,0, 6,5 або 8,0, 0,5% Трагакант, 1% ДМСО/20% Енкапсин/сольовий розчин, або підкислений 5% Трагакант. Процесові суспендування може сприяти використання скляного гомогенізатору. Для інтратрахеального введення тварин анестезують інгаляцією ізофлурану і поміщенням у лежаче на спині положення, трахею інтубують сталевим зондом з тонким кінцем (1,5 дюйма (3,81 см), 22 калібр, дрібна кулька) або Penn-Century Microsprayer Aerosolizer (модель IA-1B) і вводять 200 мкл дозуючого розчину. Тварин перевіряють візуально під час процесу відновлення, що звичайно відбувається за дві хвилини.

Щурів, оброблених сполукою або носієм (15 хв. - 24 год. Попередня обробка) піддають дії LPS аерозолі (100 мкг/мл) протягом 15 хв. Через чотири години, тварин піддають евтаназії за допомогою пентобарбіталу (100 мг/кг, інтраперитонеально (ip)) і дихальні шляхи санують 5 промиваннями по 5 мл забуференого фосфатом сольового розчину. Зібрані клітини зафарбовують (Diffquick) і підраховують для визначення даних загальних і диференціальних клітин. У типовому дослідженні макрофаги представляють 40-70% від загальних клітин, а поліморфоядерні клітини - 30-60% від загальних клітин. Інгібування рівнів нейтрофілів стосовно контролів без сполуки обчислюють на основі диференціального підрахунку.

Аналіз проводиться у варіюючих умовах, таких як концентрація, час попередньої обробки, форма сполуки (кристалічна, аморфна, солі, мікронізована) і вологе або сухе застосування сполуки.

Дані одержують у вигляді % інгібування з використанням конкретної концентрації і часу попередньої обробки. Хоча було знайдено, що ряд

сполук є статистично незначущими ($p > 0,05$), очікується, що після повторного випробування або з концентраціями, що збільшують, і/або зі зміною часу попередньої обробки, деякі з них можуть досягти статистичної значущості ($p < 0,05$).

У даному аналізі були випробувані характерні представники сполук винаходу. Було знайдено, що сполуки Прикладів 8(с), 11, 29(с), 36, 40, 42, 70, 71, 72, 91, 92, 112, 118(с), 119, 120, 127, 137, 138, 140, 144 і 200 виявляють статично значуще інгібування нейтрофілів при, принаймні, одній з ряду умов, при яких вони випробовувалися в даному аналізі.

Було знайдено, що сполуки прикладів 9, 17, 23(е), 24, 28, 32, 34(д), 37, 39, 53, 57, 60, 86(с), 87(б), 93, 124, 134, 148, 151, 166, 172, 176 і 179 виявляють статично незначуще інгібування нейтрофілів при, принаймні, одній з ряду умов, при яких вони випробовувалися в даному аналізі.

Сполуки прикладів 7(с), 23(с), 26, 43, 60, 174 і 175 знайдені неактивними в даному аналізі.

TNF- α в Аналізі травматичного ушкодження головного мозку

Даний аналіз забезпечує перевірку експресії фактору некрозу пухлини мРНК в особливих ділянках мозку, яка випливає після індукованого експериментально латерального рідинноперкусійного травматичного ушкодження мозку (TBI) на щурах. Оскільки TNF- α здатний індукувати нервовий фактор росту (NGF) і стимулювати вивільнення інших цитокінів з активованих астроцитів, дана посттравматична зміна генної експресії TNF- α відіграє важливу роль, як при гострій, так і регенеративній відповідній реакції на травму CNS (центральної нервової системи). Придатний аналіз можна знайти в WO/9735856, зміст якої включається в опис шляхом посилання на неї.

Модель ушкодження CNS для IL-1 β мРНК

Даний аналіз характеризує регіональну експресію інтерлейкін-1 β (IL-1 β) мРНК у специфічних ділянках мозку після експериментального латерального рідинноперкусійного травматичного ушкодження мозку (TBI) на щурах. Результати даних аналізів вказують на те, що після TBI регіонально стимулюється тимчасова експресія IL-1 β мРНК у специфічних ділянках мозку. Дані регіональні зміни в цитокінах, таких як IL-1 β відіграють роль при пост-травматичному патологічному або регенеративному ускладненні ушкодження мозку. Придатний аналіз можна знайти в WO/9735856, зміст якої включається в опис шляхом посилання на неї.

Аналіз ангиогенезу:

У міжнародній заявці WO 97/32583, зміст якої включається в опис шляхом посилання на неї, описується аналіз визначення запального ангиогенезу, що може використовуватися для демонстрації того, що інгібування цитокіну зупиняє руйнування тканин від надлишкової або неналежної проліферації кровоносних судин.

Аналіз Риновірусу/Грипу:

Лінії клітин, риновірус серотип 39, і вірусу грипу A/PR/8/34 заповували в Американській колекції типів культур (ATCC). Клітини BEAS-2B культивували відповідно до інструкцій, наданих ATCC із використанням BEGM (середовища для бронхіального епітеліального росту), заповуваної в

Clonetics Corp. Культури HELA клітин, використовували для детекції і титрування вірусу, у мінімальному істотному середовищі Ігла, що містить 10% сироватку ембріону теляти, 2 мМ І-глутамін, і 10 мМ буфер HEPES (MEM).

У даних дослідженнях для *in vitro* зараження людських бронхіальних епітеліальних клітин риновірусом використовувалася модифікація методу, що повідомляється авторами Subauste et al., Supra. Клітини BEAS-2B (2×10^5 /лунку) культивувалися в покритих колагеном лунках протягом 24 годин перед тим, як заражались риновірусом. Протягом годинної інкубації при 34°C до клітинних культур додавався Риновірус серотип 39, після чого інокулюм замінявся свіжим середовищем і культури інкубувалися протягом додаткових 72 годин при 34°C. Супернатанти, що збираються через 72 години після зараження аналізувалися на концентрацію білка цитокіну з використанням методу ELISA з використанням промислово доступних наборів або комплектів (R&D Systems). Визначався також вихід вірусу з культуральних супернатантів з використанням аналізу мікротитрування на культурах HELA клітин (Subauste et al., supra 1995). В культури, оброблювані інгібіторами р38 кінази, за 30 хвилин до зараження додавалися ліки. Запаси сполук підготовлювали в ДМСО (10 мМ ліки) і зберігали при -20°C.

Для детекції р38 кінази культури інкубувалися в основному середовищі без факторів росту і домішок для зниження ендогенних рівнів р38 кінази, яка активується. Після додавання риновірусу клітини збиралися в різні точки часу. Детекція тирозин фосфорильованої р38 кінази за допомогою імуноблот-аналізу проводилася з використанням промислово доступного набору і виконувалася відповідно до інструкцій виробника (PhosphoPlus р38 MAPK Antibody Kit: New England BioLabs Inc.).

У деяких експериментах BEAS-2B клітини заражались вірусом грипу (штам A/PR/8/34) замість риновірусу. Супернатант культури збирався через 48 і 72 години після зараження і випробовувався по методу ELISA на цитокін, як описано вище.

Клітини і Вірус: Вірус грипу A/PR/8/34 підтип H1N1 (VR-95 Американська колекція типів культур, Rockville, MD) вирощувався в алантоїдній порожнині яєць з курчатами 10-денного віку. Після інкубації при 37°C і витримуванні в холодильнику протягом 2,5 годин при 4°C алантоїдна рідина збиралася, зливалася разом і центрифугувалася (1000 gcf(відносна відцентрова сила); 15 хв; 4°C) для видалення клітин. Супернатант розділявся на аліквоти і зберігався при -70°C. Титр вихідної культури вірусу був $1,0 \times 10^{10}$ Інфективна доза культури тканини/мл (TCID₅₀).

Процедура інокулювання: Самок мишей Balb/cAnNCrlBr чотирьох-шести-тижневого віку одержували від Charles River, Raleigh, NC. Тварин інфікували внутрішньоназально. Мишей анестезували внутрішньоперитональною ін'єкцією Кетаміну (40 мг/кг; Fort Dodge Labs, Fort Dodge, Ia) і Ксилазину (5 мг/кг; Miles, Shawnee Mission, Ks) і потім інокулювали 100 TCID₅₀ PR8, розведеним у 20 мкл. Тварин спостерігали щодня на ознаки зараження. Усі дослідження тварин були схвалені PBS

SmithKline Beecham Pharmaceuticals Institutional Animal Care and Use Committee.

Титування вірусу: У різний час після зараження тварин умертвляли й асептично збиралися легені. Тканини гомогенізувалися в ємностях, що містять скляні кульки в 1 мікрон (Biospec Products, Bartlesville, OK) і 1 мл мінімального істотного середовища Ігл'а. Клітинний дебріс висвітлювався центрифугуванням при 1000 gcf (відносна відцентрова сила) протягом 15 хвилин при 4°C, і супернатанти серійно розбавлялися на собачих клітинах нирок Madin-Darby (MDCK). Після інкубації протягом 5 днів при 37°C (5% CO₂), додавалися 50 мкл 0,5% червоних кров'яних клітин курчат на лунку, і через 1 годину при кімнатній температурі зчитувалася аглютинація. Титр вірусу виражається як 50% інфективна доза тканинної культури (TCID₅₀), що обчислюється за допомогою логістичної регресії.

ELISA: Рівні цитокіну вимірялися за допомогою кількісного аналізу ELISA з використанням промислово доступних наборів. Зразки вух гомогенізувалися з використанням подрібнювача тканини в PBS. Клітинний дебріс висвітлювався центрифугуванням при 14000 обертів за хв. протягом 5 хвилин. Концентрації цитокінів і граничні значення визначалися, як описано виробником; IL-6, IFN-γ, та KC (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Аналіз Мієлопероксидази: Активність мієлопероксидази (MPO) визначалася кінетично, як описано Bradley et al. (1982). Коротко, роги кролика гомогенізували в гексадецил-триметил-аммонійброміді (HTAB) (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo), що розчинявся в 0,5 мл калійфосфатного буферу (J.T. Baker Scientific, Phillipsburg, NJ). Після гомогенізації зразки піддавалися заморожуванню-відтануванню-ультразвуковій обробці (Cole-Palmer 8853, Cole-Palmer, Vernon Hills, IL) 3 рази. Суспензії потім висвітлювалися центрифугуванням при 12500хg протягом 15 хвилин при 4°C. Ферментна активність MPO визначалася за колориметричною зміною абсорбції під час реакції О-діанізидиндигідрохлориду (ODI) 0,175 мг/мл (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) з 0,0002% перекисом водню (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo). Виміри проводилися з використанням спектрофотометру Beckman Du 640 (Fullerton, Ca.), оснащеним пристроєм контролю температури. 50 мкл аналізованого матеріалу додавалося до 950 мкл ODI, і вимірювалася зміна в абсорбції при довжині хвилі 460 нм протягом 2 хвилин при 25°C.

Плетизмографія всього тіла: Миші, інфіковані вірусом грипу поміщалися в камеру плетизмографу з внутрішнім об'ємом приблизно 350 мл. До камери застосовувався повітряний потік зі зсувом один л/хв, і зміни потоку вимірювалися і реєструвалися з використанням збору даних Buxco XA і системи респіраторного аналізу (Buxco Electronics, Sharon, CT). Тваринам давали можливість акліматизуватися в камері плетизмографії протягом 2 хвилин перш, ніж реєструвалися дані повітряного потоку. Повітряні виміри обчислювалися як Penh (збільшена пауза). Penh раніше був показаний як індекс обструкції дихальних шляхів і корелює зі збільшеним внутрішньоплевральним тиском. Алгоритм для Penh обчислення є наступне: $Penh = [(час\ експірації/час\ релаксації) - 1] \times (пик\ експіраторного\ потоку/пик\ інспіраторного\ потоку)$, де час релаксації представляє кількість часу, необхідну для виходу 70% приливно-відливного об'єму.

Визначення артеріального насичення киснем. Для визначення щоденного артеріального насичення киснем %SpO₂ використовувався ветеринарний ручний оксиметр пульсу Nonin 8500V з язичним сенсором (Nonin Medical, Inc., Plymouth MN), як описано (Sidwell et al. 1992 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36:473-476).

Додаткові дані і модифікації аналізу можна знайти в PCT/US00/25386, (WO 01/19322), поданої 15 вересня 2000 р., розкриття якої цілком включається в опис у вигляді посилання на неї.

Усі публікації, що включають, але не обмежені ними, патенти і патентні заявки, на які містяться посилання в даному описі, включаються в опис, як якщо б кожна окрема публікація конкретно й окремо зазначена як включена в опис шляхом посилання на неї, була цілком представлена в описі.

Приведений вище опис цілком розкриває винахід, включаючи його кращі втілення. Модифікації й удосконалення втілень, конкретно розкриті в описі, знаходяться в обсязі наступних пунктів формули винаходу. Вважається, що фахівець у даній галузі техніки без додаткових розробок зможе використовувати даний винахід у повному обсязі, використовуючи представлений опис. Отже, приклади тут повинні розглядатися тільки як ілюстративні, а не обмежувачами будь-яким чином даний винахід. Втілення винаходу, в яких заявлені винахідкові властивості, або ознаки, що надають привілеї, визначаються наступним чином.