



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95444

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) 8-ФЕНІЛ-7,8-ДИГІДРОПІРИДО[2,3-*D*]ПІРИМІДИН-7-ОНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

1

2

(21) а200710645

(22) 24.03.2006

(24) 10.08.2011

(86) PCT/US2006/010855, 24.03.2006

(31) 60/665,315

(32) 25.03.2005

(33) US

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) КАЛЛАХАН ДЖЕЙМС ФРЕНСІС, US, БОЕМ ДЖЕФФРІ Ч., US, КУПЕР ЕНТОНІ ВІЛЬЯМ ДЖЕЙМС, GB, ЛІВІА СТЕФАНО, GB, НЕВІНС НЕЙСА, US, ВАН ЗЕХОНГ, CN/US, НОРТОН БЕТ А., US

(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB

(56) WO 02/059083 A2

US 2003/092712

(57) 1. Сполука, вибрана з групи, що включає:

3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід;
N-циклопропіл-3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензамід;
3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1*H*-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід;
або її сіль

2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 у суміші з одним чи більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, пристосована для введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраназальним, інгаляційним через рот, ректальним, інтравагінальним чи внутрішньочеревним шляхом.

4. Фармацевтична композиція за п. 2, пристосована для введення інгаляцією через рот або інтраназально.

5. Фармацевтична композиція за п. 2, пристосована для місцевого введення.

6. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід; або її сіль.

7. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 6 у суміші з одним чи більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, пристосована для введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраназальним, інгаляційним через рот, ректальним, інтравагінальним чи внутрішньочеревним шляхом.

9. Фармацевтична композиція за п. 7, пристосована для введення інгаляцією через рот або інтраназально.

10. Фармацевтична композиція за п. 7, пристосована для місцевого введення.

11. Сполука за п. 1, яка являє собою N-циклопропіл-3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензамід; або її сіль.

12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 11 у суміші з одним чи більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, пристосована для введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраназальним, інгаляційним через рот, ректальним, інтравагінальним чи внутрішньочеревним шляхом.

14. Фармацевтична композиція за п. 12, пристосована для введення інгаляцією через рот або інтраназально.

15. Фармацевтична композиція за п. 12, пристосована для місцевого введення.

16. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1*H*-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід; або її сіль.

(13) C2

(11) 95444

(19) UA

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 16 у суміші з одним чи більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами.
18. Фармацевтична композиція за п. 17, пристосована для введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраназальним, інгаляційним через рот, ректальним, інтравагінальним чи внутрішньочеревним шляхом.
19. Фармацевтична композиція за п. 17, пристосована для введення інгаляцією через рот або інтраназально.
20. Фармацевтична композиція за п. 17, пристосована для місцевого введення.
21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 2-5, 7-10, 12-15 або 17-20, де зазначений наповнювач являє собою розріджувач.
22. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1, 6, 11 або 16 для виготовлення лікарського засобу для лікування, включаючи профілактику, опосередкованого кіназою CSBP/RK/p38 захворювання у ссавця, що цього потребує.
23. Застосування за п. 22, де опосередкованим кіназою CSBP/RK/p38 захворюванням є псоріатичний артрит, синдром Рейтера, подагра, артрит при коревій краснусі, гострий синовіт, ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, синдром токсичного шоку, церебральна малярія, менінгіт, інсульт у результаті ішемії

- чи крововиливу, нейротравма/закрита травма голови, астма, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, хронічне запальне захворювання легень (COPD), силікоз, саркоїдоз легень, резорбтивне захворювання кісток, остеопороз, рестеноз, реперфузійне ушкодження серця, мозку й нирок, застійна серцева недостатність, хірургічне втручання з приводу коронарного шунтування, тромбоз, гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність, діабет, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, синдром трансплантат проти хазяїна, відторгнення алотрансплантата, хвороба Крона, виразковий коліт, нейродегенеративне захворювання, дегенерація м'язів, атеросклероз, ріст пухлин і метастазування, ангіогенне захворювання, викликана грипом пневмонія, екзема, контактний дерматит, псоріаз, сонячний опік чи кон'юнктивіт.
24. Застосування за п. 22, де опосередкованим кіназою CSBP/RK/p38 захворюванням є сепсис у результаті зараження грамнегативними бактеріями.
25. Застосування за п. 22, де опосередкованим кіназою CSBP/RK/p38 захворюванням є запальне захворювання кишечника.
26. Застосування за п. 23, де опосередкованим кіназою CSBP/RK/p38 захворюванням у ссавця, є артрит при коревій краснусі, гострий синовіт, ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових сполук та їх застосування як фармацевтичних препаратів, зокрема, як інгібіторів p38 кінази, для лікування деяких захворювань і станів.

Опис попереднього рівня техніки

Трансдукція внутрішньоклітинних сигналів є способом, за допомогою якого клітини відповідають на позаклітинні стимули. Незалежно від природи рецептора клітинної поверхні (наприклад, протеїн-тирозинкінази чи сім-трансмембранного сполученого з G-білком) протеїнкінази і фосфатази поряд з фосфоліпазами є основним апаратом, за допомогою якого сигнал передається в клітині [Marshall J.C. *Cell*, 80, 179-278 (1995)]. Протеїнкінази можна розділити на 5 груп, при тому що дві основні групи складають тирозинкінази і серин/треонінкінази, залежно від того, чи фосфорилує фермент його субстрат(и) на специфічних залишках тирозину чи серину/треоніну [Hunter T., *Methods in Enzymology* (Protein Kinase Classification) p. 3, Hunter T.; Sefton B.M., eds. vol. 200, Academic Press, San Diego, 1991].

На даний час відомі три основні зв'язані внутрішньоклітинні шляхи, мітоген-активовані кінази чи MAPK, для трансдукції сигналів у відповідь на численні позаклітинні стимули, як-от стрес навколишнього середовища, збудники інфекцій, цитокіни й фактори росту. MAPK модулюють активність численних клітинних функцій, як-от транслокація й активація факторів транскрипції, що регулюють

транскрипцію ефекторних молекул, як-от цитокіни, COX-2, iNOS; активність «даунстрим» кіназ, що впливають на трансляцію mPNC; і шляху клітинного циклу за допомогою транскрипції чи модифікації ферментів. Одним з таких основних шляхів є шлях за участю p38 MAPK, що у більшості типів клітин асоційований з ізоформою p38 α , що експресується повсюдно. Роль p38 у багатьох функціях, зокрема в забезпеченні запальної відповідної реакції, була встановлена при використанні виборчих інгібіторів p38 у численних дослідженнях, проведених в умовах *in vitro* та *in vivo*. Є огляди за даними функціями й узагальнюючий огляд можна знайти в *Nature Reviews* [Kumar S., *Nature Rev. Drug Discovery* 2:717 (2003)].

Позаклітинні стимули, описані вище, генеруються при низці хронічних захворювань, що, як стало зрозуміло в даний час, мають загальну патофізіологію, названу запаленням. Зміна навколишнього середовища чи локальне ушкодження клітини призводять до активації клітинних відповідних шляхів, включаючи, але не обмежуючи p38; потім клітини продукують цитокіни й хемокини, що, у свою чергу, викликають рекрутмент лімфоцитів, як-от нейтрофіли та інші гранулоцити. У вторинній відповіді послідовність подій включає рекрутмент додаткових лімфоцитів, таких як додаткові фагоцитарні клітини чи цитотоксичні Т-клітини, і в остаточному підсумку ініціюється адаптаційна імунна реакція за допомогою активації Т-клітин. У даний час не зовсім зрозуміло, яким чином дана гостра

відповідна запальна реакція стає хронічною реакцією, призводячи до розвитку захворювань, як-от ревматоїдний артрит (RA), атеросклероз, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), запальне захворювання кишечника (IBD) тощо. Проте встановлено, що запалення робить свій внесок у багато хронічних захворювань, і шляху, такі як шлях за участю p38, беруть участь в ініціації запальних захворювань.

Наприклад, атеросклероз розглядається як хронічне запальне захворювання, що розвивається у відповідь на uszkodження стінки судин і характеризується складним розвитком оклюзійної та протромботичної атеросклерозу. Патогенез даного захворювання, як правило, включає порушення функції ендотелію (знижена біодоступність NO), експресію адгезивних молекул, адгезію й інфільтрацію лейкоцитів, продукцію цитокінів і факторів росту, скупчення пінистих клітин, збільшення кількості позаклітинних ліпідів і матриксу, активацію матричних металопротеаз (MMP) і проліферацію клітин гладкої мускулатури судин.

Відкриття p38 (спочатку названої CSBP, у даний час p38; ізоформи p38 α і p38 β є мішенями для описаних сполук) забезпечило механізм дії групи протизапальних препаратів, для яких сполука SK&F 86002 була прототипом. Дані сполуки інгібували синтез IL-1 і TNF у моноцитах людини в концентраціях нижче рівня мкМ [Lee et al., *Int. J. Immunopharmacol.* 10(7), 835 (1998)] і виявляли активність на тваринних моделях, стійких до дії інгібіторів циклооксигенази [Lee et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 696, 149 (1993)].

Механізм, за допомогою якого стресові сигнали (включаючи бактеріальну й вірусну інфекції, цитокіни прозапалення, оксиданти, Уф-світло осмотичний стрес) активують p38, полягає в активації «апстрим» кіназ від p38, що, у свою чергу, фосфорилують p38 по треоніну 180 і тирозину 182, приводячи до активації p38. Було встановлено, що MAPKAP кіназа-2 і MAPKAP кіназа-3 є «даунстрим» субстратами для CSBP/p38, що, у свою чергу, фосфорилує білок теплового шоку Hsp27 та інші субстрати. Інші відомі «даунстрим» субстрати, що фосфорилуються під дією p38, включають кінази (Mnk1/2, MSK1/2 і PRAK) і фактори транскрипції (CHOP, MEF2, ATF2 і CREB). Незважаючи на те, що багато сигнальних шляхів, участь яких потрібна для трансдукції стресових стимулів, залишаються невідомими, виявилось, що беруть участь багато субстратів для p38, перерахованих вище [Cohen P., *Trends Cell Biol.* 353-361 (1997) і Lee J.C., *Pharmacol. Ther.* vol. 82, № 2-3, pp. 389-397, 1999]. Також з'явився доказ того, що p38 бере участь у модуляції активності сигнального шляху NF- κ за рахунок своєї ролі у фосфорилуванні й ацетилюванні гістонів чи за рахунок зниження компетентності транскрипції комплексу NF- κ [Saccini S., *Nature Immunol.* 3: 69-75 (2002); Carter A.B. et al., *J. Biol. Chem.* 274: 30858-63 (1999)]. Нарешті описана роль p38 у забезпеченні відповіді на IFN за допомогою активації рецептора типу 1 IFN [Platanias, *Pharmacol. Therap.* 98: 129-142 (2003)]. Активація p38 бере участь у регуляції транскрипції чутливих до IFN генів за рахунок модифікації спе-

цифічного зв'язування факторів транскрипції промоторних елементів у даних генах. Було переконливо показано безпосереднє фосфорилування STAT під дією p38.

На додаток до придушення позитивної регуляції продукції IL-1 і TNF у відповідь на запальні стимули інгібітори p38 кінази (наприклад, SK&F 86002 і SB-203580) є ефективними для ряду клітин різних типів у відношенні зниження синтезу широкого ряду прозапальних білків, включаючи IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES і COX-2. Було показано, що інгібітори p38 кінази придушують індуквану TNF експресію VCAM-1 у ендотеліальних клітинах, індукване TNF фосфорилування й активацію цитозольного PLA2 і стимульований IL-2 синтез колагенази й стромеліну. Ці додаткові дані показують, що p38 бере участь не тільки в синтезі цитокінів у відповідь на стрес, але також сприяє наступній передачі сигналів цитокіну [огляд за CSBP/p38 представлений Cohen P., *Trends Cell Biol.* 353-361 (1997)].

Інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор некрозу пухлин (TNF) є важливими цитокінами запалення, продукованими різними клітинами, як-от моноцити, макрофаги й клітини гладкої мускулатури. Було показано, що IL-1 опосередковує різні біологічні активності, що, як думають, відіграють важливу роль в імунній регуляції й інших фізіологічних процесах, як-от запалення [див., наприклад, Dinarello et al., *Rev. Infect. Disease* 6, 51 (1984)]. Велика кількість відомих біологічних активностей IL-1 включає активацію Т-клітин-хелперів, індукцію лихоманки, стимуляцію продукції простагландинів чи колагенази, хемотаксис нейтрофілів, індукцію синтезу білків гострої фази запалення і зниження рівня заліза в плазмі крові.

Існує багато захворювань, у загостренні і/чи виникненні яких бере участь надлишкова чи нерегульована продукція IL-1. Такі включають ревматоїдний артрит, остеоартрит, ендотоксемію і/чи синдром токсичного шоку, інші гострі й хронічні запальні захворювання, такі як запальна реакція, індуквана ендотоксином, чи запальне захворювання кишечника; туберкульоз, атеросклероз, м'язова дегенерація, кахексія, псоріатичний артрит, синдром Рейтера, ревматоїдний артрит, подагра, травматичний артрит, артрит при коревій краснуці й гострий синовіт. Є докази того, що активність IL-1 зв'язана з діабетом і патологією β -клітин підшлункової залози [див. огляд щодо біологічної активності IL-1 Dinarello, *J. Clinical Immunology* 5(5), 287-297 (1985)].

Надлишкова чи нерегульована продукція TNF бере участь у опосередкуванні чи розвитку ряду захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит та інші різновиди артритів; сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, сепсис, викликаний грам-негативними бактеріями, синдром токсичного шоку, дихальний дистрес-синдром у дорослих, церебральну малярію, хронічне обструктивне захворювання легень, силікоз, саркоїдоз легень, резорбтивні захворювання кісток, реперфузійне uszkodження, синдром трансплантат проти хазяїна, відторгнення алотрансплантатів, лихоманка

нку й міалгію в результаті інфекції, як-от грип, кахексію, вторинну стосовно інфекції чи злоякісних пухлин, кахексію, вторинну до синдрому придбаного імунodefіциту (СНІД), СНІД, ARC (СНІД-асоційований комплекс), утворення келоїдів, утворення тканинних фляків, хворобу Крона, виразковий коліт чи піррез.

Для запальних захворювань також характерне підвищення рівня ІЛ-6 і 3-реактивного білка (CRP), що обоє чутливі до інгібування під дією інгібіторів р38. Стимуляція під дією ІЛ-6 продукції CRP безпосередньо придушується інгібіторами р38 у людських ендотеліальних клітках судин, і CRP продукується в гепатоцитах у відповідь на ІЛ-6. CRP розглядається як основний фактор ризику для розвитку серцево-судинних захворювань [Circulation 2003, 107:363-369] і може являти собою важливий незалежний фактор ризику для розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [Circulation 2003, 107:1514-1519]. Продукція ІЛ-6 також підвищується при ендометріозі [Bedaiwy et al., 2002, Human Reproduction 17:426-431; Witz 2000, Fertility and Sterility 73:212-214].

Інтерлейкін-8 (ІЛ-8) і RANTES є хемотаксичними факторами, продукованими клітинами кількох типів, включаючи мононуклеарні клітини, фібробласти, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, нейтрофіли й Т-клітини. Продукція хемокинів індукується стимуляторами прозапалення, як-от ІЛ-1, TNF чи ліпополісахарид (LPS), чи вірусною інфекцією. ІЛ-8 стимулює ряд функцій в умовах *in vitro*. Було показано, що він має відношення до прояву хемоатрактантних властивостей нейтрофілів, Т-лімфоцитів і базофілів. Крім того, він індукує вивільнення гістаміну з базофілів у нормальних і atopічних індивідуумів, а також вивільнення ферменту лізоциму й респіраторного вибуху від нейтрофілів. Було показано, що ІЛ-8 приводить до підвищення експресії на клітинній поверхні нейтрофілів Mac-1 (CD11b/CD18) без синтезу білка *de novo*, і результатом чого може бути підвищення адгезії нейтрофілів до ендотеліальних клітин судин. Для багатьох захворювань характерна масивна інфільтрація нейтрофілів. Такі захворювання, як хронічне обструктивне захворювання легень, асоційоване з підвищенням продукції ІЛ-8, будуть піддаватися лікуванню під дією сполук, що придушують продукцію ІЛ-8. RANTES продукується такими клітинами, як епітеліальні клітини й клітини гладкої мускулатури дихальних шляхів, у відповідь на інфекцію чи стимуляцію цитокінами. Його основна хемоатрактантна дія виявляється у відношенні підгруп Т-клітин і моноцитів крові.

ІЛ-1, TNF та інші цитокіни впливають на різні клітини і тканини і дані цитокіни, а також інші продуковані лейкоцитами цитокіни є важливими як ключові медіатори запалення при широкому ряді захворювань і станів. Інгібування продукції даних цитокинів робить лікувальну дію при боротьбі, придушенні й ослабленні багатьох цих захворювань.

На додаток до участі сигнального шляху р38 у продукції ІЛ-1, TNF, ІЛ-8, ІЛ-6, GM-CSF, COX-2, колагенази і стромезиліну, трансдукція сигналів при участі CSBP/p38 необхідна для прояву ефекторної функції декількох з даних білків прозапа-

лення плюс багатьох інших. Наприклад, фактори росту, такі як VEGF, PDGF, NGF, подають сигнали через поверхневі рецептори, що, у свою чергу, активують клітинні шляхи передачі сигналів, що включають р38 MAPK [Ono K. and Han J., Cellular Signalling, 12,1-13 (2000); Kyriakis J.M. and Avruch J., Physiol. Rev. 81:807-869 (2001)]. TGF β , ключова молекула в регуляції запальної відповідної реакції, також активує р38 як наслідок участі рецептора TGF β . Участь CSBP/p38 у шляхах передачі сигналів, індукованих багатьма стресами, забезпечує додаткову основу для потенційної застосовності CSBP/p38 при лікуванні захворювань, що виникають у результаті надлишкової чи деструктивної активації імунної системи чи хронічного запалення. Ця очікувана ймовірність підтримується сильними і різними активностями, описаними для інгібіторів CSBP/p38 [Badger et al., J. Pharm. Exp. Ther. 279 (3):1453-1451 (1996); Griswold et al., Pharmacol. Comm. 7, 323-329, (1996); Jackson et al., J. Pharm. Exp. Ther. 284:687-692 (1998); Underwood et al., J. Pharm. Exp. Ther. 293:281-288 (2000); Badger et al., Arthritis Rheum. 43,175-183 (2000)].

Для хронічного запалення також характерно що безупинно протікає ремоделювання й відновлення ураженої тканини, що в деяких випадках призводить до надлишкового розростання фіброзної тканини. Роль р38 MAPK у фіброзі підтверджується фактами, що стосуються того, що даний фермент опосередковує передачу сигналу трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) на маркери й білки фіброзу. Наприклад, було показано, що TGF- β підвищує кіназу активність р38 MAPK через активовану під дією TGF- β кіназу TAK-1 [Hanafusa et al., 1999, J. Biol. Chem., 274:27161-27167]. Крім того, інгібітор р38 SB-242235 придушує індуковане TGF- β підвищення продукції фібронектину й тромбоспондину [Laping et al., 2002, Molec. Pharmacol. 62:58-64]. Ці дані показують, що р38 MAPK є ключовою сигнальною проміжною сполукою у відношенні дії профіброзного цитокіну TGF- β на компоненти позаклітинного матрикса й маркери фіброзу.

р38 також відіграє роль у регуляції виживаності й апоптозу клітин у відповідь на різні стимули. Виживаність і апоптоз можуть регулюватися під дією р38 залежно від стимулу й типу клітин [Morin and Huot, Cancer Research, 64:1893-1898 (2004)]. Наприклад, TGF- β може стимулювати апоптоз мишачих гепатоцитів за допомогою активації gadd45b, білка, що бере участь у регуляції клітинного циклу, в опосередкованому р38 процесі [Yoo et al., J. Biol. Chem., 278:43001-3007 (2003)]. При різних відповідних реакціях Уф-стрес може активувати р38 і запустити апоптоз ушкоджених клітин. Було показано, що р38 сприяє виживанню лімфоцитів у відповідь на стрес, включаючи нейтрофіли і CD8+Т-клітини.

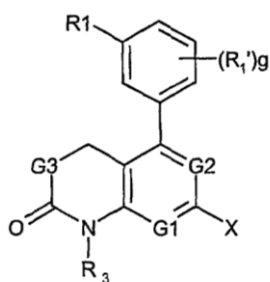
Залишається потреба для лікування в даній галузі у сполуках, що є протизапальними засобами, що придушують продукцію цитокинів, тобто сполуках, що здатні інгібувати CSBP/p38/RK кіназу. Даний винахід стосується нових сполук, що є інгібіторами р38 кінази.

Сутність винаходу

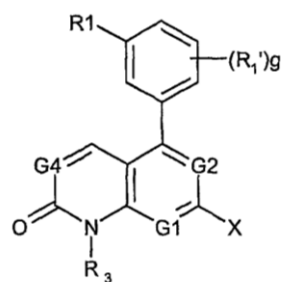
Даний винахід стосується нових сполук формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) та їхніх фармацевтично прийнятних солей, сольватів чи фізіологічно функціональних похідних; і фармацевтичних композицій, що містять сполуку формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1), та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати чи фізіологічно функціональні похідні, й фармацевтично прийнятний розріджувач чи носій.

Даний винахід стосується способу лікування опосередкованого кіназою CSBP/RK/p38 захворювання у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1).

Даний винахід також відноситься до способу інгібування цитокінів і лікування опосередкованого цитокінами захворювання у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1).



(I) чи



(Ia)

де:

G₁ і G₂ незалежно представляють атом азоту;

G₃ представляє CH₂;

G₄ представляє 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) чи
N(R₁₀')(OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b);

R₁' незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C₁₋₄ алкілу, заміщеного атомом галогену C₁₋₄ алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ чи (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₃₋₇ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₃₋₇ алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')(S(O)_mR₂'), (CH₂)_nN(R₁₀')(C(O)_mR₂'), (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂')(R_n') чи N(R₁₀')(R_n')NH-C(=N-CN)NR₄R₄;

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

R_n вибраний з необов'язково заміщеного C₁₋₁₀ алкілу, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -

Даний винахід також стосується способу придушення продукції IL-1 у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1).

Даний винахід також стосується способу придушення продукції IL-6 у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1).

Даний винахід також стосується способу придушення продукції IL-8 у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1).

Даний винахід також стосується способу придушення продукції TNF у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1).

Отже, даний винахід стосується сполуки формул (I) і (Ia), що мають побудову:

CH₂-C(O)N(R₁₀')(CH₂-CH₂-, -CH₂-N(R₁₀')(C(O)CH₂-, -CH₂CH(OR₁₀)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- чи -CH₂-CH₂-O-C(O)-CH₂-;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілу, C₅₋₇ циклоалкенілу, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₁₀ алкілу, арилу, арил C₁₋₁₀ алкілу, гетероарилу, гетероарил C₁₋₁₀ алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R₂ представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R₂ представляє групи (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) чи (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀

алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2 представляє групу $(CR_{10}R_{20})_iX_1(CR_{10}R_{20})_jC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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 чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де кільце необов'язково може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з

даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятної солі, сольвату чи фізіологічно функціональної похідної.

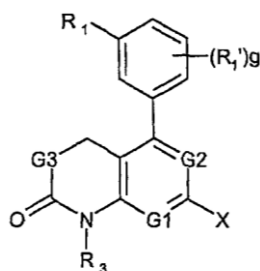
Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується нових сполук формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) та їхніх фармацевтично прийнятних солей, сольватів чи фізіологічно функціональних похідних. Як стане легко зрозумілим, розходження між сполуками формул (I) і (Ia) полягає в ненасиченості кільцевої системи. Розходження між сполукою формул (I) і (Ia) і сполуками формул (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII) полягає в ненасиченості кільця в арильній чи гетероарильній групі замісника R_1 і в положенні в кільці атома(ів) азоту для піридилу чи піримідину, де це застосовно.

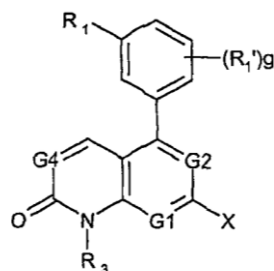
Відповідні групи R_1 , R_2 , R_x , X і R_3 тощо є однаковими для обох груп у самих формулах, наприклад, у формулах (I) і (Ia) і за винятком додаткових груп G5/G6/G7/G7, застосованих для всіх представлених тут формул. Для даних цілей усе, що застосовно для формули (I), є також застосовним для формули (Ia), якщо не зазначено інакше, а також для інших сполук формул (II) і (IIa), якщо не зазначено інакше.

Вважається, що для сполук формул (I) і (Ia), у яких G3 і G4 обоє є атомами азоту, кільцева сис-

тема ядра представляє 2,4,8-тризаміщений-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он.



(I) чи



(Ia)

де

G₁ і G₂ незалежно представляють атом азоту;

G₃ представляє CH₂;

G₄ представляє 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 чи
N(R₁₀')OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R₁' незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C₁₋₄ алкілу, заміщеного атомом галогену C₁₋₄ алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)₂R₅ чи (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

X представляє R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_nN(R₁₀')(S(O)_mR₂'), (CH₂)_nN(R₁₀')(C(O)_mR₂'), (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_nN(R₂')(R₂') чи N(R₁₀')R_nNH-C(=N-CN)NR_qR_q'

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

R_n вибраний 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)-, -CH₂CH(OR₁₀')(CH₂-, -CH₂-C(O)-O-CH₂-CH₂- чи -CH₂-CH₂-O-C(O)-CH₂-;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілу, C₅₋₇ циклоалкенілу, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₁₀ алкілу, арилу, арил C₁₋₁₀ алкілу, гетероарилу, гетероарил C₁₋₁₀ алкілу, гетероциклілу чи гетероцикл C₁₋₁₀ алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

A₁ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, арил чи арил C₁₋₁₀ алкіл;

A₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, арил чи арил C₁₋₁₀ алкіл;

A₃ представляє атом водню чи необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл;

R₂ представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і

де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку C₁₋₁₀ алкілом, заміщеним галогеном

Сполуки формул (I) і (Ia), додатково представлені формулами:

C₁₋₁₀ алкілом, C₂₋₁₀ алкенілом, C₂₋₁₀ алкінілом, C₃₋₇ циклоалкілом, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілом, C₅₋₇ циклоалкенілом, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₁₀ алкілом, атомом галогену, -C(O), ціано, нітро, арилом, арил C₁₋₁₀ алкілом, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкілом, гетероциклілом, гетероцикліл C₁₋₁₀ алкілом, (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, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(Z)R₆), (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(=N(R₁₀'))NR_eR_e'), (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(Z)NR_eR_e'), чи (CR₁₀R₂₀)_nC(R₁₀')(C(Z)OR₇); чи

де R₂ представляє групу (CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) чи (CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і

де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена 1-4 рази незалежно C₁₋₁₀ алкілом, заміщеним галогеном C₁₋₁₀ алкілом, C₂₋₁₀ алкенілом, C₂₋₁₀ алкінілом, C₃₋₇ циклоалкілом, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілом, C₅₋₇ циклоалкенілом, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₁₀ алкілом, атомом галогену, -C(O), ціано, нітро, арилом, арил C₁₋₁₀ алкілом, гетероциклілом, гетероцикліл C₁₋₁₀ алкілом, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(S(O)₂R₇), (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e'C₁₋₄алкіл NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_n(O)₂NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(Z)R₆), (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(=N(R₁₀'))NR_eR_e'), (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(Z)NR_eR_e'), чи (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')(C(Z)OR₇);

R₂' представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і

де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку C₁₋₁₀ алкілом, заміщеним галогеном C₁₋₁₀ алкілом, C₂₋₁₀ алкенілом, C₂₋₁₀ алкінілом, C₃₋₇ циклоалкілом, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілом, C₅₋

7-циклоалкенілом, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-10} алкілом, атомом галогену, $-C(O)$, ціано, нітро, арилом, арил C_{1-10} алкілом, гетероциклілом, гетероцикліл C_{1-10} алкілом, гетероариллом, гетероарил C_{1-10} алкілом, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}C_{1-4}$ алкіл $NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_eR_{e'}$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$; чи

де R_2 - представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і

де дані групи всі необов'язково заміщені один чи більше разів незалежно в кожному випадку атомом водню, атомом галогену, нітро, C_{1-10} алкілом, заміщеним галогеном 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, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nN(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_{16}R_{26}$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома 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, гетероарили, гетероарил C_{1-4} алкілу; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють незаміщене чи заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки; і

де групи C_{1-4} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, арил, арил C_{1-4} алкіл, гетероарил і гетероарил C_{1-4} алкіл, і R_4 і R_{14} , що утворюють кільце, необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_5$; $C(O)OR_5$; $C(O)NR_4R_{14}$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_dR_d$, $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом; $NR_4C(O)$ арилом; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; незаміщеним чи заміщеним арилом чи арил C_{1-4} алкілом; незаміщеним чи заміщеним гетероциклілом чи гетероцикліл C_{1-4} алкілом; незаміщеним чи заміщеним гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероцикліл і ге-

тероарил, заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; C_{1-4} алкілом; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно; моно- і дизамещеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 ;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню і C_{1-4} алкілу, чи R_4 і R_{14} можуть піддаватися циклізації разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, з утворенням 5-7-членного кільця, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню і C_{1-4} алкілу, чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть піддаватися циклізації з утворенням 5-7-членного кільця, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$, є SO_2H і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_6 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарили чи гетероарил C_{1-10} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_7 незалежно вибраний у кожному випадку з C_{1-6} алкілу, арилу, арил C_{1-6} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-6} алкілу, гетероарили чи гетероарил C_{1-6} алкілу, і де кожна з даних груп може бути необов'язково заміщена;

R_8 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарили, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, $C(Z)R_6$, необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, необов'язково заміщеного арилу чи необов'язково заміщеного арил C_{1-10} алкілу;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарили, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{15} і R_{25} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу чи арил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-4} алкілу, гетероарилу чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи R_{15} і R_{25} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ; і

де дані групи, крім атома водню, необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкокси; C_{1-4} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкілом; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом; $NR_4C(O)$ арилом; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; арилом, арил C_{1-4} алкілом; гетероциклілом, гетероцикліл C_{1-4} алкілом; гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероцикліл і гетероарил, можуть бути також заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, C_{1-4} алкілом, гідрокси, заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом, C_{1-10} алкокси, $S(O)_mC_{1-4}$ алкілом, аміно, моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 ;

R_{16} і R_{26} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_{16} і R_{26} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють незаміщене чи заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

R_{21} і R_{31} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню і C_{1-4} алкілу, чи R_{21} і R_{31} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, піддаються циклізації з утворенням 5-7-членного кільця, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл;

де дані групи усіх можуть бути необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкокси; OR_8 ; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_{15}R_{25}$; ціано; нітро; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; необов'язково заміщеним

арилом чи арилалкілом; необов'язково заміщеним гетероарилом чи гетероарил C_{1-10} алкілом; необов'язково заміщеним гетероциклілом чи гетероцикліл C_{1-10} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероарил і гетероцикліл, можуть бути також заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, гідрокси, заміщеним гідрокси алкілом, C_{1-10} алкокси, $S(O)_m$ алкілом, аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 ;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню і C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ; і

де R_d і R_d' , що представляють C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, і R_d і R_d' , що утворили кільце, заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкілом, гідрокси, заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси, заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкокси, $S(O)_mR_i$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-4}$ алкілом, $S(O)_2NR_4R_{14}C_{1-4}$ алкілом, $NR_4R_{14}S(O)_2C_{1-4}$ чи алкілом NR_4R_{14} ;

R_e і R_e кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу чи гетероарил C_{1-4} алкілу; чи R_e і R_e разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту; і

де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкокси; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно; $S(O)_mR_i$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_dR_d'$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом; $NR_4C(O)$ арилом; ціано; нітро; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; арилом; арил C_{1-4} алкілом; гетероциклілом; гетероцикліл C_{1-4} алкілом; гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероцикліл і гетероарил, можуть бути також заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; C_{1-4} алкілом; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно, C_{1-4} алкілом чи CF_3 ;

R_f незалежно вибраний у кожному випадку з C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, де дані групи можуть бути необов'язково заміщені;

R_j незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу

чи гетероциклілі C_{1-4} алкілу, де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

s незалежно вибрано в кожному випадку з цілого числа, що має значення 1, 2 чи 3;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки;

Z' незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню, атома азоту чи атома сірки; i

ii фармацевтично прийнятній солі, сольвату чи фізіологічно функціональній похідній.

Відповідно для сполук формул (I) чи (Ia) та інших формул, наведених тут, R_1 представляє $C(Z)O(CR_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$ чи $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$.

В одному варіанті здійснення винаходу R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$ чи $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$. В іншому варіанті здійснення винаходу R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$.

Відповідно R_1 незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C_{1-4} алкілу, заміщеного атомом галогену C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_2 , $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$ чи $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$.

В одному варіанті здійснення R_1 незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C_{1-4} алкілу чи заміщеного атомом галогену C_{1-4} алкілу. В іншому варіанті здійснення R_1 незалежно вибраний у кожному випадку з атома фтору, атома хлору, метилу чи CF_3 .

Відповідно g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4. В одному варіанті здійснення g дорівнює 0, 1 чи 2.

Для сполук формул (I) чи (Ia), коли R_1 є заміщеним у фенільному кільці в орто-положенні, й другий R_1 також заміщений у кільці, то тоді переважно, щоб друге заміщення не знаходилося в іншому орто-положенні. Відповідно фенільне кільце заміщене в положенні 2 і, якщо є другий замісник, у положенні 3 при R_1 у положенні 5. Альтернативно, група R_1 може знаходитися в іншому орто-положенні 2, і група R_1 - у положенні 3, що буде приводити до зміни нумерації положень у кільці.

Відповідно R_d і R_d' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-5} циклоалкілу, C_{3-5} циклоалкілі C_{1-4} алкілу, чи R_d і R_d'

разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де дане кільце може необов'язково містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, сірки чи NR_g , і де R_d і R_d' , які представляють C_{1-4} алкілі, C_{3-6} циклоалкілі, C_{3-6} циклоалкілі C_{1-4} алкілі, і R_d і R_d' , що утворили кільце, необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкілом; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкокси; $S(O)_mR_f$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}'$; $NR_4C(O)C_{1-4}$ алкілом; $S(O)_2NR_4R_{14}'C_{1-4}$ алкілом, $NR_4R_{14}'S(O)_2C_{1-4}$ чи алкілом NR_4R_{14}' .

Відповідно R_g незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу.

Відповідно Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки.

Відповідно v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2.

Відповідно v' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2.

Відповідно R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу.

Відповідно R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу.

Відповідно R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкенілі C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероциклілі C_{1-4} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені.

Відповідно R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкенілі C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероциклілі C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкілом; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкокси; $S(O)_mC_{1-4}$ алкілом; $-C(O)$; $-C(O)C_{1-4}$ чи алкілом $NR_{21}R_{31}'$.

Відповідно R_{2V} і R_{3V} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_{21}' і R_{31}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, піддаються циклізації з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклічного 5-7-членного кільця, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O/N/S.

Відповідно R_b представляє атом водню, C_{1-10} алкілі, C_{3-7} циклоалкілі, C_{3-7} циклоалкілі C_{1-10} алкілі, арил, арил C_{1-10} алкілі, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкілі, гетероциклілі чи гетероциклілі C_{1-10} алкілі, де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені.

Групи R_b , крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені один чи більше разів, пере-

важно 1-4 рази, незалежно в кожному випадку атомом галогену, як-от атом фтору, атом хлору, атом бромю чи атом йоду; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси, як-от метокси чи етокси; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкокси; OR_8 , як-от метокси, етокси чи фенокси; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$, як-от метилтіо, метилсульфініл чи метилсульфоніл; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_{4''}R_{14''}$; ціано; нітро; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом чи C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом, як-от циклопропіл чи циклопропілметил, чи циклопропілетил тощо; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом, як-от як CF_2CF_2H , CH_2CF_3 чи CF_3 ; необов'язково заміщеним арилом, таким як феніл, чи необов'язково заміщеним арил C_{1-10} алкілом, таким як бензил чи фенетил; необов'язково заміщеним гетероциклілом чи гетероциклі C_{1-10} алкілом; чи необов'язково заміщеним гетероарилом чи гетероарил C_{1-10} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероарил і гетероциклі, можуть бути також заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, гідрокси, заміщеним гідрокси алкілом, C_{1-10} алкокси, $S(O)_m$ алкілом, аміно, моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

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

Відповідно Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки.

Відповідно s незалежно вибрано в кожному випадку з цілого числа, що має значення 1, 2 чи 3.

Відповідно R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенилу, C_{2-4} алкінілу чи $NR_4R_{14'}$, виключаючи, що групи SR_5 є $SNR_4R_{14'}$, $S(O)_2R_5$ є SO_2H і $S(O)R_5$ є SOH .

Відповідно R_4' і $R_{14'}$ кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4'' і $R_{14''}$ можуть піддаватися циклізації разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, з утворенням 5-7-членного кільця, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, сірки чи NR_9 . Відповідно R_4' і $R_{14'}$ піддаються циклізації з утворенням необов'язково заміщеного кільця, де такі кільця включають, але не обмежуються цим, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін і тіоморфолін (включаючи групи з окисленим атомом сірки).

Відповідно R_4'' і $R_{14''}$ кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4''' і $R_{14'''}$ можуть піддаватися циклізації разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, з утворенням необов'язково заміщеного 5-7-членного кільця, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 . Відповідно, коли R_4'' і $R_{14''}$ піддаються циклізації з утворенням необов'язково заміщеного кільця, то такі кільця включають, але не обмежуються цим, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін і тіоморфолін (включаючи групи з окисленим атомом сірки).

Відповідно R_f незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу чи гетероциклі C_{1-10} алкілу, і де

дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені.

Відповідно R_j незалежно вибраний у кожному випадку з C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу чи гетероциклі C_{1-10} алкілу, де кожна з даних груп може бути необов'язково заміщена.

Відповідно R_b представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, де дана група включає, але не обмежується цим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-бутил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, гептил, 2-метилпропіл; заміщений атомом галогену алкіл, такий як 2,2,2-трифторетил, трифторметил, 2-фторетил; заміщений ціано алкіл, такий як ціанометил, ціаноетил; заміщений алкокси, заміщений тіо чи гідрокси алкіл, такий як 2-метоксіетил, 2-гідроксипропіл чи сериол, чи етилтіоетил.

В альтернативному варіанті здійснення, коли R_b представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, то група представляє метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-бутил чи 2,2-диметилпропіл, чи 2-гідроксипропіл.

Відповідно, коли R_b представляє необов'язково заміщений гетероарил чи гетероарилалкіл, то група, що містить гетероарил, включає, але не обмежується цим, фурил, піраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, оксатіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл і урацил, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, азаіндоліл, бензоксазоліл, бензимидазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, пуриніл і фталазиніл.

В одному варіанті здійснення, коли R_b представляє необов'язково заміщений гетероарил, то він є 1,3-тіазол-2-ілом чи 5-метил-1,3-тіазоліл-2-ілом, ізохінолінілом, тіофеном, наприклад, 3-тіофеном, індол-5-ілом, піридинілом, наприклад, піридин-3-ілом чи піридин-4-ілом, індазолілом, бензотіазолілом, 2-метил-1,3-бензотіазол-5-ілом, 1Н-імідазол-4-ілом чи 1Н-імідазол-4-ілетилом. На додаток до цього гетероарильний цикл представляє необов'язково заміщений тіазоліловий, піридиловий чи тіофеновий цикл. Переважно R_b представляє необов'язково заміщений 1,3-тіазол-2-іл.

Відповідно, коли R_b представляє необов'язково заміщений гетероцикліл чи гетероцикліалкіл, то група, що містить гетероцикліл, включає, але не обмежується цим, тетрагідропірол, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен (включаючи групи з окисленим атомом сірки), азепін, діазепін, азиридиніл, піролініл, піролідиніл, 2-оксо-1-піролідиніл, 3-оксо-1-піролідиніл, 1,3-бенздіоксол-5-іл, імідазолініл, імідазолідиніл, індолініл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфоліно і тіоморфоліно (включаючи групи з окисленим атомом сірки). В одному варіанті здійснення гетероциклільна, гетероцикліалкільна група представляє піразол-3-іл, 4-морфоліно, незаміщений і заміщений 2-фураніл, 2-фуранілметил, 2-тієніл, 2-тієнілметил, тетрагідро-2Н-піран-4-іл, тет-

рагідро-2Н-піран-4-ілметил, тетрагідро-2-фураніл чи тетрагідро-2-фуранілметил.

Відповідно, коли R_b представляє необов'язково замінений арил чи арилалкіл, то група, що містить арил, незаміщена чи заміщена незалежно в кожному випадку один чи більше разів атомом галогену, алкілом, ціано, OR_8 , SR_5 , $S(O)_2R_5$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, заміненим галогеном C_{1-10} алкілом чи необов'язково заміненим арилом.

В одному варіанті здійснення R_b представляє феніл чи 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-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, біфеніл, 4'-фторбіфеніл, 4-сульфонаміно-2-метилфеніл чи 3-фенілоксифеніл, 4-фенілоксифеніл, 4-(1-піперидинілсульфоніл)феніл чи 3-(амінокарбоніл)феніл.

В іншому варіанті здійснення 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 чи фенетил. На додаток до цього R_b представляє 4-фторфеніл.

Відповідно, коли R_b представляє необов'язково замінений циклоалкіл чи циклоалкілалкіл, то група є циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, циклопропілметилом чи циклопентилметилом. В іншому варіанті здійснення R_b представляє циклопропіл чи циклопропілметил.

У ще одному варіанті здійснення R_b є C_{1-10} алкілом, гетероарилом чи арилом, де всі групи необов'язково замінені.

В іншому варіанті здійснення R_b представляє атом водню чи необов'язково замінений алкіл.

В одному варіанті здійснення винаходу R_b представляє алкіл, як-от пропіл чи ізопропіл; гетероарил, такий як тiazоліл; арил, такий як феніл чи 4-Ф-феніл; арилалкіл чи циклоалкілалкіл, де всі групи необов'язково замінені. В іншому варіанті здійснення R_b представляє алкіл, гетероарил чи арил, де всі групи необов'язково замінені.

У ще одному варіанті здійснення R_b представляє C_{1-10} алкіл, гетероарил чи арил, де всі групи необов'язково замінені.

Відповідно m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2.

Для кожного цілого числа значення варіюється, там де це підходить, наприклад, n , n' , m , q' , s , t

чи v' тощо, їх незалежно вибирають у кожному випадку.

Відповідно R_s незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміненого атомом галогену C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково замінені 1-4 рази атомом галогену; заміненим атомом галогену C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкілом; C_{3-5} циклоалкілом; C_{3-5} циклоалкіл C_{1-4} алкілом; заміненим атомом галогену C_{1-4} алкілом; гідрокси; заміненим гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; заміненим атомом галогену C_{1-4} алкокси; $S(O)_m C_{1-4}$ алкілом; $-C(O)-$; $C(O)C_{1-4}$ алкілом; $NR_{21}R_{31}$; чи арилом чи арилалкілом, і де дані групи, що містять арил, також можуть бути незалежно замінені в кожному випадку один чи два рази атомом галогену, гідрокси, заміненим гідрокси алкілом, C_{1-4} алкокси; $S(O)_m C_{1-4}$ алкілом; аміно; моно- і дизаміненим C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

Відповідно R_{15} і R_{25} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу чи арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково замінені; чи R_{15} і R_{25} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково замінене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, сірки чи NR_9 ; і де дані групи необов'язково замінені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміненим гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміненим атомом галогену C_{1-10} алкокси; C_{1-10} алкілом; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4R_{14}$; $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом; $NR_4C(O)$ арилом; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{1-10} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом; заміненим атомом галогену C_{1-10} алкілом; арилом, арил C_{1-4} алкілом; гетероциклілом і гетероцикліл C_{1-4} алкілом; гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероцикліл і гетероарил, можуть бути також замінені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, C_{1-4} алкілом, гідрокси, заміненим гідрокси C_{1-4} алкілом, C_{1-10} алкокси, $S(O)_m$ алкілом, аміно, моно- і дизаміненим C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

Відповідно R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, необов'язково заміненого C_{1-10} алкілу, необов'язково заміненого C_{3-7} циклоалкілу, необов'язково заміненого C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, необов'язково заміненого арилу чи необов'язково заміненого арил C_{1-4} алкілу, необов'язково заміненого гетероарилу, необов'язково заміненого гетероарил C_{1-4} алкілу, необов'язково заміненого гетероциклілу чи необов'язково заміненого гетероцикліл C_{1-4} алкілу; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, можуть утворити необов'язково замінене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом,

вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки.

R_4 і R_{14} , крім атома водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкіл, арил, арил C_{1-4} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-4} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-4} алкіл, і R_4 і R_{14} , що утворюють кільце, усі необов'язково заміщені один чи більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно в кожному випадку атомом галогену, таким як атом фтору, атом хлору, атом бромовий чи атом йоду; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-10} алкокси, таким як метокси чи етокси; C_{1-10} алкілом; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкокси; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$, таким як метилтіо, метилсульфініл чи метилсульфоніл; $C(O)R_i$; $C(O)OR_i$; $C(O)NR_4R_{14}$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_dR_d$, $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом; $NR_4C(O)$ арилом; NR_4R_{14} ; ціано; нітро; C_{1-10} алкілом, таким як метил, етил, н-пропіл, трет-бутил тощо; C_{3-7} циклоалкілом і C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілом, таким як циклопропіл, циклопропілметил чи циклопропілетил тощо; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом, таким як CF_2CF_2H , CH_2CF_3 чи CF_3 ; C_{1-10} алкілом, заміщеним один чи більше разів необов'язково заміщеним арилом; необов'язково заміщеним арилом, таким як феніл, чи необов'язково заміщеним арил C_{1-4} алкілом, таким як бензил чи фенетил; незаміщеним чи заміщеним гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом; незаміщеним чи заміщеним гетероциклілом чи гетероцикліл C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероарил і гетероцикліл, можуть бути також заміщені незалежно в кожному випадку один чи два рази атомом галогену; C_{1-4} алкілом; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

Відповідно, коли R_4 і R_{14} разом з атомом азоту піддаються циклізації з утворенням необов'язково заміщеного кільця, такого як описане вище, то такі кільця включають, але не обмежуються цим, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін і тіоморфолін (включаючи групи з окисленим атомом сірки).

Відповідно R_6 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклілу, гетероцикліл C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу чи гетероарил C_{1-10} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені незалежно в кожному випадку один чи більше разів, переважно 1-2 рази, атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену 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; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; незаміщеним арилом чи арил C_{1-4} алкілом, незаміщеним чи заміщеним гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом, незаміщеним чи заміщеним гетероциклілом чи гетероцикліл C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероцикліл чи гетероарил, також можуть бути заміщені незалежно в кожному випадку один чи два рази атомом галогену, гідрокси, заміщеним гідрокси алкілом, C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

Відповідно R_9 кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, $C(Z)R_6$, необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, необов'язково заміщеного арилу чи необов'язково заміщеного арил C_{1-4} алкілу. Дані групи, що містять алкіл, арил і арилалкіл, можуть бути необов'язково заміщені 1 чи 2 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену 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; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; арилом чи арил C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, також можуть бути заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, гідрокси, заміщеним гідроксалькілом, C_{1-10} алкокси; $S(O)_mC_{1-4}$ алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

Відповідно 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де дані групи можуть бути необов'язково заміщені один чи більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно в кожному випадку атомом водню, атомом галогену, нітро, C_{1-10} алкілом, заміщеним атомом галогену 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, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_{16}R_{26}$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

В одному варіанті здійснення групи R_3 необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену, нітро, C_{1-4} алкілом, заміщеним галогеном C_{1-4} алкілом, C_{2-4} алкенілом, C_{2-4} алкінілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілом, C_{5-6} циклоалкенілом, C_{5-6} циклоалкеніл C_{1-4} алкілом, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$ чи $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$.

В одному варіанті здійснення групи R_3 необов'язково заміщені незалежно один чи більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно, де в кожному випадку необов'язковий замісник для R_3 незалежно вибраний з атома галогену, C_{1-10} алкілу, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ і заміщеного галогеном C_{1-10} алкілу.

В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники незалежно вибрані в кожному випадку з атома галогену, C_{1-10} алкілу, гідрокси, C_{1-10} алкокси, ціано, нітро, аміно чи заміщеного атомом галогену C_{1-10} алкілу. У ще одному варіанті здійснення замісники R_3 вибрані незалежно з атома галогену,

як-от атом фтору, атом хлору, атом броду чи атом йоду, чи C_{1-10} алкілу, такого як метил.

В одному варіанті здійснення групи R_3 вибрані з неонов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, неонов'язково заміщеного C_{3-7} циклоалкілу, неонов'язково заміщеного C_{3-7} циклоалкілалкілу чи неонов'язково заміщеного арилу. В іншому варіанті здійснення R_3 вибраний з неонов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу чи неонов'язково заміщеного арилу. В іншому варіанті здійснення R_3 представляє неонов'язково заміщений феніл. На додаток до цього варіанта здійснення R_3 представляє фенільне кільце, заміщене один чи більше разів незалежно в кожному випадку атомом фтору, атомом хлору, гідрокси, метокси, метилом чи трифторметилом. Переважно R_3 є 2,6-дифторфенілом.

Відповідно в одному варіанті здійснення, коли R_3 є арильною групою, те це фенільне кільце. Фенільне кільце неонов'язково заміщено незалежно в кожному випадку один чи більше разів, переважно 1-4 рази, атомом галогену, C_{1-4} алкілом чи заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкілом. Фенільне кільце може бути відповідно монозаміщеним у положеннях 2, 4 чи 6 чи дизаміщеним у положеннях 2,4 чи 2,6, наприклад, 2-фтор, 4-фтор, 2,4-дифтор, 2,6-дифтор чи 2-метил-4-фтор; чи тризаміщеним у положеннях 2,4,6, наприклад 2,4,6-трифтор.

Відповідно R_7 незалежно вибраний у кожному випадку з C_{1-6} алкілу, арилу, арил C_{1-6} алкілу, гетероциклілу, гетероциклілу C_{1-6} алкілу, гетероарилу чи гетероарил C_{1-6} алкілу; і де кожна з даних груп може бути неонов'язково заміщена один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену 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; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом; арилом чи арил C_{1-4} алкілом; і де дані групи, що містять арил, також можуть бути заміщені один чи два рази атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідроксіалкілом; C_{1-10} алкокси; $S(O)_m$ алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом; C_{1-4} алкілом аміно чи CF_3 .

Відповідно R_{16} і R_{26} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу; чи R_{16} і R_{26} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють незаміщене чи заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце неонов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, сірки чи NR_9 .

Відповідно n дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10.

Відповідно X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_n(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_n(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_nN(R_2)(R_2')$ чи $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_9R_q$.

В одному варіанті здійснення винаходу X представляє $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_9R_q$;

Відповідно X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ чи $CR_{10}R_{20}$. В одному варіанті здійснення винаходу X_1 представляє $N(R_n)$ чи O .

Відповідно R_h вибраний з неонов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$

CH_2-CH_2- , $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)-CH_2-$.

Відповідно R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкенілу C_{1-10} алкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу чи гетероциклілу C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути неонов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки.

Відповідно R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу.

Відповідно R_2 незалежно вибраний з атома водню, неонов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, неонов'язково заміщеного C_{3-7} циклоалкілу, неонов'язково заміщеного C_{3-7} циклоалкілалкілу, неонов'язково заміщеного арилу, неонов'язково заміщеного арил C_{1-10} алкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного гетероарил C_{1-10} алкілу, неонов'язково заміщеного гетероциклілу, неонов'язково заміщеного гетероциклілу C_{1-10} алкілу, чи R_2 представляє групу $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_q(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(A_1)(A_2)(A_3)$.

Відповідно q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6.

Групи R_2 , крім атома водню, можуть бути неонов'язково заміщені один чи більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно в кожному випадку C_{1-10} алкілом, заміщеним галогеном 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} циклоалкенілу C_{1-10} алкілом, атомом галогену, $-C(O)$, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_eC_{1-4}$ алкіл NR_eR_e , $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_e$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_e$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(=N(R_{10}))NR_eR_e$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_e$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_e$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(Z)NR_eR_e$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10})C(Z)OR_7$.

Відповідно R_e і R_e' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу чи гетероарил C_{1-4} алкілу, де дані групи можуть бути неонов'язково заміщені; чи R_e і R_e' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце неонов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ; і де кожна з даних груп, включаючи утворене кільце і крім атома водню, можуть бути заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси C_{1-10} алкілом; C_{1-10} алкокси; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкокси;

C₁₋₁₀ алкілом; заміщеним атомом галогену C₁₋₄ алкілом; S(O)_mR_f; C(O)R_j; C(O)OR_j; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)OR₇; (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)NR_dR_d; C(O)NR₄R₁₄; NR₄C(O)C₁₋₁₀ алкілом; NR₄C(O)арилом; ціано; нітро; NR₄R₁₄; C₁₋₁₀ алкілом; C₃₋₇ циклоалкілом; C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілом; заміщеним галогеном C₁₋₁₀ алкілом; арилом; арил C₁₋₄ алкілом; гетероциклілом; гетероциклі C₁₋₄ алкілом; гетероарилом чи гетероарил C₁₋₄ алкілом; і де дані групи, що містять арил, гетероциклі і гетероарил, можуть бути також необов'язково заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; C₁₋₄ алкілом; гідрокси; заміщеним гідрокси C₁₋₄ алкілом; C₁₋₁₀ алкокси; S(O)_m алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C₁₋₄ алкілом аміно, C₁₋₄ алкілом чи CF₃.

Відповідно R_f незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C₁₋₁₀ алкілу, арилу, арил C₁₋₁₀ алкілу, гетероарилу, гетероарил C₁₋₁₀ алкілу, гетероциклілу чи гетероциклі C₁₋₁₀ алкілу, де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені.

Коли X представляє R₂, і R₂ незалежно є заміщеним гетероциклілом чи гетероцикліалкілом, то група, що містить гетероциклі, відповідно вибрана з тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену (включаючи групи з окисленим атомом сірки), азиридинілу, піролінілу, піролідінілу, 2-оксо-1-піролідінілу, 3-оксо-1-піролідінілу, 1,3-бенздіоксол-5-ілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфоліно і тіоморфоліно (включаючи групи з окисленим атомом сірки).

В одному варіанті здійснення R₂ представляє необов'язково заміщений піперидиніл чи піперазиніл.

В іншому варіанті здійснення, коли R₂ представляє необов'язково заміщене гетероциклічне чи гетероцикліалкільне кільце, то кільце заміщене один чи більше разів незалежно необов'язково заміщеним гетероциклілом, гетероцикліалкілом, арилом, арилалкілом, алкілом, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e чи (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)OR₇. Друге гетероциклічне кільце відповідно вибране з необов'язково заміщеного тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену (включаючи групи з окисленим атомом сірки), азиридинілу, піролінілу, піролідінілу, 2-оксо-1-піролідінілу, 3-оксо-1-піролідінілу, 1,3-бенздіоксол-5-ілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, діазепіну, морфоліно і тіоморфоліно (включаючи групи з окисленим атомом сірки). Відповідно друге гетероциклічне кільце вибране з морфоліно, піперидину чи піролідінілу.

В одному варіанті R₂ представляє 4-аміно-1-піперидиніл, 1,1-диметилетилкарбоніламіно-1-піперидиніл, 4-метил-2-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-піролідініл)-1-піперидиніл, 4-метил-1,4'-

біпіперидин-1'-іл, 4-(4-морфолініл)-1-піперидиніл, 4-(дифенілметил)-1-піперазиніл чи 4-метилгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл.

Відповідно R₂ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкілалкілу, арилу, арил C₁₋₁₀ алкілу, гетероарилу, гетероарил C₁₋₁₀ алкілу, гетероциклілу чи гетероциклі C₁₋₁₀ алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена 1-4 рази незалежно в кожному випадку C₁₋₁₀ алкілом, заміщеним атомом галогену C₁₋₁₀ алкілом, C₂₋₁₀ алкенілом, C₂₋₁₀ алкінілом, C₃₋₇ циклоалкілом, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілом, C₅₋₇ циклоалкенілом, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₁₀ алкілом, атомом галогену, -C(O), ціано, нітро, арилом, арил C₁₋₁₀ алкілом, гетероарилом, гетероарил C₁₋₁₀ алкілом, гетероциклілом, гетероциклі C₁₋₁₀ алкілом, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_eC₁₋₄алкілNR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(=N(R₁₀))NR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)NR_eR_e чи (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)OR₇.

В одному варіанті здійснення, коли X представляє (CH₂)_nN(R₂)(R₂'), те один з R₂ чи R₂' представляє атом водню чи метил.

В одному варіанті здійснення, коли R₂' представляє необов'язково заміщений гетероциклі чи гетероциклі C₁₋₁₀ алкіл, то група, що містить гетероциклі, заміщена один чи більше разів незалежно C₁₋₁₀ алкілом, арилом, гетероциклілом, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀)C(Z)OR₇ чи (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆. Конкретніше, це - метил, етил, NHC(O)O-CCH₃, N(CH₃)C(O)O-CCH₃, аміно, метиламіно, диметиламіно, феніл, піперидин, піролідін, 1-етилпропіл, 4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл, 1,4'-біпіперидин-1'-іл, морфоліно.

В одному варіанті здійснення, коли X представляє (CH₂)_n(R₂)(R₂'), де R₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, циклоалкіл, гетероциклі, гетероциклі C₁₋₁₀ алкіл, гетероариалкіл. Відповідно, коли R₂ є необов'язково заміщеним циклоалкілом, то це - циклогексильове кільце. В одному варіанті здійснення циклогексильове кільце представляє необов'язково заміщений один чи більше разів (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e.

Відповідно, коли R₂' представляє необов'язково заміщений гетероциклі чи гетероциклі C₁₋₁₀ алкіл, то кільце вибране з тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, тетрагідротіофену (включаючи групи з окисленим атомом сірки), азиридинілу, піролінілу, піролідінілу, 2-оксо-1-піролідінілу, 3-оксо-1-піролідінілу, 1,3-бенздіоксол-5-ілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу, діазепіну, гексагідро-1H-азепіну, морфоліно і тіоморфоліно (включаючи групи з окисленим атомом сірки). Краще кільце представляє піперидин, піперазин, піролідін, 2-оксо-1-піролідін, морфоліно, гексагідро-1H-азепіну. В одному варіанті здійснення кільця замі-

шені один чи більше разів, переважно 1-4 рази, незалежно C_{1-10} алкілом, арилом, ариалкілом, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

В одному варіанті здійснення $(CH_2)_n(R_2')(R_2'')$ представляє 1-(фенілметил)-4-піперидинамін, 2-[4-(фенілметил)-1-піперазиніл]етиламін, 2-(1-піперидиніл)етиламін, 2-(1-метил-2-піролідиніл)етиламін, 1-[(фенілметил)-3-піродилініл]амін, 3-[(1-піролідиніл)пропіл]амін, 3-[(гексагідро-1H-азепін-1-іл)пропіл]амін, (1-метил-4-піперидиніл)амін, 3-[(4-морфолініл)пропіл]амін, 3-[(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]амін, 2-[(4-морфолініл)етил]амін, 2-[(1-піролідиніл)етил]амін чи [(1-етил-2-піролідиніл)метил]аміно.

В одному варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_n(R_2')(R_2'')$ і R_2' є необов'язково заміщеним C_{1-10} алкілом, то алкіл заміщений один чи більше разів незалежно $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ чи $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'C_{1-4}$ алкіл NR_eR_e' . В одному варіанті здійснення R_e і R_e' незалежно необов'язково заміщені C_{1-4} алкілом, таким як метил, етил, ізопропіл, н-бутил чи трет-бутил. Переважно $(CH_2)_n(R_2')(R_2'')$ представляє 3-(диметиламіно)пропіл(метил)амін, 3-(диметиламіно)пропіламін, пропіламін, (2,2-диметилпропіл)амін, (2-гідроксипропіл)аміно, 2-(диметиламіно)етиламін, 2-(диметиламіно)етил(метил)амін, 3-(диметиламіно)пропіламін, 2-(диметиламіно)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-метилбутиламінчи3-[(3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]пропіл(метил)амін.

Відповідно R_2' вибраний з атома водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкілалкілу, арилу, арил C_{1-10} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені 1-4 рази незалежно в кожному випадку C_{1-10} алкілом, заміщеним галогеном 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, атомом галогену, -C(O), ціано, нітро, арилом, арил C_{1-10} алкілом, гетероарилом, гетероарил C_{1-10} алкілом, гетероциклілом, гетероцикліл C_{1-10} алкілом, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'C_{1-4}$ алкіл NR_eR_e' , $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NO_6)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_eR_e'$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$; чи де R_2' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$.

Відповідно t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6.

Відповідно q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10.

Відповідно A_1 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил чи арил C_{1-10} алкіл.

Відповідно A_2 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, арил чи арил C_{1-10} алкіл.

Відповідно A_3 представляє атом водню чи необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл.

C_{1-10} алкіл для груп A_1 , A_2 і A_3 може бути необов'язково заміщений один чи більше разів незалежно в кожному випадку, переважно 1-4 рази, атомом галогену, таким як атом хлору, атом фтору, атом броду чи атом йоду; заміщеним атомом галогену C_{1-10} алкілом, таким як CF_3 чи CH_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} циклоалкеніл C_{1-10} алкілом, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)NR_4R_{14}$ чи $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу X представляє R_2 , і R_2 є $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$. У додатковому варіанті здійснення q' дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, коли R_2 представляє групу $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, то q' дорівнює 0, X_1 представляє атом азоту, q дорівнює 0 чи 1, A_1 є необов'язково заміщеним гетероциклілом чи гетероциклілалкілом, і A_2 представляє необов'язково заміщений арил. Конкретніше, R_2 представляє 2-феніл-2-[(1-піролідиніл)етил]аміно чи 1-феніл-2-[(1-піролідиніл)етил]аміно.

В одному варіанті здійснення винаходу одна чи більш із груп A_1 , A_2 і A_3 заміщена $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$. В іншому варіанті здійснення винаходу замісник R_6 у $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ представляє атом водню.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу X представляє R_2 , і R_2 є $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, таким як $CH(CH_2OH)_2$ чи $C(CH_3)(CH_2OH)_2$; чи коли R_2 є $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, і q' дорівнює 0, те тоді група представляє $X_1(CR_{10}R_{20})_qCH(CH_2OH)_2$ чи $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(CH_3)(CH_2OH)_2$; в іншому варіанті здійснення X_1 є атомом кисню чи атомом азоту.

В одному варіанті здійснення даного винаходу X представляє R_2 , OR_2 , $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ чи $(CH_2)_n(R_2')(R_2'')$.

В іншому варіанті здійснення X представляє $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ чи $(CH_2)_n(R_2')(R_2'')$.

У ще одному варіанті здійснення X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ чи $(CH_2)_n(R_2)(R_2'')$.

У ще одному варіанті здійснення X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$.

У ще одному варіанті здійснення X представляє $(CH_2)_n(R_2)(R_2'')$.

В одному варіанті здійснення даного винаходу X представляє R_2 , OR_2 , $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ чи $(CH_2)_n(R_2)(R_2'')$.

Відповідно, коли X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, тоді R_4 і R_{14} є C_{1-10} алкілом, арилом, арил C_{1-4} алкілом, гетероциклілом, гетероциклі C_{1-4} алкілом, гетероарилом чи гетероарил C_{1-4} алкілом. Відповідно C_{1-4} алкіл може бути заміщений один чи більше разів незалежно в кожному випадку NR_4R_{14} ; атомом галогену; гідрокси; алкокси; $C(O)NR_4R_{14}$ чи $NR_4C(O)C_{1-10}$ алкілом. Переважно C_{1-4} алкіл заміщений NR_4R_{14} .

В одному варіанті здійснення, щонайменше, один з R_4 чи R_{14} може представляти атом водню, коли R_4 чи R_{14} не піддаються циклізації. В іншому варіанті здійснення жоден з R_4 чи R_{14} не є атомом водню.

В одному варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, тоді один з R_4 і R_{14} є атомом водню, та інший представляє необов'язково заміщений гетероарил C_{1-4} алкіл. Відповідно необов'язково заміщений гетероарилалкіл представляє імідазоліалкіл, такий як 1H-імідазол-2-ілметил.

В іншому варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, тоді один з R_4 і R_{14} є гетероарил C_{1-4} алкілом, де гетероарильне кільце вибрано з необов'язково заміщеного тієнілу, піролілу, оксазолілу, тiazолілу, ізоксазолілу, ізотiazолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, бензоксазолілу, бензімідазолілу і бензотiazолілу. Переважно гетероарил C_{1-4} алкіл вибраний з необов'язково заміщеного піролілу, оксазолілу, тiazолілу, ізоксазолілу, імідазолілу, бензоксазолілу, бензімідазолілу й бензотiazолілу.

В іншому варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ і один з R_4 і R_{14} є гетероциклі C_{1-4} алкілом, то тоді необов'язково заміщене гетероциклічне кільце вибрано з необов'язково заміщеного тетрагідропіролу, тетрагідропірану, тетрагідрофурану, піролінілу, піролідинілу, імідазолінілу, імідазолідинілу, індолінілу, піразолінілу, піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу й морфоліно. Переважно гетероциклі C_{1-4} алкіл вибраний з необов'язково заміщеного піролінілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу й морфоліно.

В іншому варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ і R_4 і R_{14} разом з атомом азоту піддаються циклізації з утворенням необов'язково заміщеного кільця, такого як описане вище, то такі кільця включають, але не обмежуються цим, піролідін, піперидин, піперазин, діазепін і морфолін.

В іншому варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ і замісники R_4 і R_{14} піддаються циклізації з утворенням гетероциклічного 5-членного кільця, то таке кільце необов'язково заміщено, як тут визначено. В тому випадку, коли замісники R_4 і R_{14} піддаються циклізації з утворенням гетероциклічного 4-7-членного кільця, то не-

обов'язкові замісники відповідно вибрані з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10'})C(Z)OR_7$, NR_4R_{14} чи C_{1-10} алкілу, заміщеного один чи більше разів необов'язково заміщеним арилом. Конкретніше такі замісники включають феніл, піролідиніл, 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 й диметиламіно.

В одному варіанті здійснення замісник X є 1,4'-біпіперин-1-іловим циклом, що може бути необов'язково заміщений, наприклад, це - 4-метил-1,4'-біпіперин-1-іл; 4-піперидиніламіно; 4-аміно-1-піперидиніл; 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно; 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-піролідиніл)-1-піперидиніл; 4-(дифенілметил)-1-піперазиніл; 4-метилгексагідро-1H-1,4-діазепін-1-іл; 4-пропіл-1-піперазиніл чи 4-бутил-1-піперазиніл. У додатковому варіанті здійснення замісник X представляє необов'язково заміщений 1,4'-біпіперин-1'-іловий цикл, 4-аміно-1-піперидиніл чи 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно.

В іншому варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_n(R_2)(R_2'')$ і R_2 є необов'язково заміщеним C_{1-10} алкілом, то алкіл заміщений $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, і R_e і $R_{e'}$ представляють атом водню чи необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл. Відповідно група X представляє 3-(діетиламіно)пропіламіно, 3-(діетиламіно)пропіл(метил)аміно, 3-(диметиламіно)пропіл(метил)аміно, 2-(диметиламіно)етиламіно, 1-(метилетил)амінопропіламіно, (1,1-диметилетил)амінопропіламіно, (1-метилетил)аміноетиламіно, 2-(метиламіно)етиламіно, 2-аміноетил(метил)аміно чи 2-(диметиламіно)етил(метил)аміно.

В іншому варіанті здійснення, коли X представляє $(CH_2)_n(R_2)(R_2'')$ і R_2 є необов'язково заміщеним гетероарил C_{1-10} алкілом, то гетероарильна група представляє необов'язково заміщений імідазол.

В одному варіанті здійснення винаходу, щонайменше, один з R_4 і R_{14} може бути атомом водню, коли R_4 і R_{14} не піддаються циклізації.

В одному варіанті здійснення R_3 представляє 2,6-дифторфеніл, $R_{1'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, атома фтору чи метилу; g дорівнює 1 чи 2; і R_1 вибраний з $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$ чи $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, чи $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$. Переважно R_1 вибраний з $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$. В іншому варіанті здійснення група R_b вибрана з тiazолілу, C_{1-10} чи алкілу необов'язково заміщеного арилу. В іншому варіанті здійснення група R_b є пропілом чи 4-

фторпропілом. У ще одному варіанті здійснення R_b представляє тiazоліл.

В іншому варіанті здійснення X відповідно вибраний з (1H-імідазол-2-ілметил)аміно чи 4-метил-1,4'-біпіперидин-1'ілу, 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно, 4-аміно-1-піперидинілу, 3-(діетиламіно)пропіламіно, 3-(диметиламіно)пропіл(метил)аміно, (диметиламіно)пропіл(метил)аміно, (диметиламіно)етиламіно, (1-метилетил)амінопропіламіно, (1-метилетил)аміноетиламіно, 2-(метиламіно)етиламіно, 2-аміноетил(метил)аміно чи 2-(диметиламіно)етил(метил)аміно.

В одному варіанті здійснення R_3 представляє 2,6-дифторфеніл, R_1 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, атома фтору чи метилу; g дорівнює 1 чи 2; і R_1 вибраний з $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, де R_b представляє C_{1-10} алкіл чи необов'язково заміщений арил, переважно пропіл чи 4-фторфеніл, чи необов'язково заміщений гетероарил, переважно тiazоліл; X представляє $(CH_2)_n(R_2)(R_{2'})$, і n дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення X є $(CH_2)_n(R_2)(R_{2'})$, $R_{2'}$ представляє атом водню, n дорівнює 0, і R_2 представляє алкіл, заміщений $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$. У додатковому варіанті здійснення R_e і $R_{e'}$ незалежно вибрані з необов'язково заміщеного C_{1-4} алкілу, такого як метил, етил, ізопропіл, н-бутил чи трет-бутил, переважно етил.

Іншим варіантом здійснення винаходу є група сполук формули (Ic), підгрупа сполук (I) і (Ia), у яких R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, і R_b є необов'язково заміщеним гетероарилом, необов'язково заміщеним гетероарил C_{1-10} алкілом, необов'язково заміщеним гетероциклілом і необов'язково заміщеним гетероциклілом C_{1-10} алкілом, Інші групи аналогічні представленими вище для формули (I) і (Ia).

В іншому варіанті здійснення для сполук формули (Ic) R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_vR_b$, і R_b є необов'язково заміщеним гетероарилом чи необов'язково заміщеним гетероарил C_{1-10} алкілом.

Відповідно гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл і гетероциклілалкіл мають значення, вказані вище, для формули (I) і (Ia). Кращим гетероарильним кільцем є необов'язково заміщене тiazолілове кільце, піридилінове кільце чи тiофенове кільце.

В одному варіанті здійснення даного винаходу для сполук формули (I), (Ia) і (Ic), а також для інших представлених тут формул, R_1 незалежно вибраний з атома водню, атома галогену, C_{1-4} алкілу чи заміщеного атомом галогену C_{1-4} алкілу. В іншому варіанті здійснення R_1 незалежно вибраний з атома водню, атома фтору, атома хлору, метилу чи CF_3 . В одному варіанті здійснення, коли R_1 заміщений у фенільному кільці в орто-положенні, і другий R_1 також заміщений у кільці, то тоді переважно, щоб друге заміщення не знаходилося в іншому орто-положенні.

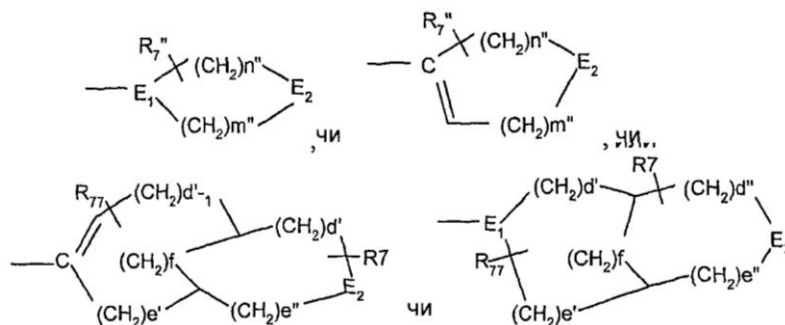
В одному варіанті здійснення винаходу g дорівнює 1 чи 2.

Відповідно в одному варіанті здійснення, коли R_3 є арильною групою, те це - фенільне кільце, і фенільне кільце необов'язково заміщено, незалежно в кожному випадку один чи більше разів, переважно 1-4 рази, атомом галогену, C_{1-4} алкілом чи заміщеним атомом галогену C_{1-4} алкілом. Фенільне кільце відповідно може бути монозаміщеним у положеннях 2, 4 чи 6, чи дизаміщеним у положеннях 2,4, наприклад, 2-фтор, 4-фтор, 2,4-дифтор, 2,6-дифтор, 6-дифтор чи 2-метил-4-фтор; чи тризаміщеним у положеннях 2,4,6, наприклад, 2,4,6-трифтор. Переважно R_3 представляє 2,6-дифторфеніл.

В одному варіанті здійснення R_3 представляє 2,6-дифторфеніл, R_1 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, атома фтору чи метилу; g дорівнює 1 чи 2.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) можуть також включати для X групу B-He-Ar-Cус, наведену в патенті США 6809199, розкриття якого включено тут для інформації.

Як представлено в даних патенту США 6809199 група He-Ar-Cус відповідно вибрана з:



де
 d представляє ціле число, що має значення 1, 2, 3 чи 4;
 d' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2 чи 3;

d'' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2 чи 3;
 e дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

е' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2 чи 3;

е" дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2 чи 3;

f дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2 чи 3;

d+e дорівнює 2,3,4,5 чи 6;

d'+e"=d;

e'+e"=m.

Відповідно R_7 , R_{77} і $R_{77'}$ кожен незалежно вибраний з атома водню і групи, вибраної з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{4-6} циклоалкіл- C_{0-6} алкілу, $N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкіл) C_{1-4} алкіл- $N(C_{0-4}$ алкілу), $-N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкілу), C_{1-3} алкіл- $CO-C_{0-4}$ алкілу, C_{0-6} - $O-C(O)-C_{0-4}$ алкілу, C_{0-6} - $C(O)O$ C_{0-4} алкілу, $-N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкіл)(C_{0-4} алкіл) $C(O)(C_{0-4}$ алкілу), феніл- C_{0-4} алкілу, піридил- C_{0-4} алкілу, піримідиніл- C_{0-4} алкілу, піразиніл- C_{0-4} алкілу, тіофеніл- C_{0-4} алкілу, піразоліл- C_{0-4} алкілу, імідазоліл- C_{0-4} алкілу, триазоліл- C_{0-4} алкілу, азетидиніл- C_{0-4} алкілу, піролідиніл- C_{0-4} алкілу, ізохінолініл- C_{0-4} алкілу, інданіл- C_{0-4} алкілу, бензотіазоліл- C_{0-4} алкілу, будь-які групи, необов'язково заміщені 1-6 замісниками, де кожен

замісник незалежно є -ОН, $-N(C_{0-4}$ алкіл)(C_{0-4} алкілом), C_{1-4} алкілом, C_{1-6} алкоксиллом, C_{1-6} алкіл- $CO-C_{0-4}$ алкілом, піролідиніл- C_{0-4} алкілом- чи атомом галогену; чи $R_{77'}$ разом зі зв'язком від відсутнього водню кільця представляє =O.

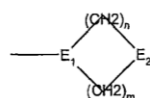
Відповідно В представляє - C_{1-6} алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $O-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $NH-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $NH-C_{3-7}$ циклоалкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $N(C_{0-3}$ алкіл)- $C(O)-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $NH-SO_2-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл-, $-C_{0-3}$ алкіл- $S-C_{0-3}$ 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- чи одинарний зв'язок.

Відповідно E_1 представляє CH , N чи CR_6 ; чи В і E_1 разом утворюють подвійний зв'язок, тобто $-CH=C$.

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

Відповідно R_{66} незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C_{0-4} алкілу, $-C(O)-O(C_{0-4}$ алкілу) чи $-C(O)-N(C_{0-4}$ алкіл)-(C_{0-4} алкілу).

В альтернативному варіанті здійснення даного винаходу група $He-Ar-Cus$ представляє:



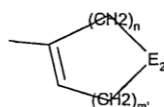
n = від 1 до 4

m = від 0 до 4

$n+m$ = від 2 до 6

$E_1 = CH, CR_6, N$ чи В- E_1 можуть бути подвійним зв'язком ($C=C$);

чи

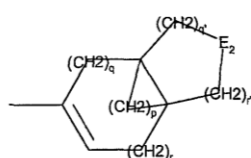


n = від 1 до 4

m' = від 0 до 3

$n+m'$ = від 1 до 5;

чи



p = від 0 до 3

q = від 0 до 4

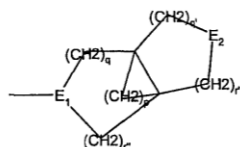
q' = від 0 до 4

r = від 0 до 4

r' = від 0 до 4

$q+q'+r+r'$ = від 2 до 6;

чи



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

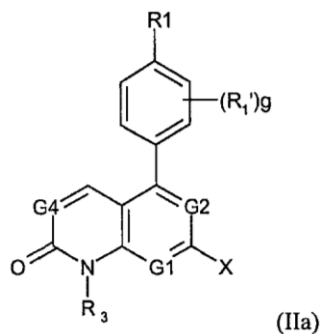
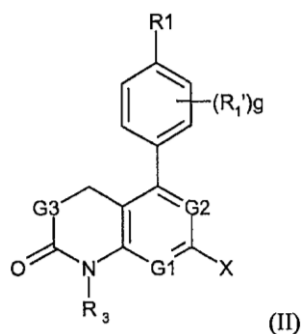
r'' = від 0 до 4

$q+q'+r+r'+r''$ = від 2 до 7

В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) можуть також включати для X групи, розкриті в заявці WO 2004/073628,

опублікованій у вересні 2004, Boehm et al., розкриття якої включено тут для інформації:

В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули (II) і (IIa) мають побудову:



у яких:

G_1 і G_2 представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

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

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)-CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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, гетероарили, гетероарил C_{1-10} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи
 $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_q(A_1)(A_2)(A_3)$ чи
 $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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, гетероарили чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

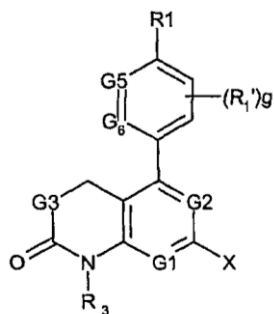
$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл



(III) чи

C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

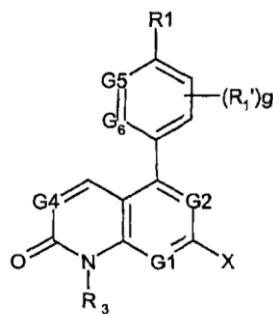
v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи фізіологічно функціональну похідну.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



(IIIa)

у яких

G_1 і G_2 представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

G_5 і G_6 незалежно вибрані з атома азоту чи CH ;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_n(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$,

$(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_n(R_2)(R_2')$ чи $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)-CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетеро-

цикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_1' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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, гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14}' , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

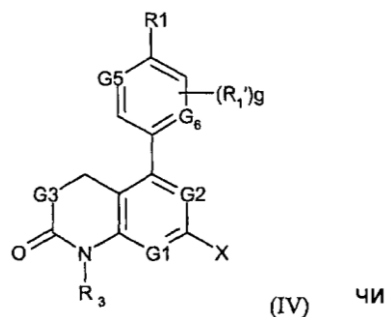
v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Очевидно, зрозуміло, що розходження між сполуками формул (I) і (Ia) і формул (II) і (IIa) і сполуками від формул (III) і (IIIa) до формул (V) і (Va) полягає не тільки в заміщенні кільця групою R_1 , але положеннями атома азоту в піридиновому кільці, наприклад, наявністю змінних G_5 і G_6 . Вста інші змінні мають те саме значення, що для формул (III) і (IIIa) до формул (V) і (Va), як описано для формул (I) і (Ia) тощо.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



у яких:

G_1 і G_2 представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

G_5 і G_6 незалежно вибрані з атома азоту чи CH ;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

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

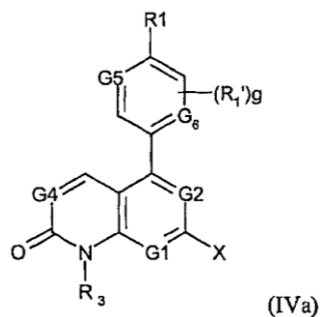
X_1 представляє $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ чи $CR_{10}R_{20}$;

R_n вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи
 $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи
 $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;



R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_g ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

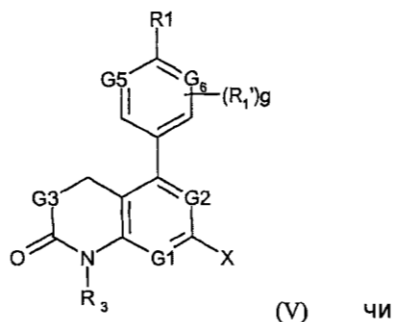
R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;



у яких:

G_1 і G_2 незалежно вибрані з атома азоту чи атома вуглецю;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

G_5 і G_6 представляють атом азоту чи CH , за умови, що тільки один з G_5 і G_6 є атомом азоту, а інший представляє CH ;

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

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Показовими прикладами сполук формул (IV) і (IVa) є:

4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойна кислота;

4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-пропілбензамід;

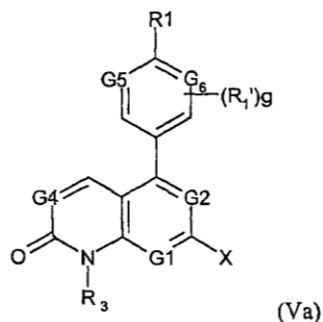
4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(1-метилетил)бензамід;

N-циклопропіл-4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензамід;

4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)бензамід;

4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

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

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

R_h вибраний з неонов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути неонов'язково заміщені, чи R_q і R_q разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

$R_{2'}$ представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена;

$R_{2''}$ представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути неонов'язково заміщені; чи де $R_{2''}$ представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

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

A_3 представляє атом водню чи неонов'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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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 чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з

даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце неонов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

$R_{4'}$ і $R_{14'}$ кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи $R_{4'}$ і $R_{14'}$ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце неонов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена;

R_d і $R_{d'}$ кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути неонов'язково заміщена; чи R_d і $R_{d'}$ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце неонов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

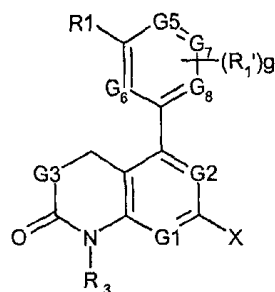
q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

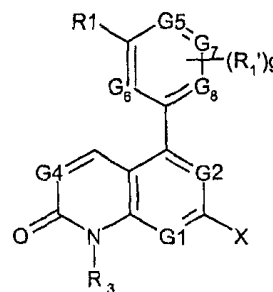
v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; i



(VI) чи



(VIa)

у яких:

G_1 і G_2 незалежно вибрані з атома азоту чи CH ;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

один з G_5 , G_6 , G_7 і G_8 представляє атом азоту, та інші є CH ;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R_2 , $OR_{2'}$, $S(O)_mR_{2'}$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_{2'}$, $(CH_2)_n(R_{10})C(O)R_{2'}$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_n(R_2)(R_{2'})$ чи $N(R_{10})R_nNH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

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

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

R_q і $R_{q'}$ незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і $R_{q'}$ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з да-

ти фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:

них груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

$R_{4'}$ і $R_{14'}$ кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи $R_{4'}$ і $R_{14'}$

разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є NR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

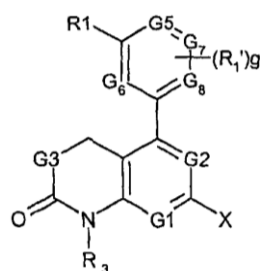
$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл



(VIb) чи

у яких:

G_1 і G_2 представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

G_5 і G_6 представляють атом азоту; і

G_7 і G_8 представляють CH ;

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

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C_{1-4} алкілу, заміщеного атомом галогену C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ чи $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє атом водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил

C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

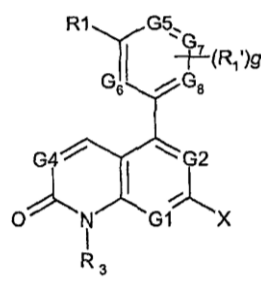
v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Очевидно, зрозуміло, що розходження між сполуками формул (I) і (Ia) і формул (II) і (IIa) і сполуками від формул (VII) до формул (VIIi) полягає не тільки в заміщенні кільця групи R_i , але положення двох атомів азоту в піридиновому кільці. Решта інших змінних те саме значення, що для формул (VI)-(VIIi), як описано для формул (I) і (Ia) тощо.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



(VIc)

C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

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

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

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

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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 чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утво-

рюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14}' , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-10} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2,

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10,

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

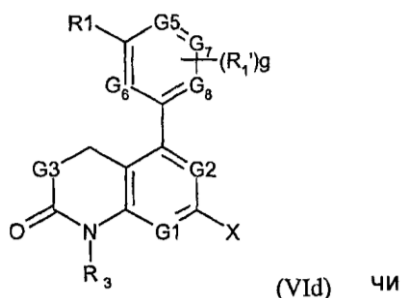
t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6, v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

й фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



у яких:

G_1 і G_2 незалежно вибрані з атома азоту чи CH;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH;

G_6 і G_8 представляють атом азоту; і G_5 і G_7 представляють CH;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

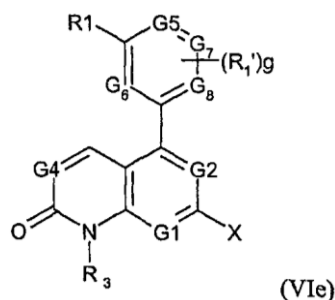
X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10}')S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10}')C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_n(R_2)(R_2')$ чи $N(R_{10}')R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2^f-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи



R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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, гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкіні-

лу чи $N NR_4 R_{14}$, за винятком того, що групи SR_5 є $SNR_4 R_{14}$, $S(O)_2 R_5$ є $SO_2 H$, і $S(O) R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

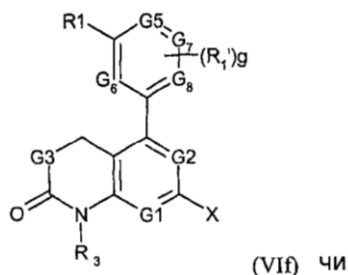
R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;



у яких:

G_1 і G_2 представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

G_5 і G_8 представляють атом азоту;

G_6 і G_7 представляють CH ;

R_1 представляє $C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10})C(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10})C(Z)N(R_{10})(CR_{10}R_{20})_v R_b$ чи $N(R_{10})OC(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$;

$R_{1'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C_{1-4} алкілу, заміщеного атомом галогену C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_v NR_d R_d$, $(CR_{10}R_{20})_v C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2 R_5$ чи $(CR_{10}R_{20})_v OR_{13}$;

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_m R_2$, $(CH_2)_n N(R_{10})S(O)_m R_2$, $(CH_2)_n N(R_{10})C(O)R_2$,

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

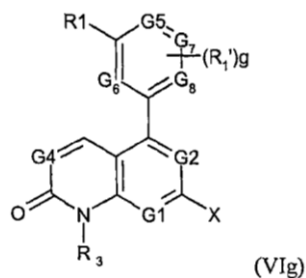
v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



$(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n (R_2)(R_2')$ чи $N(R_{10})R_h NH-C(=N-CN)NR_q R_q$;

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з да-

них груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_q X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_q X_1(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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 чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи $NR_4 R_{14}'$, за винятком того, що групи SR_5 є $SNR_4 R_{14}'$, $S(O)_2 R_5$ є $SO_2 H$, і $S(O) R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

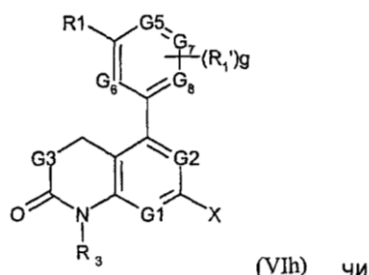
v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул:



у яких:

G₁ і G₂ представляють атом азоту;

G₃ представляє CH₂;

G₄ представляє CH;

G₆ і G₇ представляють атом азоту;

G₅ і G₈ 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 чи
N(R₁₀)OC(Z)(CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R_{1'} незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C₁₋₄ алкілу, заміщеного атомом галогену C₁₋₄ алкілу, ціано, нітро, (CR₁₀R₂₀)_vNR_dR_d, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ чи (CR₁₀R₂₀)_vOR₁₃;

R_b представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R₂, OR_{2'}, S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR_{2'}, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R_{2'}, (CH₂)_nNR₄R₁₄, (CH₂)_n(R_{2'})(R_{2''}) чи N(R₁₀)R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q;

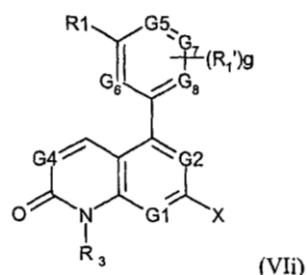
X₁ представляє N(R₁₁), O, S(O)_m чи CR₁₀R₂₀;

R_h вибраний 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-, -CH₂CH(OR₁₀)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-CH₂-CH₂- чи -CH₂-CH₂-O-C(O)CH₂-;

R_q і R_{q'} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню, C₁₋₁₀ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкілу, C₅₋₇ циклоалкенілу, C₅₋₇ циклоалкеніл C₁₋₁₀ алкілу, арилу, арил C₁₋₁₀ алкілу, гетероарилу, гетероарил C₁₋₁₀ алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_{q'} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R₂ представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R₂ представляє групи
(CR₁₀R₂₀)_qX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) чи
(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);



R_{2'} представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{2''} представляє атом водню, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_{2''} представляє групу (CR₁₀R₂₀)_iX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, арил чи арил C₁₋₁₀ алкіл;

A₂ представляє необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, арил чи арил C₁₋₁₀ алкіл;

A₃ представляє атом водню чи необов'язково заміщений C₁₋₁₀ алкіл;

R₃ представляє C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₁₀ алкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R₄ і R₁₄ кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C₁₋₄ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкіл C₁₋₄ алкілу, арилу, арил C₁₋₄ алкілу, гетероарилу, гетероарил C₁₋₄ алкілу, гетероарилу чи гетероарил C₁₋₄ алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R₄ і R₁₄ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_{4'} і R_{14'} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C₁₋₄ алкілу, чи R_{4'} і R_{14'} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR₉;

R₅ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C₁₋₄ алкілу, C₂₋₄ алкенілу, C₂₋₄ алкінілу чи NR₄R₁₄, за винятком того, що групи SR₅ є SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ є SO₂H, і S(O)R₅ є SOH;

R₉ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C₁₋₄ алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

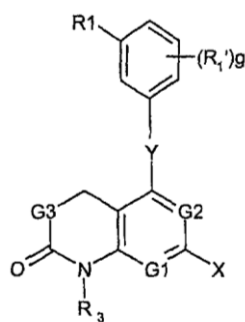
$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

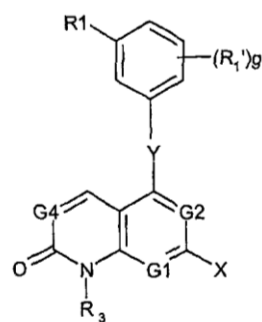
R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і $R_{d'}$ кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл



(A) чи



(A1)

у яких:

G_1 і G_2 незалежно представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

Y представляє $C(R_x)(R_z)$, $C(O)$, $N(R_z)$, $N(R_w)C(R_y)(R_z)$, атом кисню, $OC(R_y)(R_z)$, $S(O)_m$ чи $S(O)_mC(R_y)(R_z)$;

R_x представляє атом водню, C_{1-2} алкіл, $N(R_y)_2$, гідрокси, тіо, C_{1-2} алкокси чи $S(O)_mC_{1-2}$ алкіл;

R_y представляє атом водню чи C_{1-2} алкіл;

$R_{z'}$ представляє атом водню чи C_{1-2} алкіл;

R_w представляє атом водню чи C_{1-2} алкіл;

R_v незалежно вибраний з атома водню чи C_{1-2} алкілу;

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

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

R_b представляє атом водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, арил, арил

C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і $R_{d'}$ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул (A) і (A1):

C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_n(R_2')(R_2'')$ чи $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_{q'}$;

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і $R_{q'}$ незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і $R_{q'}$ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце

може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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, гетероарили чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14}' , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарили, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарили, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, чи сірки NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

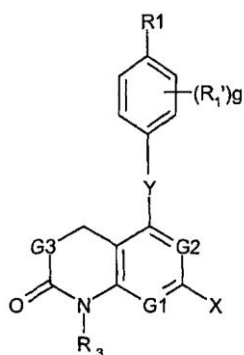
v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

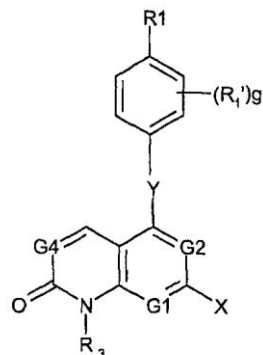
її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (A) і формули (A1) чи їхніх фармацевтично прийнятної похідної. Очевидно, зрозуміло, що розходження між сполуками формули (A) і формули (A1) і такими формул (I) і (Ia) полягає в лінкері Y. Відповідні групи R_1 , R_2 і R_3 тощо є однаковими для обох груп. Для даних цілей усе те, що застосовно для сполук формули (I), також застосовно для сполук формули (A), якщо не зазначено інакше.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул (B) і (B1):



(B) чи



(B1)

у яких:

G_1 і G_2 незалежно представляють атом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

Y представляє $C(R_x)(R_z)$, $C(O)$, $N(R_z)$, $N(R_w)C(R_y)(R_z)$, атом кисню, $OC(R_y)(R_z)$, $S(O)_m$ чи $S(O)_mC(R_y)(R_z)$;

R_x представляє атом водню, C_{1-2} алкіл, $N(R_v)_2$, гідрокси, тіо, C_{1-2} алкокси чи $S(O)_mC_{1-2}$ алкіл;

R_y представляє атом водню чи C_{1-2} алкіл;

R_z представляє атом водню чи C_{1-2} алкіл;

R_w представляє атом водню чи C_{1-2} алкіл;

R_v незалежно вибраний з атома водню чи C_{1-2} алкілу;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

X представляє R_2 , $OR_{2'}$, $S(O)_mR_{2'}$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_{2'}$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_{2'}$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, $(CH_2)_n(R_{2'})(R_{2''})$ чи $N(R_{10})R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q$;

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце

може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий ге-

тероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14} , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

$R_{10'}$ незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл

C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

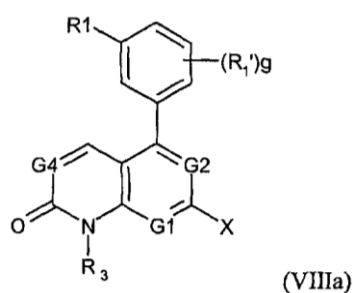
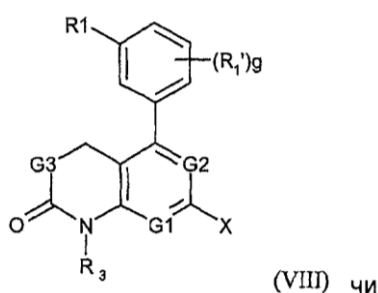
Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; і

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Очевидно, зрозуміло, що розходження між сполуками формули (B) і формули (B1) і такими формул (II) і (IIa) полягають у лінкері Y. Відповідні групи R_1 , R_2 і R_3 тощо є однаковими для обох груп. Для даних цілей усе те, що застосовно для сполук формули (II), також застосовно для сполук формули (B), якщо не зазначено інакше.

В іншому аспекті винаходу лінкер Y може бути присутнім аналогічним чином у тому самому положенні в усіх інших формулах, формулах (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII) тощо. Відповідні групи R_1 , R_2 і R_3 тощо є однаковими для обох груп.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формул (VIII) і (VIIIa):



у яких:

G_1 , G_2 незалежно представляють атом азоту чи CH , але G_1 і G_2 не є обоє атомом азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH ;

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

R_1' незалежно вибраний у кожному випадку з атома галогену, C_{1-4} алкілу, заміщеного атомом галогену C_{1-4} алкілу, ціано, нітро, $(CR_{10}R_{20})_vNR_dR_d'$,

$(CR_{10}R_{20})_vC(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ чи $(CR_{10}R_{20})_vOR_{13}$;

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

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

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, - $CH_2-C(O)-CH_2-$, - $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, - $CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, - $CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, - $CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, - $CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ чи - $CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, і де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_q X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_i X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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, гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де

дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14}' , за винятком того, що групи SR_5 є SNR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарилу, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

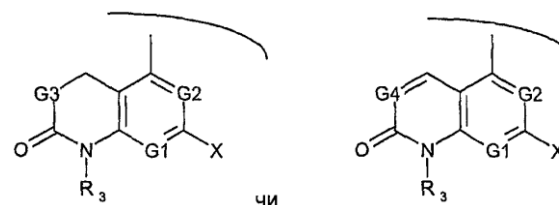
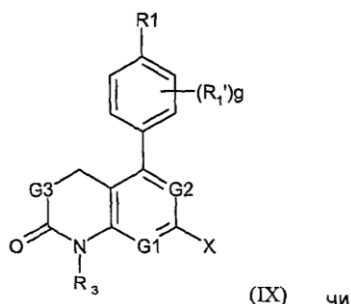
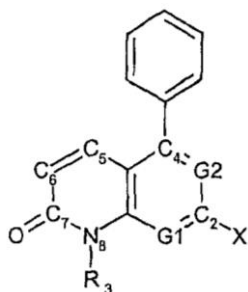
Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; та

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

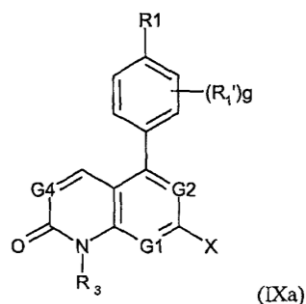
В іншому варіанті здійснення даного винаходу для сполук формул (VIII) і (VIIIa) група X може також представляти групу B-He-Ar-Cус, розкрити вище.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу для сполук формул (VIII) і (VIIIa) та інших формул група X може також представляти групу X, розкрити в заявці WO 2004/073628, опублікованій у вересні 2004 р., Boehm et al., розкриття якої включено тут для інформації.

Для даних цілей «основа», що включає групи G_1 і G_2 , буде мати систему нумерації, що дозволить розрізнити замісники (R_1 і R_1') у фенільному, піридиловому й піримідиновому кільці в положенні C_4 фармакофору; група X в положенні C_2 і замісник R_3 у положенні N_8 .



Показовим прикладом цього буде заміщення в положенні C_4 у сполуках формул (II) і (IIa) по даному фармакофору-«основі», що мають побудову:



у яких:

G_1 і G_2 незалежно представляють атом азоту чи CH, але G_1 і G_2 не є обоє атомами азоту;

G_3 представляє CH_2 ;

G_4 представляє CH;

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

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

R_b представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені;

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

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

R_h вибраний з необов'язково заміщеного C_{1-10} алкілу, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10})CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10})C(O)CH_2-$, $-CH_2CH(OR_{10})-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-O-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q і R_q' незалежно вибрані в кожному випадку з атома 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкілу, де всі дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені, чи R_q і R_q' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де дане кільце

може містити додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту чи атома сірки;

R_2 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи

R_2 представляє групи $(CR_{10}R_{20})_qX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ чи $(CR_{10}R_{20})_qO(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_2'' представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де дані групи, крім атома водню, можуть бути необов'язково заміщені; чи де R_2'' представляє групу $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

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

A_3 представляє атом водню чи 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, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_4 і R_{14} кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} 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, гетероарила, гетероарил C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_4 і R_{14} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 4-7 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи атома азоту;

R_4' і R_{14}' кожен незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу, чи R_4' і R_{14}' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероциклічне кільце з 5-7 членів, де кільце може містити додатковий гетероатом, вибраний з NR_9 ;

R_5 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу чи NR_4R_{14}' , за винятком того, що групи SRs є NR_4R_{14}' , $S(O)_2R_5$ є SO_2H , і $S(O)R_5$ є SOH ;

R_9 незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10} і R_{20} незалежно вибрані в кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{10}' незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{11} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню чи C_{1-4} алкілу;

R_{12} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарила, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_{13} незалежно вибраний у кожному випадку з атома водню, C_{1-4} алкілу, заміщеного галогеном C_{1-4} алкілу, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, C_{5-7} циклоалкенілу, C_{5-7} циклоалкеніл C_{1-4} алкілу, арилу, арил C_{1-4} алкілу, гетероарила, гетероарил C_{1-4} алкілу, гетероциклілу чи гетероцикліл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена;

R_d і R_d' кожен незалежно вибраний з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу, і де кожна з даних груп, крім атома водню, може бути необов'язково заміщена; чи R_d і R_d' разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце з 5-6 членів, де кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з атома кисню, атома сірки чи NR_9 ;

g дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1, 2, 3 чи 4;

n' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1-10;

m незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

q дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-10;

q' дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1-6;

t дорівнює цілому числу, що має значення 2-6;

v дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

v' незалежно вибрано в кожному випадку з 0 чи цілого числа, що має значення 1 чи 2;

Z незалежно вибраний у кожному випадку з атома кисню чи атома сірки; та

її фармацевтично прийнятна сіль, сольват чи фізіологічно функціональна похідна.

Отже, сполуки, що мають заміщення в положенні C_4 у формулах (III) і (IIIa) з фармакофор-«основою» G_1/G_2 атома вуглецю чи азоту, будуть розглядатися як сполуки формул (X) і (Xa) тощо.

Очевидно, зрозуміло, що даний винахід включає всі комбінації конкретних і кращих груп, описаних вище. Також, мабуть, зрозуміло, що даний винахід включає сполуки формули (I), у якій конкретна група чи параметр, наприклад, R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , p , n чи q тощо, можуть мати місце більш ніж один раз. Очевидно, зрозуміло, що в таких сполуках кожна чи група параметр незалежно вибрані з перерахованих значень. У тому випа-

дку, коли будь-яка змінна має місце більш ніж один раз у формулі (описаній тут), то її визначення в кожному випадку є незалежним від її визначення в кожному іншому випадку.

Конкретні сполуки за винаходом включають представлені в прикладах та їхні фармацевтичні похідні.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «фармацевтично прийнятний» означає сполуку, що підходить для застосування в фармації чи ветеринарії. Солі й сольвати сполук за винаходом, що підходять для застосування в медицині, представляють такі, у яких протийон чи асоційований розчинник є фармацевтично прийнятним. Однак солі і сольвати, що не містять фармацевтично прийнятні протийони чи асоційовані розчинники, знаходяться в рамках даного винаходу, наприклад, для використання як проміжні сполуки при одержанні інших сполук за винаходом і їхніх фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «фармацевтично прийнятна похідна» означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи проліки, наприклад, ефір сполуки за винаходом, що при введенні реципієнту здатні забезпечувати (прямо чи опосередовано) сполуку за винаходом чи її активний метаболіт чи залишок. Такі похідні відомі фахівцям у даній галузі без зайвого експериментування. Проте робиться посилання на посібник Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practice, включений тут як джерело для інформації в тому ступені, у якому він стосується таких похідних. В одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятними похідними є солі, сольвати, складні ефіри, карбаматні та фосфатні ефіри. В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтично прийнятними похідними є солі і складні ефіри, особливо солі.

Сполуки за даним винаходом можуть бути і/чи їх можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Дивися огляд Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Як правило, фармацевтично прийнятну сіль можна легко одержати при використанні кислоти чи основи, там, де що підходить. Сіль може випадати в осад з розчину та її можна зібрати чи фільтруванням виділити при випарюванні розчинника.

Солі сполук за даним винаходом, наприклад, можуть включати адитивні солі кислоти, отримані в результаті взаємодії кислоти з атомом азоту, що є у сполуці формули (I). Солі, включені в термін «фармацевтично прийнятні солі» належать до нетоксичних солей сполук за даним винаходом. Придатні адитивні солі одержують з кислот, що утворюють нетоксичні солі та їхні приклади включають ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітартрат, борат, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларзанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, кислий фосфат, гідройодид, гідрокси оксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобонат, лаурат, ма-

лат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, монокалій малеат, мукат, напзилат, нітрат, N-метилглюкамін, оксалат, оксалоацетат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, піруват, полігалактуронат, сахарат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетіодид, трифторацетат і валерат.

Фармацевтично прийнятні основні солі включають солі амонію, такі як сіль триетиламонію, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужно-земельних металів, такі як солі кальцію і магнію, і солі органічних основ, що включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, такі як солі ізопропіламіну, діетиламіну, етаноламіну, триметиламіну, дициклогексиламіну й N-метил-D-глюкаміну.

Фахівці в галузі органічної хімії розуміють, що багато органічних сполук можуть утворювати комплекси з розчинниками, у формі яких вони взаємодіють чи з яким вони випадають у осад чи кристалізуються. Дані комплекси відомі, як «сольвати». У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «сольват» стосується комплексу з різною стехіометрією, утвореному розчиною речовиною (за даним винаходом сполукою формули (I) чи його сіллю) і розчинником. Такі розчинники, придатні для цілей винаходу, можуть не мати негативно-го впливу на біологічну активність розчиненої сполуки. Приклади придатних розчинників включають воду, метанол, етанол і оцтову кислоту. Переважно розчинник є фармацевтично прийнятним розчинником. Приклади придатних фармацевтично прийнятних розчинників включають воду, етанол і оцтову кислоту. Найбільш бажаним розчинником є вода. Комплекс з водою відомий як «гідрат». Сольвати сполуки за винаходом знаходяться в обсязі винаходу.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «проліки» означає сполуку, що перетворюється в організмі, наприклад, у результаті гідролізу в крові, на її активну форму, що виявляє лікувальну дію. Фармацевтично прийнятні проліки описані T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as novel delivery systems, Vol. 14 of the Symposium Series; Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; і D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra «Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by use of prodrugs», Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19 (2) 115-130, кожне з цих джерел включене тут для інформації.

Проліки являють собою будь-які ковалентно зв'язані носії, що вивільняють сполуку формули (I) в умовах *in vivo* при введенні таких проліків пацієнту. Як правило, проліки одержують модифікацією функціональних груп таким чином, що модифікована група розщеплюється в результаті звичайної маніпуляції чи в умовах *in vivo* з утворенням вихідної сполуки. Проліки включають, наприклад, сполуки за даним винаходом, у яких гідроксильні чи аміногрупи зв'язані з будь-якою групою, що при введенні пацієнту розщеплюється з утворенням гідроксильних чи аміногруп. Так, показові приклади проліків включають (але не обмежуються цим)

ацетат, форміат і бензоат за функціональними спиртовими чи аміногрупами сполук формули (I). Крім того, у випадку карбонової кислоти ($-\text{COOH}$) можна використовувати ефіри, такі як метилові ефіри, етилові ефіри тощо. Ефіри можуть бути активними самі по собі і/чи можуть гідролізуватися в умовах *in vivo* в організмі людини. Придатні фармацевтично прийнятні, гідролізовані в умовах *in vivo* ефірні групи включають такі, що легко руйнуються в організмі людини з утворенням вихідної сполуки чи її солі.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «необов'язково заміщений», якщо не зазначено інакше, означає такі групи, як атом галогену, такий як атом фтору, атом хлору, атом бромового чи атом йоду; гідрокси; заміщений гідрокси C_{1-10} алкіл; C_{1-10} алкокси, такий як метокси чи етокси; заміщений галогеном C_{1-10} алкокси; S(O)_m алкіл, такий як метилтіо, метилсульфініл чи метилсульфоніл; кетон ($-\text{C(O)}-$) чи альдегід ($-\text{C(O)R}_6$), такий як C(O)C_{1-10} чи алкіл C(O)арил , де R_6 представляє атом водню, C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_{1-10} алкіл, арил, арил C_{1-10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл (і де групи R_6 , крім атома водню, можуть бути самі заміщені 1 чи 2 рази, незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси алкілом; C_{1-4} алкокси, S(O)_m C_{1-4} алкілом; аміно; моно- і диза-міщеним C_{1-4} алкілом аміно; C_{1-4} чи алкілом CF_3 ; C(O)OR_6 ; NR_4R_{14} , де R_4 і R_{14} кожен незалежно представляє атом водню чи C_{1-4} алкіл, такий як аміно чи моно- чи дизаміщений C_{1-4} алкілом аміно, чи де R_4 і R_{14} можуть піддаватися циклізації разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, з утворенням 5-7-членного циклу, де дане кільце необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O/N/S; C_{1-10} алкіл, такий як метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил тощо; C_{3-7} циклоалкіл чи C_{3-7} циклоалкіл C_{1-10} алкіл, такий як циклопропіл, циклобутил чи циклопропілметил; заміщений атомом галогену C_{1-10} алкіл, такий як $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ чи CF_3 ; необов'язково заміщений арил, такий як феніл, чи необов'язково заміщений арил C_{1-4} алкіл, такий як бензил чи фенетил, де дані ариловмісні групи можуть бути також заміщені один чи два рази незалежно в кожному випадку атомом галогену; гідрокси; заміщеним гідрокси алкілом; C_{1-4} алкокси; $\text{S(O)}_m\text{C}_{1-4}$ алкілом; аміно; моно- і дизаміщеним C_{1-4} алкілом аміно; C_{1-4} чи алкілом CF_3 .

Придатні фармацевтично прийнятні солі добре відомі фахівцям у даній галузі, й вони включають солі, утворені органічними і неорганічними кислотами чи овновими. Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислоти включають, отримані із соляної, бромистоводневої, сірчаної, лимонної, винної, фосфорної, молочної, піровиноградної, оцтової, трифтороцтової, трифенілоцтової, сульфамінової, сульфанілової, бурштинової, щавлевої, фумарової, малеїнової, яблучної, глутамінової, аспарагінової, щавелекооцтової, алкілсульфонових кислот, таких як метансульфонова чи етансульфонова, арилсульфонових кислот, таких як п-толуолсульфонова, м-толуолсульфонова, бензолсульфонова, камфорсульфонова, 4-хлорбензолсульфонова, 4-

бромбензолсульфонова, 4-фенілбензолсульфонова, нафталінсульфонова чи нафталіндисульфокислота, фенілоцтової, мигдальної, саліцилової, глутарової, глюконової, трикарбалілової, цинамової, заміщеної цинамової (наприклад, феніл-, метил-, ціано-, метокси- чи галогензаміщеної цинамової кислоти, включаючи 4-метил- чи 4-метоксицинамову кислоту), аскорбінової, олеїнової, нафтоїнової, оксинафтоїнової (наприклад, 1- чи 3-окси-2-нафтоїнової), нафталінакрилової (наприклад, нафталін-2-акрилової), бензойної, 4-метоксибензойної, 2- чи 4-оксибензойної, 4-хлорбензойної, 4-фенілбензойної, бензолакрилової (наприклад, 1,4-бензолдіакрилової) та ізетіонової кислот.

Фармацевтично прийнятні основні солі включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, і солі органічних основ, такі як солі дициклогексиламіну й N-метил-D-глюкамину.

Крім того, фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) також можна одержати з фармацевтично прийнятним катіоном, наприклад, якщо замісник містить карбоксильну групу. Придатні фармацевтично прийнятні катіони добре відомі фахівцям у даній галузі, й вони включають катіони лужного металу, лужноземельного металу, амонію й четвертинного амонію.

Термін «галоген» чи «галогени» використовується тут для позначення атомів галогенів, атома хлору, атома фтору, атома бромового й атома йоду.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін « C_{1-10} алкіл» чи «алкіл», чи «алкілмо» використовується для позначення прямого чи розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить певну кількість атомів вуглецю, наприклад C_{1-10} алкіл означає прямий чи розгалужений алкільний ланцюг, щонайменше, з 1 і максимально з 10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежується інакше. Приклади «алкілу», в тому сенсі, в якому тут використовується даний термін, включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, ізобутил, ізопропіл, вторинний бутил, трет-бутил, чи трет-бутил і гексил тощо.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «алкеніл» стосується прямих чи розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що містять певну кількість атомів вуглецю й містять щонайменше один подвійний зв'язок. Наприклад, C_{1-10} алкеніл означає прямий чи розгалужений алкеніл, що містить щонайменше 2 і максимально 6 атомів вуглецю й містить щонайменше один подвійний зв'язок. Приклади «алкенілу», в тому сенсі, в якому тут використовується даний термін, включають, але не обмежуються цим, 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 тощо.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «алкокси» стосується прямих чи розгалужених алкоксильних ланцюгів, що містять певну кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{1-6} алкокси означає прямий чи розгалужений алкокси, що містить щонайменше 1 і максимально 6 атомів вугле-

цю. Приклади «алкокси», в тому сенсі, у якому тут використовується даний термін, включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, проп-2-окси, бутокси, бут-2-окси, 2-метилпроп-1-окси, 2-метилпроп-2-окси, пентокси й гексилокси.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «циклоалкіл» стосується циклічних радикалів, як-от неароматичне вуглеводневе кільце, що містить певну кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{3-7} циклоалкіл означає неароматичне кільце, що містить щонайменше три і максимально сім атомів вуглецю в кільці. Показові приклади «циклоалкілу», в тому сенсі, в якому тут використовується даний термін, включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил тощо.

Термін «циклоалкеніл» використовується тут для позначення циклічних радикалів, таких як неароматичне вуглеводневе кільце, що містить певну кількість атомів вуглецю, переважно 5-7 атомів вуглецю, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, що включає, але не обмежується цим, циклопентеніл, циклогексеніл тощо.

Термін «алкеніл» використовується тут у всіх випадках для позначення прямого чи розгалуженого радикала з 2-10 атомами вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежується цим, включаючи, але не обмежуючи цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл чи тому подібне.

Термін «арил» використовується тут для позначення фенілу, нафтілу та індену.

Терміни «гетероарильне кільце», «гетероарильна група» і «гетероарил» використовуються тут для позначення моноциклічного, 5-7-членного ненасиченого вуглеводневого кільця, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту й атома сірки. Приклади гетероарильних кілець включають, але не обмежуються цим, фурил, піраніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, оксатіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тіазиніл і урацил. Терміни «гетероарильне кільце», «гетероарильна група» і «гетероарил» також стосуються тут конденсованих ароматичних кілець, що містять щонайменше один гетероатом, вибраний з атома кисню, атома азоту й атома сірки. Кожне з конденсованих кілець може містити 5 чи 6 атомів у кільці. Приклади конденсованих ароматичних кілець включають, але не обмежуються цим, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізініл, азаіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, цинолініл, пуриніл і фталазініл.

Терміни «гетероциклічні кільця», «гетероциклічні групи» і «гетероцикліл» використовуються тут для позначення моноциклічного, 3-7-членного насиченого чи неароматичного ненасиченого вуглеводневого кільця, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з атома азоту, атома кисню й атома сірки чи груп, що містять окислений атом сірки, таких як $S(O)_m$ і m дорівнює 0 чи цілому чис-

лу, що має значення 1 чи 2. Терміни «гетероциклічні кільця», «гетероциклічні групи» і «гетероцикліл» також стосуються тут конденсованих кілець, насичених чи частково ненасичених, і де одне з кілець може бути ароматичним чи гетероароматичним. Кожне з конденсованих кілець може містити 4-7 атомів у кільці. Приклади гетероциклічних груп включають, але не обмежуються цим, насичені чи частково насичені варіанти гетероарильних груп, що мають визначені вище значення, такі як тетрагідропірол, тетрагідропіран, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен (включаючи групи з окисленням атомом сірки), азепін, діазепін, азиридиніл, піролініл, піролідініл, 2-оксо-1-піролідініл, 3-оксо-1-піролідініл, 1,3-бенздіоксол-5-іл, імідазолініл, імідазолідініл, індолініл, піразолініл, піразолідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфоліно і тіоморфоліно (включаючи групи з окисленням атомом сірки).

Термін «арилалкіл» чи «гетероарилалкіл», чи «гетероцикліалкіл» використовуються тут для позначення C_{1-4} алкілу (що має вказані тут значення), з'єднаного з арилом, гетероарилом чи гетероциклілом (що має також вказані тут значення), якщо не зазначено інакше.

Термін «сульфініл» використовується тут для позначення оксиду $S(O)$ відповідного сульфідру, термін «тіо» стосується сульфідру, і термін «сульфоніл» стосується цілком окисленої групи $S(O)_2$.

Термін «ароїл» використовується тут для позначення групи $C(O)Ar$, де Ar представляє феніл, нафтил чи арилалкіл, що мають визначені вище значення, де така група включає, не обмежується цим, бензил чи фенетил.

Термін «алканойл» використовується тут для позначення групи $C(O)C_{1-10}$ алкіл, у якій алкіл має визначені вище значення.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «необов'язково» означає, що наступна(i) описана(i) подія(ї) можуть мати місце чи можуть не мати місця, і включає обидва варіанти, коли подія(ї) має місце і подія(ї) не має місця.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «заміщений» стосується заміщення зазначеним замісником чи замісниками, множинні ступені можливого заміщення, якщо не зазначено інакше.

Очевидно, зрозуміло, що даний винахід включає всі комбінації конкретних і кращих груп, описаних вище. Також, мабуть, зрозуміло, що даний винахід включає сполуки формули (I), у якій конкретна група чи параметр, наприклад, R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , n , m чи t тощо, може бути присутнім більш ніж один раз. Очевидно, зрозуміло, що в таких сполуках кожна група чи параметр незалежно вибраний з перерахованих значень. У тому випадку, коли змінна має місце більш ніж один раз у формулі (описаній тут), то її визначення в кожному випадку є незалежним від її визначення в кожному іншому випадку.

У відношенні стереоізомерів, то сполуки представлених вище формул можуть мати один чи більш асиметричних атомів вуглецю і можуть знаходитися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей і у вигляді окремих енантіомерів чи діастереоізо-

мерів. Усі такі ізомерні форми входять в обсяг даного винаходу, включаючи їхні суміші.

Може також мати місце цис(E)- і транс(Z)-ізомерія. Даний винахід включає окремі стереоізомери сполук за винаходом і, там, де це відповідає, їхні окремі таутомери, разом з їхніми сумішами.

Поділ діастереоізомерів чи цис- і транс-ізомерів можна здійснити при використанні звичайних методів, наприклад, фракціонованої кристалізації, чи хроматографії ВЕРХ. Суміш стереоізомерів сполуки також можна одержати з відповідної оптично чистої проміжної сполуки чи розділенням, наприклад, ВЕРХ, відповідного рацемату з використанням відповідної хіральної основи чи фракціонованої кристалізації діастереоізомерних солей, отриманих взаємодією відповідного рацемату з придатною оптично активною кислотою чи основою, там де це є придатним.

Крім того, деякі кристалічні форми сполук представлених тут формул можуть знаходитися у вигляді поліморфів, що входять в обсяг даного винаходу.

Приклади сполук за даним винаходом включають рацемати чи оптично активні форми сполук з робочих прикладів та їхні фармацевтично прийнятні форми.

Сполуки за даним винаходом можна одержати різними способами, включаючи звичайну хімію. Будь-яка, визначена вище змінна буде і далі мати наведені раніше значення, якщо не зазначено інакше. Нижче наводяться показові загальні способи синтезу і потім конкретні сполуки за винаходом, отримані в робочих прикладах.

Способи одержання

Сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) можна одержати при використанні способів синтезу, описаних тут. Способи синтезу, представлені тут, застосовні для одержання сполук наведених тут формул з різними групами R_1 , R_2 , X і R_3 , що піддаються взаємодії, з використанням необов'язкових замісників, що відповідним чином захищені, для досягнення сумісності з реакціями, наведеними тут. Наступне зняття захисту, у цих випадках, потім забезпечує сполуки, природу яких тут у загальному розкрито. Незважаючи на те, що тут представлено конкретну формулу з конкретними замісниками, способи синтезу застосовні для всіх формул і всіх замісників.

Після одержання ядра додаткові сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) можна одержати при використанні звичайних способів взаємоперетворення функціональних груп, добре відомих у даній галузі. Наприклад, $C(O)NR_4R_{14}$ можна одержати з C_2CH_3 нагріванням з HNR_4R_{14} у CH_3OH з чи без каталітичної чи стехіометричної кількості ціаніду чи металу триметилалюмінію, наприклад $NaCN$; $OC(O)R_6$ з OH , наприклад, з $C(O)R_6$ у основах, як-от триетиламін і піридин; $NR_{10}C(S)NR_4R_{14}$ з NHR_{10} з алкілтіоціанатом чи тіоціановою кислотою і $C(C(S)NR_4R_{14})$; $NHR_{10}C(O)OR_6$ з NHR_{10} з алкілом і арилхлорформіатом; $NR_{10}C(O)NR_4H$ з NHR_{10} об-

робкою ізоціанатом, наприклад, $R_4N=C=O$; $NHR_{10}C(O)OR_6$ з NHR_{10} обробкою $Cl-C(O)R_6$ 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 $C(S)NR_4R_{14}$ з R_6-I в інертному розчиннику, наприклад, ацетоні; $NR_{10}SO_2R_7$ з NHR_{10} обробкою $CISO_2R_7$ нагріванням у основах, як-от піридин; $NR_{10}C(S)R_6$ з $NHR_{10}C(O)R_6$ обробкою реагентом Лавессона [2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфідом]; $NR_{10}SO_2CF_3$ з NHR_{10} з трифліковим ангідридом і основою, де R_6 , R_{10} , R_4 і R_{14} мають значення, подані для формули (I).

Попередниками груп R_1 , R_2 і R_3 можуть бути інші групи R_1 , R_2 і R_3 , що можуть взаємоперетворюватися при використанні звичайних способів взаємоперетворення функціональних груп. Наприклад, у тому випадку, коли група являє собою заміщений галогеном C_{1-10} алкіл, то його можна перетворити на відповідну похідну C_{1-10} алкіл N_3 взаємодією з придатною азидною сіллю й потім, якщо бажано, можна відновити до відповідного C_{1-10} алкіл NH_2 , що, у свою чергу, можна піддати взаємодії з $R_7S(O)_2X'$, де X' представляє атом галогену (наприклад, атом хлору) з одержанням відповідної похідної C_{1-10} алкіл $NHS(O)_2R_7$.

Альтернативно, у тому випадку, коли група представляє заміщений галогеном C_{1-10} алкіл, те його можна піддати взаємодії з аміном $R_4R_{14}NH$ з одержанням відповідної похідної C_{1-10} алкіл NR_4R_{14} чи його можна піддати взаємодії з сіллю лужного металу R_7SH з одержанням відповідної похідної C_{1-10} алкіл SR_7 .

Як указувалося вище, може бути бажаним під час синтезу сполук за даним винаходом піддати дериватизації реакційноздатні функціональні групи в молекулі, що вступає в реакцію, для того щоб уникнути протікання небажаних побічних реакцій. Як правило, функціональні групи, як-от ідрокси, аміно і кислотні групи, захищають придатними групами, що їх на бажання можна легко видалити. Придатні звичайні захисні групи для використання для гідроксильних груп і аміногруп є добре відомими в даній галузі, й вони описані в багатьох джерелах, наприклад, Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene et al., John Wiley & Sons, New York (2nd edition, 1991 чи більш раннє видання 1981). Придатні приклади захисних груп для гідроксильних груп включають ефіротвірні групи, як-от бензил, і арильні групи, як-от трет-бутоксикарбоніл (Boc), силільні ефіри, як-от трет-бутилдиметил чи трет-бутилдифеніл, і алкілефіри, як-от метил, з'єднаний алкільним ланцюгом перемінного зв'язку $(CR_{10}R_{20})_n$. Захисні групи для аміногруп можуть включати бензил, арил, як-от ацетил, і триалкілсилільні групи. Карбоксильні групи, як правило, захищають перетворенням на ефір, який можна легко гідролізувати, наприклад, трихлоретил, трет-бутил, бензил тощо.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислоти сполук різних формул, представлених тут, можна одержати відомим способом, наприклад, їх обробкою відповідною кількістю кислоти за наявності придатного розчинника.

Ілюстрація одержання сполук за даним винаходом наведена на схемі реакцій нижче. Для даних цілей сполуки на схемах реакцій 1 і 2 показані у вигляді сполук з групою S-метил чи S(O)₂-метил, що представляють групу S(O)_m-Rg, описану у формулах нижче.

Одержання сполук формули (Ia) можна провести через сполуку 2, яку, у свою чергу, можна одержати з альдегіду 1, як представлено на схемі реакцій 1. Відхідні групи (LG, представлені у вигляді відхідної групи 1 (LG1)&(LG2) на схемі реакцій 1 і далі, та їх можна незалежно вибрати з -Cl, -Br, -I чи -Otf, і дані групи можна ввести за допомогою перетворення іншої функціональної групи (наприклад, -OH), керуючись методами, відомими в даній галузі (наприклад, обробкою сполуки, що містить -OH POCl₃).

Спосіб А призначений для перетворення сполуки 1 на сполуку 2. Обробка сполуки 1 аміном R₃NH₂ у присутності олефіно-твірного агента, як-от біс(2,2,2-трифторетил)(метоксикарбонілметил)фосфонат, чи ацилюючого агента, як-от ангідрид оцтової кислоти, мелдрумс кислота чи ацетилхлорид, дає сполуку 2. Незважаючи на використання як олефіно-твірного агента біс(2,2,2-трифторетил)(метоксикарбонілметил)фосфонату, альтернативні реагенти для циклізації включають, але не обмежуються цим, біс(2,2,2-трифторетил)(етоксикарбонілметил)фосфонат, біс(2,2,2-трифторетил)(ізопропоксиметил)фосфонат, метиловий ефір (діетоксифосфорил)оцтової кислоти, метиловий ефір (діізопропоксифосфорил)оцтової кислоти, метиловий ефір (дифенілоксифосфорил)оцтової кислоти, етиловий ефір (діетоксифосфорил)оцтової кислоти, етиловий ефір (діізопропоксифосфорил)оцтової кислоти чи етиловий ефір (дифенілоксифосфорил)оцтової кислоти. Для завершення реакції може бути необхідна підвищена температура (температура кипіння чи обробка мікрохвилями), більш тривалий час реакції (протягом ночі чи 24 год) і присутність триетиламіну чи діізопропіламіну чи NaN (Na). Розчинники для реакції можуть являти собою різні органічні розчинники, як-от хлороформ, метиленхлорид, ацетонітрил, толуол, ДМФА чи n-метилпіролідін, DCM, ТГФ, толуол, ДМСО чи їхні комбінації. Незважаючи на те, що на схемі для реакції показаний триетиламін як основа, придатні альтернативні основи можуть включати, але не обмежуються цим, піридин, діізопропілетиламін чи піролідон чи їхні комбінації.

Температура реакції на даній конкретній стадії на схемі може варіюватися від кімнатної температури до >100°C, тобто температури кипіння розчинника. Альтернативно, дану стадію реакції можна здійснювати під дією мікрохвиль.

Спосіб В призначений для введення групи -X (наприклад, сполуки 2 у сполуку 3, сполуки 6 у сполуку (Ia) чи сполуки 5 у сполуку 4). Для цього може бути необхідно, чи така необхідність може бути відсутня, в першому перетворенні сульфиду (-SMe) на сульфоксид (-SOMe) чи сульфону (-SO₂Me). Дане перетворення можна здійснити з використанням мета-хлорпероксибензойної кисло-

ти (m-CPBA) з високим виходом і чистотою. Придатні способи окислювання для застосування тут включають використання одного чи двох еквівалентів мета-хлорпероксибензойної кислоти (m-CPBA) чи Oxone® з одержанням сульфоксидів чи сульфонів чи суміші обох. Окислювання сульфідів у сульфоксиди чи сульфони можна також провести з використанням OsO₄ і каталітичної кількості N-оксиду третинного аміну, перекису водню, суміші перекису водню/NaWO₄, та інших перекислот, кисню, озону, органічних перекисів, перманганату калію й цинку, персульфату калію і гіпохлориту натрію. Для наступного заміщення сульфонової групи -SO₂Me (аналогічно всі реакції заміщення, згадані нижче, можна здійснити з використанням сульфиду -SMe чи сульфоксиду -SOMe) необхідний придатний нуклеофіл (наприклад, амін, спирт), що містить групу -X. Як правило, заміщення з використанням амінів здійснюють з надлишком аміну в N-метилпіролідіні (Barvian et al., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Велика кількість первинних амінів вступає в дану реакцію з дуже гарним виходом. У деяких випадках (наприклад, O-заміщення) аніон нуклеофілу одержують з використанням основи (звичайно гідриду натрію) у ДМФА (чи ДМСО) і потім додають до сульфону. Звичайно вихід даних реакцій низький. Сульфону можна замінити на первинні чи вторинні алкіламіни без додаткового каталізу основою, переважно в полярному апротонному розчиннику, такому, але він не обмежується цим, як N-метилпіролідін-2-оном (NMP) і при різних температурах залежно від нуклеофільності аміну. Наприклад, у випадку заміщення сульфону на етаноламін у NMP, реакція протікає протягом 30 хв, при 65°C, тоді як для більш «загальмованого» аміну, такого як трис(гідроксиметил)амінометан, може знадобитися підвищена температура і тривалий час реакції (80°C при часі реакції 24 год). Також сульфону можна замінити первинним чи вторинним аміном з додатковою ненуклеофільною основою (наприклад, DIPEA) в апротонних розчинниках, таких як DCM, CH₃CN, NMP, і при різних значеннях температури залежно від нуклеофільності аміну.

Сульфону також можна замінити на заміщений ариламін чи гетероариламін при підвищеній температурі, для чого в деяких випадках потрібно утворення арильного чи гетероариламінного аніону з гідридом натрію чи іншою придатною основою, у ДМСО. Крім того, сульфону можна легко замінити солями алюмінію арил- і гетероариламінів, як раніше описано в патентній літературі (заявка WO99/32121, розкриття якої включене тут для інформації). Аналогічно, сульфону може бути заміщений арил- чи гетероарил-, чи алкілтіолами, чи алкіловими чи ариловими спиртами. Аналоги, що містять сульфони у вигляді замісників X, можна замінити алкоксидом натрію в спирті чи, альтернативно, реакційноздатними нуклеофілами, алкоксидами і феноксидами, які можна одержати зі спирту чи фенолу з придатною основою, як-от натрій, Na чи бістриметилсиліламід натрію у полярному апротонному розчиннику, як-от ДМСО, чи провести реакцію без розведення. Аналогічно, сульфону можна замінити вуглець-нуклеофілами.

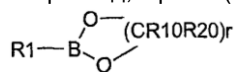
Придатні вуглець-нуклеофіли включають, але не обмежуються цим, арильні реактиви Гриньяра, алкілові реактиви Гриньяра чи близькі металоорганічні сполуки, як-от органічні сполуки на основі літію, цинку, олова, міді чи бору. В деяких випадках для проведення даних реакцій потрібний каталіз з використанням перехідних металів, такий як каталіз Pd і Ni.

Спосіб С призначений для сполучення з відповідними арильними групами з перетворенням сполуки 3 на сполуки формули (Ia) (чи сполуки 2 на сполуку 6). Дане перетворення можна провести з використанням, але не обмежуючись цим, боронових кислот (наприклад, C1A) в умовах перехресного сполучення Сузукі, за участю паладієвого каталізатора, такого як тетраакис(трифенілфосфін)паладій (0).

Альтернативно, перехресне сполучення можна проводити з використанням арильних чи гетероарильних цинкоорганічних сполук (наприклад, арил/гетероарил-ZnBr, арил/гетероарил-ZnCl, арил/гетероарил-ZnR₁), мідьорганічних сполук [наприклад, (арил/гетероарил)₂-CuLi], оловоорганічних сполук [наприклад, (арил/гетероарил)₂-Sn(CH₃)₃, арил/гетероарил)₂-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃], (наприклад, C1C) чи інших металоорганічних реагентів (наприклад, C1B), відомих у даній галузі (наприклад, дивися Solberg J., Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68).

Спосіб D призначений для поєднання сполуки 2 (чи сполуки 3 чи 7) з арильною групою, структура якої має придатний попередник (наприклад, кислотна група -CO₂H, ефірна група -CO₂Me) для кінцевого замісника R₁ у формулі (Ia). Дане перетворення можна провести з використанням, але не обмежуючись цим, боронових кислот (наприклад, D1A) чи захищених кислот (наприклад, D1C, D1E) в умовах сполучення Сузукі (суміш ТГФ/Н₂O и K₂CO₃) при використанні паладієвого каталізатора, як-от тетраакис(трифенілфосфін)паладій (0). Якщо бажано, то реакцію сполучення Сузукі можна провести при обробці мікрохвилями. Воронову кислоту (D1A і D1E) чи ефір можна синтезувати сполученням, при каталізі паладієвим каталізатором, арилгалогеніду й 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану чи переметалюванням арилгалогеніду з реактивом Гриньяра, наприклад, ізопропілмагнієм бромідом, потім із триалкілборатом (наприклад, триетилборатом) у придатному розчиннику, як-от ТГФ.

Відповідно арилборонові кислоти чи відповідні ефіри цих боронових кислот представляють арилборонову кислоту чи ефір арилборонової кислоти; наприклад, арил-B(OH)₂, арил-B(O-C₁₋₄ алкіл)₂ чи



у якій R₁, R₁₀ і R₂₀ мають значення, подані для сполук формули (I); і r є цілим числом, що має значення 2-6.

Умови сполучення включають застосування відповідних розчинників. Дані розчинники включають, але не обмежуються цим, діоксан, ТГФ, ДМФА, ДМСО, NMP, ацетон, воду чи їхні комбіна-

ції чи суміші. Переважно розчинником є суміш ТГФ/Н₂O чи діоксан/Н₂O.

Також в умови сполучення входить присутність каталітичної кількості каталізаторів, і дані каталізатори включають, але не обмежуються цим, тетраакис(трифенілфосфін)паладій (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂ чи [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II).

Для реакції сполучення може знадобитися чи може не знадобитися присутність основи. Придатні основи включають, але не обмежуються цим, NaHCO₃, KHCO₃, NaCO₃, K₂CO₃, KOAc чи їхні комбінації чи суміші. Краща основа представляє KCO₃ чи KOAc.

Для реакції сполучення може знадобитися чи може не знадобитися нагрівання. Нагрівання можна проводити на звичайній масляній бані чи при обробці мікрохвилями, і температура може варіюватися від кімнатної температури до >100°C, тобто температури кипіння розчинника. Для проведення реакції сполучення може знадобитися чи може не знадобитися запаяна реакційна судина, і внутрішній тиск може коливатися від 1 до 100 атмосфер.

Проміжні сполуки арил- чи гетероарилборонова кислота чи ефір, що містять групу R₁, використовувані в реакціях сполучення Сузукі, можуть бути чи можуть не бути промислово доступними і їх можна одержати при використанні відповідних способів, відомих з літератури фахівцям у даній галузі. Приклади таких способів включають, але не обмежуються цим, сполучення, з каталізом паладієвим каталізатором, і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану чи трансметалювання арилгалогеніду з реактивом Гриньяра, наприклад, ізопропілмагнієм бромідом, потім із триалкілборатом (наприклад, триетилборатом) у придатному розчиннику, такому як ТГФ. Дані розчинники включають, але не обмежуються цим, CH₂Cl₂, хлороформ, CH₃CN, бензол, ТГФ, гексан, етиловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, ДМСО, ДМФА, толуол, н-метилпіролідін, діоксан. Температура реакції може варіюватися від -78°C до >100°C, тобто температури кипіння розчинника. Альтернативно, реакцію на даній стадії можна проводити чи можна не проводити при обробці мікрохвилями. Для проведення даної реакції сполучення може знадобитися чи може не знадобитися запаяна реакційна судина, і внутрішній тиск може коливатися від 1 до 100 атмосфер.

Альтернативно, перехресне сполучення можна проводити з використанням арильної чи гетероарильної металоорганічної сполуки, мідьорганічних сполук, оловоорганічних сполук (наприклад, D1B) чи інших металоорганічних сполук (наприклад, D1D), відомих у даній галузі (дивися, наприклад, Solberg J., Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68). Потім впливає відповідне зняття захисту, якщо використовувався захищений попередник (наприклад, D1C, D1D, D1E).

Дану реакцію сполучення можна проводити з використанням арилової чи гетероарилової цинкоорганічної сполуки (наприклад, арил-ZnBr, R₁-ZnCl, арил-Zn-арил), мідьорганічної сполуки [наприклад, (арил)₂-CuLi], оловоорганічної сполуки [наприклад, арил-Sn(CH₃)₃, арил-SnCH₂CH₂CH₂(CH₃)₃] чи інших

металоорганічних реагентів з одержанням продукту перехресного сполучення. Якщо бажана арилцинкорганічна сполука (наприклад, арил-ZnBr, R_1 -ZnCl, арил-Zn-арил), мідьорганічна сполука [наприклад, $(\text{арил})_2\text{-CuLi}$], оловоорганічна сполука [наприклад, арил-Sn(CH₃)₃, арил-SnCH₂CH₂CH₂(CH₃)₃] чи інші металоорганічні реагенти не є промислово доступними, то їх можна легко одержати при використанні відповідних методів, відомих у літературі.

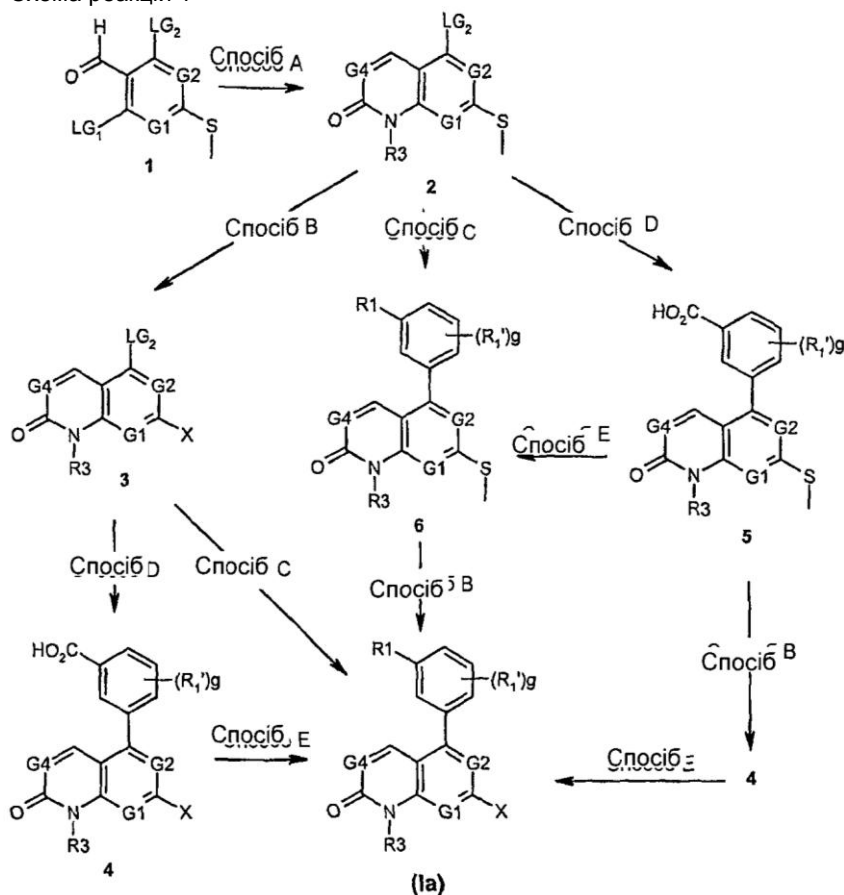
Для реакцій сполучення даних типів потрібно застосування придатних розчинників. Такі розчинники включають, але не обмежуються цим, діоксан, ТГФ, метиленхлорид, хлороформ, бензол, гексан, етиловий ефір, трет-бутилметиловий ефір чи їхні комбінації чи суміші. Для реакції сполучення може знадобитися чи може не знадобитися присутність каталітичної кількості каталізатора. Такі каталізатори включають, але не обмежуються цим, тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂.

Температура реакції може варіюватися від -78°C до >100°C, тобто температури кипіння розчинника. Альтернативно, реакцію на даній стадії можна проводити при обробці мікрохвилями, якщо це необхідно. Для проведення реакції сполучення може знадобитися чи може не знадобитися запая-

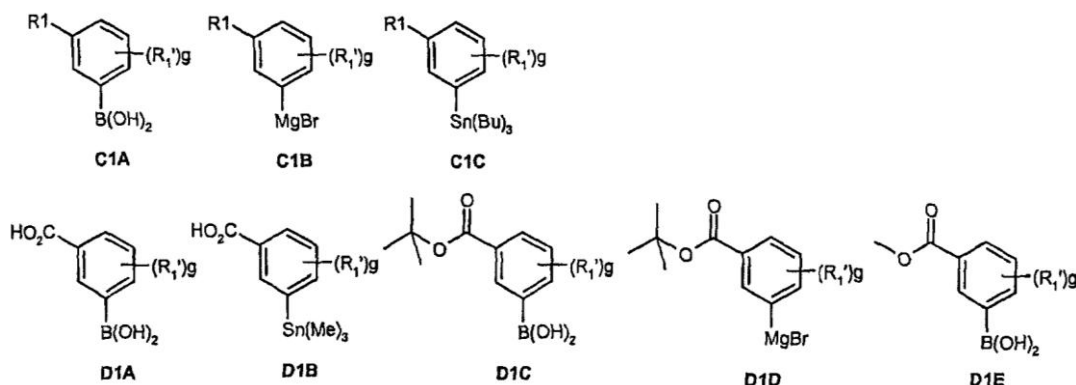
на реакційна судина, і внутрішній тиск може коливатися від 1 до 100 атмосфер.

Спосіб E призначений для перетворення придатного попередника (наприклад, кислотної групи -COOH у сполуці 4, 5, 9, 11, 15, 16, 17 чи 18) на кінцевий замісник R₁. Перетворення даного типу можна проводити при використанні добре розроблених у даній галузі стратегій. Перетворення можна проводити в одну стадію (наприклад, сполученням амінів HN(R₁₀)R_b в умовах звичайного сполучення, наприклад, з використанням суміші EDC/HOBT/ET₃N у CH₃Cn; сполученням зі спиртом, HOR_b, в умовах звичайного сполучення, наприклад, DCC, DMAP у DCM з одержанням ефірів чи відновленням до спирту) чи в більш ніж одну стадію (наприклад, перегрупуванням Куртиса з одержанням ізоціанатів з наступним утворенням сечовини з амінами чи утворенням хлорангідриду з наступним додаванням аміну, HN(R₁₀)R_b чи спирту, HOR_b плюс нуклеофільна основа, наприклад, DIPEA у відповідному апротонному розчиннику, як-от DCM. Для даного перетворення спочатку може знадобитися стадія зняття захисту для введення попередника (наприклад, гідроліз -C₂Me з використанням суміші LiOH/ТГФ/вода для одержання -COOH).

Схема реакцій 1



Приклади реагентів для способів C та D



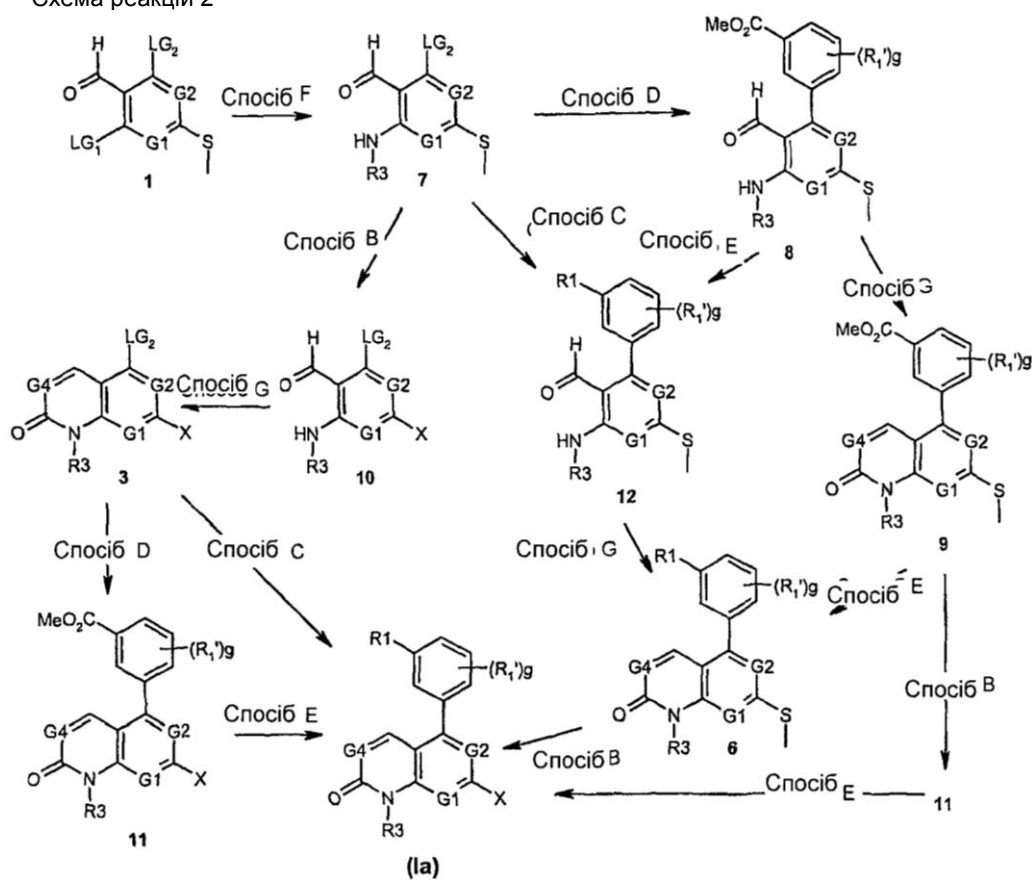
Сполуки формули (Ia) можна також одержати через сполуку 7, яку, у свою чергу, можна одержати з альдегіду 1, як представлено на схемі реакцій 2. Можна використовувати придатні способи зі способів А-Е для проведення відповідних перетворень, наведених на схемі реакцій 2.

Спосіб F призначений для вибіркового заміщення відповідного альдегіду 1 аміном (R_3NH_2). Заміщення даного типу можна проводити з використанням триетиламіну й бажаного аміну R_3NH_2 у хлороформі при кімнатній температурі протягом 10 хв. Реакція є дуже ефективною для ряду алкіламінів (вихід 78-95%). Для арил- чи гетероариламінів для завершення реакції може бути необхідна підвищена температура (температура кипіння чи обробка мікрохвилями), більш тривалий час реакції (протягом ночі чи 24 год.) і присутність NaH (Na). Застосування основи можна випустити, коли використовується С чи більш еквівалентів бажаного аміну. Інші придатні основи включають, але не обмежуються цим, піридин, діізопропілетиламін чи піролідін, що також можна використовувати у відповідному органічному розчиннику, включаючи, але не обмежуючись цим, ТГФ, діетиловий ефір, DCM, ДМФА, ДМСО, толуол чи діоксан.

Спосіб G призначений для циклізації сполуки 8 у сполуку 9. Його можна провести при змішуванні сполуки 8 з олефін-твірним агентом (наприклад, реагентами Віттіга) чи амідотвірним агентом (наприклад, кислотою, хлорангідридом, складним ефіром) чи агентом з обома потенційними реакційними здатностями, як-от біс(2,2,2-

трифторетил)(метоксикарбонілметил)фосфонат, біс(2,2,2-трифторетил)(етоксикарбонілметилфосфонат), біс(2,2,2-трифторетил)(ізопропоксиметил)фосфонат, метиловий ефір (діетоксифосфорил)оцтової кислоти, метиловий ефір (діізопропоксифосфорил)оцтової кислоти, метиловий ефір (дифенілоксифосфорил)оцтової кислоти, етиловий ефір (діетоксифосфорил)оцтової кислоти, етиловий ефір (діізопропоксифосфорил)оцтової кислоти, етиловий ефір (дифенілоксифосфорил)оцтової кислоти, оцтова кислота, тіооцтова кислота, ангідрид оцтової кислоти, мелдрумс кислота чи ацетилхлорид. Для завершення реакції може бути необхідна підвищена температура (температура кипіння чи обробка мікрохвилями), більш тривалий час реакції (протягом ночі чи 24 год) і присутність триетиламіну чи діізопропілетиламіну чи NaH (Na). Розчинником для реакції може бути DCM, ТГФ, толуол, ДМСО чи ДМФА. Під час циклізації захищена група ($-C_2Me$ у сполуці 8) може піддаватися гідролізу чи не буде гідролізуватися. Будь-який результат можна використовувати для розширення досягнень у галузі досліджень залежності структура-активність (SAR). Якщо необхідно, то гідроліз можна провести змішуванням LiOH із сумішшю ТГФ/вода. Для іншої захисної групи в даному положенні (наприклад, трет-бутил) може виникнути необхідність в іншому методі зняття захисту (наприклад, в обробці ТФК).

Схема реакцій 2

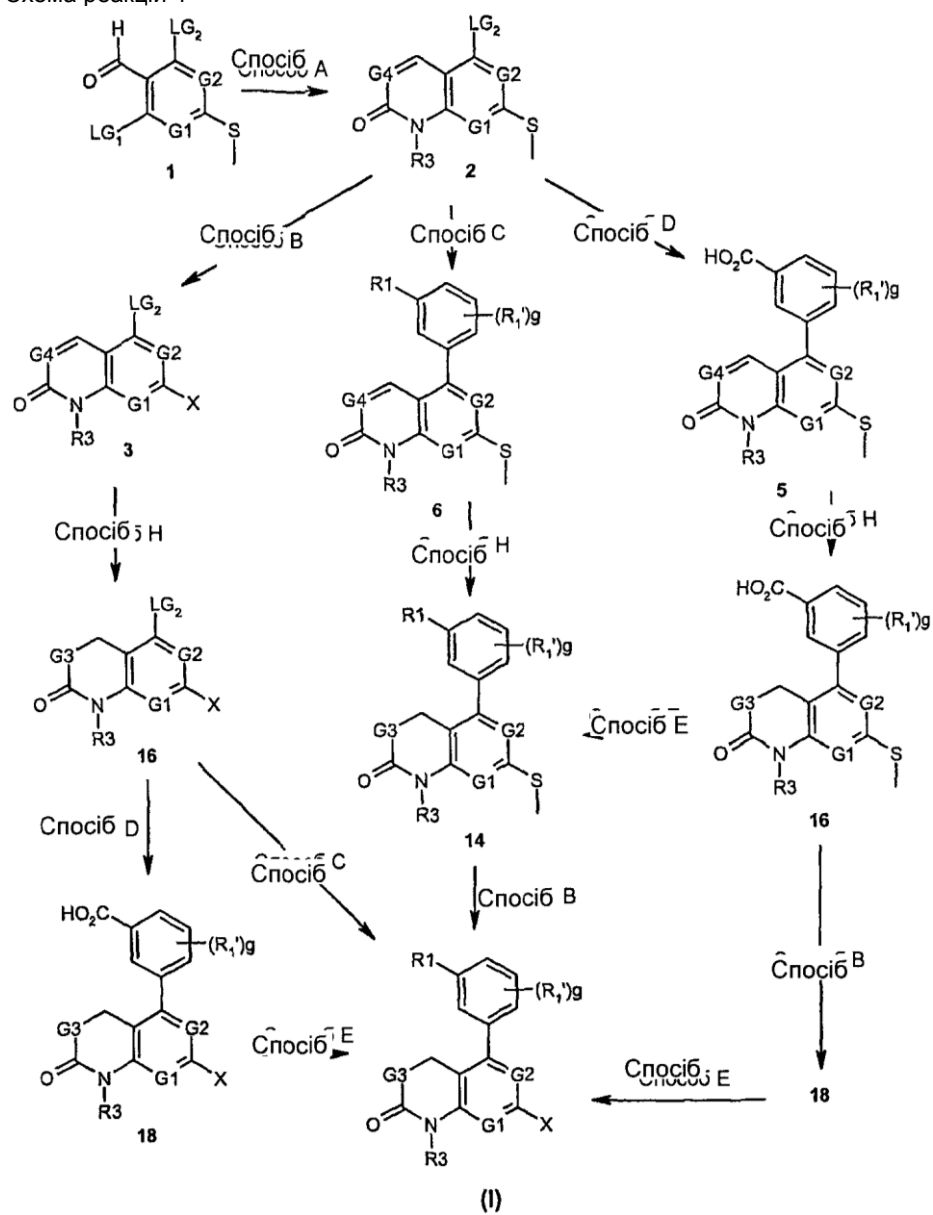


Сполуки формули (I) можна також одержати через сполуку 14, яку, у свою чергу, можна одержати з альдегіду 1, як представлено на схемі реакцій 3. Можна використовувати придатні способи зі способів A-G для проведення відповідних перетворень, наведених на схемі реакцій 3.

Спосіб H призначений для відновлення подвійного зв'язку, що безпосередньо зв'язаний з

карбонільною групою $[-C(=O)-]$. Перетворення даного типу можна провести при використанні придатних способів, добре описаних у літературі, для 1,4-відновлення енонної системи [наприклад, $-CH=CH-C(=O)-$]. Дані способи включають, але не обмежуються цим, використання Li/NH_3 , H_2 (каталізатор $Rh-Al_2O_3$), $NaBH_4/CoCl_2 \cdot 6H_2O$, $NaBH_3CN/ZnCl_2$, $LiHCu(n-Bu)$ чи Et_3SiH .

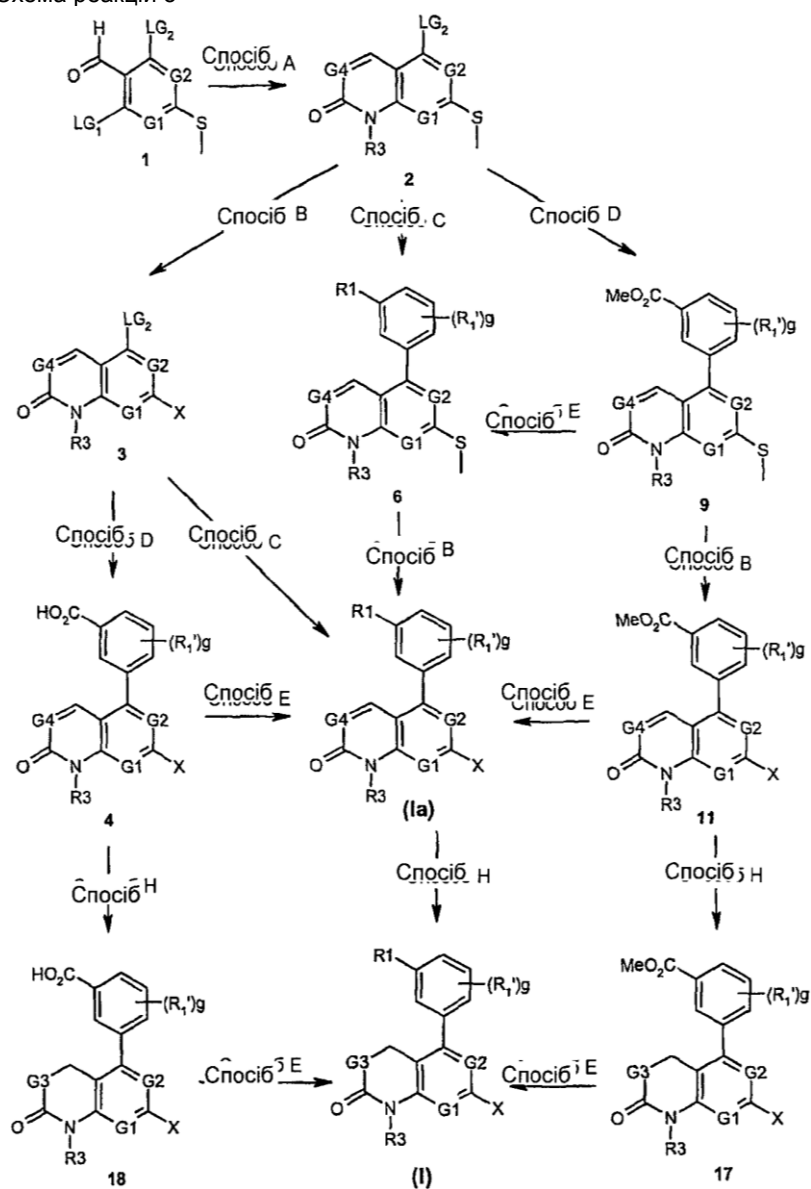
Схема реакцій 4



Сполуки формули (I) можна також одержати через сполуку 2, яку, у свою чергу, можна одержати з альдегіду 1, як представлено на схемі ре-

акцій 5. Можна використовувати придатні способи зі способів А-Н для проведення відповідних перетворень, наведених на схемі реакцій 5.

Схема реакцій 5

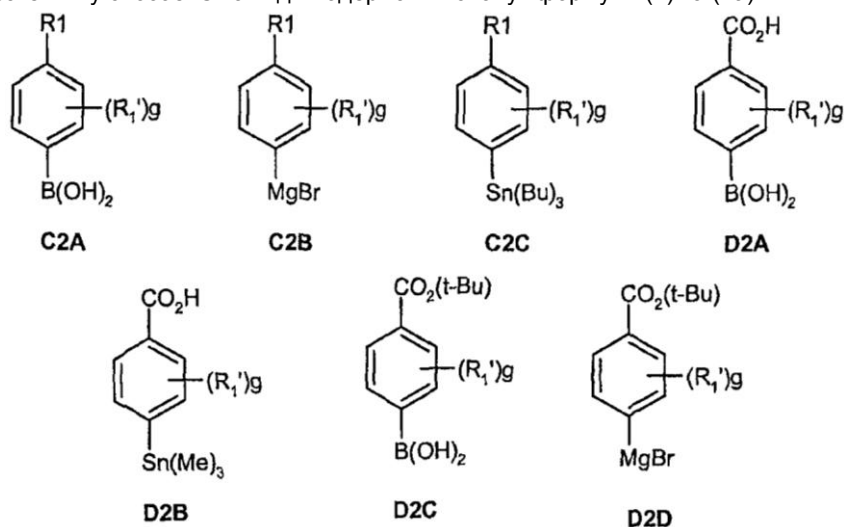


Сполуки формул (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VI) і (VIa)-(VIi) можна також одержати при використанні способів синтезу, представлених вище на схемах реакцій 1-5, за винятком використання відповідних реагентів у способі

С та D. Приклади даних реагентів включають, але не обмежуються такими, наведеними на схемі 6. Для придатних реагентів у способі С та D для одержання сполук формули (VIb-VII) потрібна наявність G5-8 у відповідному положенні.

Схема 6

Приклади реагентів у способі С та D для одержання сполук формули (II) та (IIa)



Приклади реагентів у способі С та D для одержання сполук формули (III) та (IIIa)

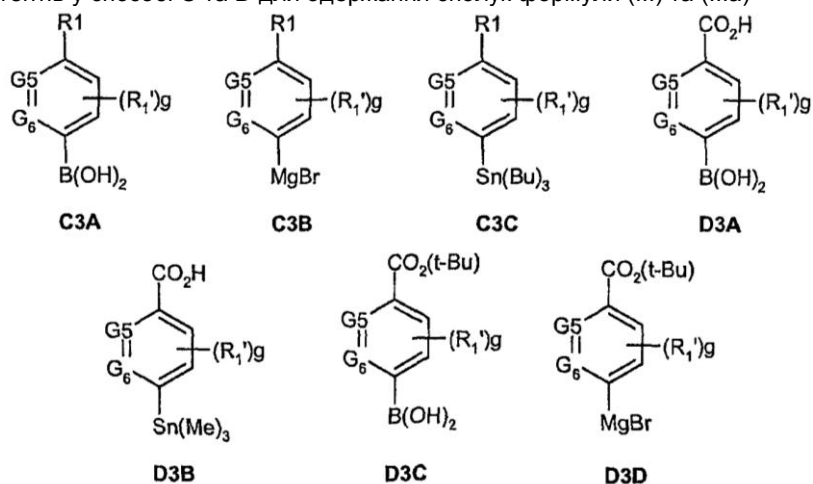
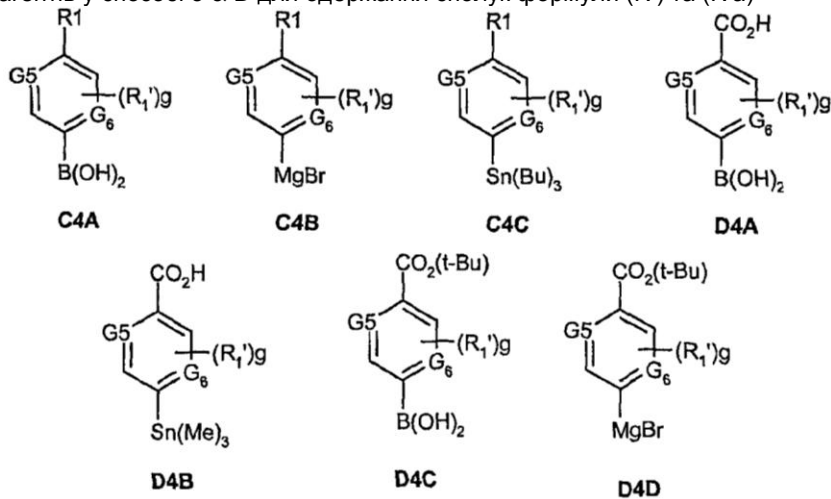


Схема 6 (продовження)

Приклади реагентів у способі 3 & D для одержання сполук формули (IV) та (IVa)



Приклади реагентів у способі C та D для одержання сполук формули (V) та (Va)

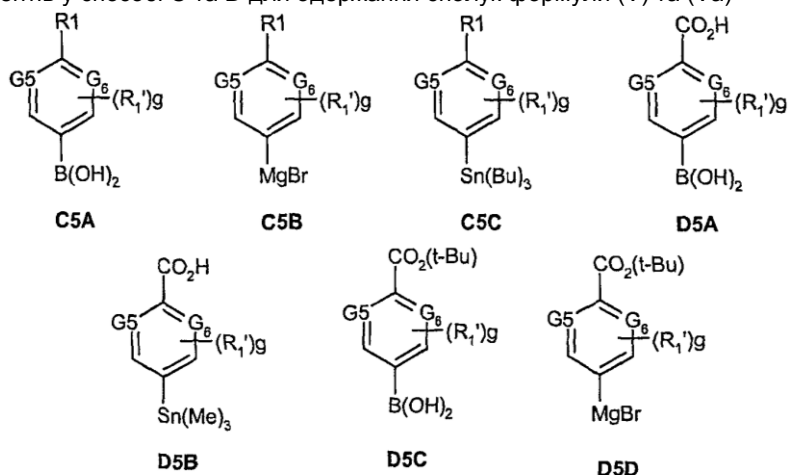
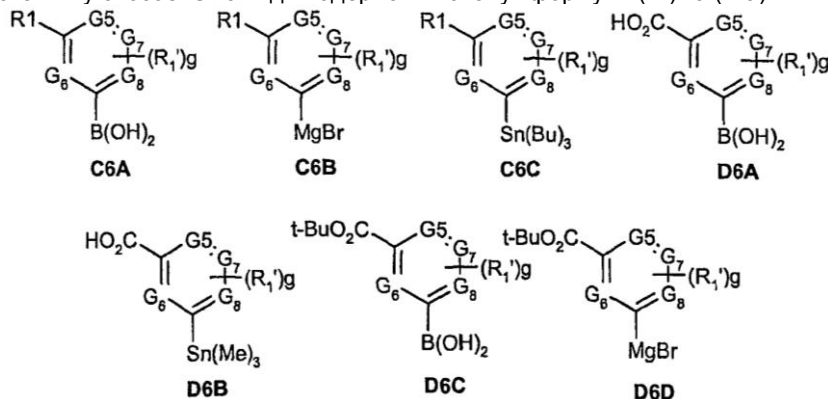


Схема 6 (продовження)

Приклади реагентів у способі C та D для одержання сполук формули (VI) та (VIa)



Вихідну сполуку 1 на схемі реакцій 7 можна одержати з промислово доступного 4,6-дигідрокси-2-метилмеркаптопіримідину, керуючись відомим з літератури способом, описаним Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53, у якому використовують $POCl_3$ і ДМФА.

Проміжну сполуку 2 на схемі реакцій 7 одержують двома способами. У першому способі сполучення дихлоральдегіду 1 на схемі 7 з арилами́нами в присутності NaH у ДМСО (Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53) давало бажану сполуку 2 на схемі реакцій 7 поряд з іміном 3 на схемі реакцій 7. Імін перетворювали на альдегід 2 на схемі реакцій 7 обробкою водним розчином HCl у ТГФ. Перетворення сполуки 1 на схемі реакцій 7 на сполуку 2 на схемі реакцій 7 можна провести з використанням триетиламіну й бажаного аміну в хлороформі при кімнатній температурі протягом 10 хв. Взаємодія є дуже ефективною для ряду алкіламінів (вихід 78-95%). Для ариламінів для завершення реакції може бути необхідна підвищена температура (температура кипіння чи обробка мікрохвилями) і більш тривалий час реакції (протягом ночі чи 24 год). Застосування основи можна випустити, коли використовується 3 чи більше еквівалентів аміну. Інші придатні основи включають, але не обмежуються цим, піридин, діізопропілети-

ламін чи піролідін, що також можна використовувати в придатному органічному розчиннику, включаючи, але не обмежуючи цим, ТГФ, діетиловий ефір чи діоксан.

В другому способі нітрил 9 на схемі реакцій 7 одержували в три стадії з альдегіду 1 на схемі реакцій 7 (Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53). Сполучення дихлорнітрилу 9 на схемі реакцій 7 з арилами́нами в присутності Na у ДМСО давало бажану сполуку 10 на схемі реакцій 7. Можна також використовувати інші придатні основи, як-от піридин, діізопропіламін чи натрій у придатному органічному розчиннику, як-от ТГФ, ДМФА чи діоксан. Дані про одержання й використання нітрилу 9 на схемі 1 можна також знайти в РСТ/US01/06688, поданий 2 березня 2001, розкриття якої включено тут у повному обсязі для інформативності.

Нітрил 10 на схемі реакцій 7 можна легко відновити за допомогою $DIBAL$ у дихлорметані при кімнатній температурі (Boschelliat et al., J. Med. Chem. (1998), 4365-4377) з одержанням бажаної сполуки 2 на схемі реакцій 7 разом з ненасиченим іміном 13 на схемі реакцій 7 ($R=H$). Останній піддавався гідролізу в сполуку 2 на схемі 7 in situ під дією HCl . Можна також використовувати інші відновники, як-от алюмогідрид літію, нікель Ренея чи

SnCl_2 у придатному органічному розчиннику, як-от ТГФ, діетиловий ефір чи діоксан, для проведення перетворення сполуки 10 на схемі реакцій 7 на сполуку 2 на схемі реакцій 7.

Альдегід 2 на схемі реакцій 7 сполучили з арилбороновими кислотами в умовах сполучення Сузукі з використанням паладієвого каталізатора, як-от тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) з одержанням сполуки 3 на схемі реакцій 7 з гарним чи дуже гарним виходом. Альтернативно біарильне поєднання сполуки 2 на схемі реакцій 7 можна проводити з використанням арил- чи гетероарил-цинкорганічної сполуки, мідьорганічної сполуки, оловоорганічної сполуки чи інших металоорганічних реагентів, відомих у даній галузі з одержанням продуктів біарильного перехресного сполучення, таких як сполука 3 на схемі реакцій 7 (наприклад, див. Solberg J., Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavia* 1989, 62-68). Заміщення хлору в сполуці 2 на схемі реакцій 7 можна провести з азот-нуклеофілами (аналогічні реакції амінування див. в патенті США 3631045 і 3910913), сірка-нуклеофілами (див. Tumkevicius, S. *Liebigs Ann.* 1995, 1703-1705), кисень-нуклеофілами чи алкілнуклеофілами.

Потім сполуку 3 на схемі реакцій 7 перетворювали на піридопіримідинон 5 на схемі реакцій 7 одним із трьох способів. У першому способі використовується реакція Wittig в модифікації Horner-Emmons з перетворенням сполуки 3 на схемі реакцій 7 на сполуку 4 на схемі реакцій 7. У даній реакції альдегід 3 на схемі реакцій 7 обробляли придатним фосфорилідом, як-от триетилфосфоноацетат чи метилдіетилфосфоноацетат, з одержанням проміжного олефіну 4 на схемі реакцій 7. Реакцію проводили при кип'ятінні з оберненим зворотнім холодильником у придатній основі, як-от гідрид натрію, метилат натрію чи гідроксид натрію, і в придатному розчиннику, як-от діетиловий ефір, діоксан чи етанол. Перетворення сполуки 3 на схемі реакцій 7 на сполуку 4 на схемі реакцій 7 можна провести з використанням реакції олефінування Петерсона чи реакції алдоль-олефінування, у якій використовується оцтовий ангідрид, малоновна кислота та її моноалкілові ефіри чи етилацетат.

Нагрівання сполуки 4 на схемі реакцій 7 у толуолі при 220°C в запаяній трубці (Matyus et al., *Heterocycles* (1985), 2057-64) з наступним видаленням розчинника давало бажаний продукт 5 на схемі реакцій 7. Дану реакцію можна проводити в присутності придатної основи, як-от DBU чи діізопропілетиламін, піридин, літій бі(триметилсиліл)амід чи LDA, у придатному органічному розчиннику, як-от вуглеводень, крезол, діоксан, ДМФА, піридин чи ксилол.

У другому способі використовували реакцію Horner-Emmons у модифікації Still (Still et al., *Tetrahedron Lett.* (1983), 4405-8; Jacobson et al., *Tetrahedron* (1994), 4323-34) з одержанням суміші бажаного продукту 5 на схемі реакцій 7 і транс-ізомеру сполуки 4 на схемі реакцій 7. Транс-ізомер сполуки 4 на схемі реакцій 7 виділяли й перетворювали на бажаний продукт 5 на схемі реакцій 7

нагріванням до 220°C в запаяній трубці, як описано вище.

Третій спосіб включав ацетилювання сполуки 3 на схемі реакцій 7 з наступною внутрішньомолекулярною альдольною конденсацією, що підсилюється в присутності ацетилювального агента (такого як оцтовий ангідрид, ацетилхлорид чи кетен) чи придатної основи (як-от піридин, діізопропілетиламін чи піролідін) з одержанням сполуки 5 на схемі реакцій 7 з дуже гарним виходом. Третій спосіб є оптимальним, коли R_3 є необов'язково заміщеним арилом чи гетероарилом. Коли R_3 представляє арилалкільний чи гетероарилалкільний замісник, то не ясно, чи буде реакція приводити до утворення ключової проміжної сполуки формули (VII), як представлено нижче (сполука 3а на схемі реакцій 8), що її можна необов'язково виділити, як показано на схемі реакцій 8 нижче. Переважно, сполуки формули (VII) не виділяють, а піддають подальшій взаємодії з основою чи нагріванню з циклізацією в сполуку 5 на схемі реакцій 7. Перший і другий способи варто використовувати для всіх інших груп R_3 .

Окислювання сульфідів 5 на схемі реакцій 7 у сульфон 6 на схемі реакцій 7 проводили з використанням мета-хлорпероксибензойної кислоти (m-CPBA) з високим виходом і чистотою. Придатні способи окислювання для застосування тут включають використання одного чи двох еквівалентів мета-хлорпероксибензойної кислоти (m-CPBA) чи Oxone® з одержанням сульфоксидів чи сульфонів. Окислювання сульфідів у сульфоксиди чи сульфони можна також провести з використанням OsO_4 і каталітичної кількості N-оксиду третинного аміну, перекису водню, інших перекислот, кисню, озону, органічних перекисів, перманганату калію і цинку, персульфату калію і гіпохлориту натрію.

Заміщення сульфонів 6 на схемі реакцій 7 у кінцеві продукти 7 на схемі реакцій 7 звичайно проводили з надлишком аміну в N-метилпіролідіні (Barvian et al., *J. Med. Chem.* (2000), 4606-4616). Широкий ряд первинних амінів піддається даній реакції з високим виходом. У деяких випадках (при O-заміщенні чи утворенні сульфонамідів) аніон нуклеофілу одержували з використанням основи (як правило, гідриду натрію) у диметилформаміді й потім додавали до сульфону. Вихід даних реакцій звичайно є більш низьким. Аналогічно повідомлялося, що близькі сульфони й сульфоксиди даних сполук, у яких X представляє SO-алкіл чи SO_2 -алкіл, піддавалися заміщенню різними нуклеофілами. Так, аналоги даних сполук, у яких X представляє алкілсульфон чи сульфоксид, можна замінити первинними чи вторинними алкіламінами з чи без додаткового каталізу основою, переважно в полярному апротонному розчиннику, такому, але не обмежуючись цим, як N-метилпіролідін-2-он (NMP), і при різній температурі залежно від нуклеофільності аміну. Наприклад, заміщення сульфону аналогів сполук формули (I) на етаноламін у NMP відбувається протягом 30 хв при 65°C , у той час як для більш «загальмованого» аміну, такого як трис(гідроксиметил)амінометан, може знадобитися підвищена температура і тривалий час реакції (80°C при часі реакції 24). Також сульфон мож-

на замістити первинним чи вторинним аміном за допомогою додаткової ненуклеофільної основи (наприклад, DIPEA) в апротонних розчинниках, як-от DCM, CH_3CN , NMP і при різній температурі залежно від нуклеофільності аміну.

Також сульфон можна замістити на заміщений ариламін чи гетероариламін при підвищеній температурі, для чого в деяких випадках необхідне утворення арильного чи гетероариламінного аніону за допомогою гідриду натрію чи іншої придатної основи в ДМСО. Крім того, сульфоксидні аналоги сполуки формули (I) можна легко піддати реакції заміщення на солі алюмінію арил- і гетероариламінів, як раніше було описано в патентній літературі (заявка WO 99/32121). Також аналоги сульфони й сульфоксиди сполук формули (I) і (Ia) можна замістити на арил- чи гетероарил-, чи алкілтіолі чи алкіл-, арил- чи гетероарилспирти. Наприклад, аналоги сполук формули (I), що містять сульфон як замісники X, можна піддати реакції заміщення з алкоксидом натрію в спирті, чи, альтернативно, реакційноздатні нуклеофіли алкоксид чи феноксид можна одержати зі спирту чи фенолу з придатною основою, як-от натрій, NaH чи натрій бістриметилсиліламід, у полярному апротонному розчиннику, як-от ДМСО, чи проводити реакцію без розведення. Аналогічно сульфони, що належать до формули (I) і (Ia), наприклад, можна замістити вуглець-нуклеофілами, як-от арильні та алкільні реактиви Гриньяра чи близькі металоорганічні сполуки, як-от органічні сполуки на основі літію, цинку, олова, міді чи бору. В деяких випадках для даних реакцій потрібен каталіз перехідними металами, такими як каталізатори на основі Pd і Ni. Також мало місце заміщення близьких сульфонів 2-піримідину ціанідом, малонатними аніонами, інактивованими енолятами чи гетероциклічними C-нуклеофілами, як-от аніон 1-метилімідазолу, одержанням аніону за допомогою NaH чи іншої придатної основи в ТГФ (див., наприклад, Chem. Pharm. Bull. 1987, 4972-4976). Наприклад, аналоги сполук формули (I) і (Ia), у яких X представляє алкілсульфон, можна замістити на аніон 1-метилімідазолу, отриманий обробкою 1-метилімідазолу н-бутиллітієм у розчиннику, як-от ТГФ, при температурі приблизно -70°C з одержанням C-алкілованого продукту, заміщеного в положенні C2 імідазолу.

Для даних цілей сполуки формул (I), (Ia), (II) і (IIa), у яких X представляє R_2 чи $\text{NHS(O)}_m\text{R}_2$, можна одержати зі сполук 6 на схемі реакцій 7 замі-

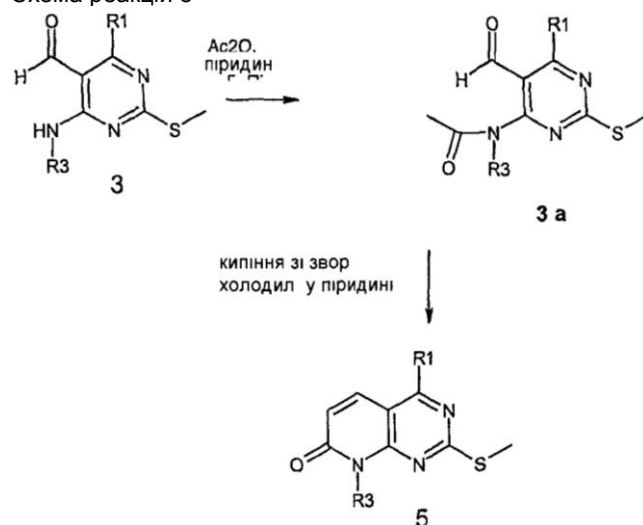
щенням сульфону з використанням відповідної функціональної групи «X», що має значення, згадані вище для формул (I) і (Ia). Для одержання сполук формул (I), (Ia), (II) і (IIa), у яких X представляє $\text{S(O)}_m\text{R}_2$ і R_2 є іншим, ніж метил, проводять заміщення сульфону на відповідну сполуку 6 на схемі реакцій 7 тіолом (R_2SH) і з наступним окислюванням, якщо бажано, з використанням відповідного окислювача, як-от m-CPBA чи KmnO_4 . Придатні способи окислювання для застосування тут включають застосування одного чи двох еквівалентів мета-хлорпероксибензойної кислоти (m-CPBA) чи Oxone® з одержанням сульфоксидів чи сульфонів. Окислювання сульфідів у сульфони можна також провести з використанням OsO_4 і каталітичної кількості N-оксиду третинного аміну. Інші способи окислювання сульфідів включають використання перекису водню, інших перекислот, кисню, озону, органічних перекисів, перманганату калію і цинку, персульфату калію й гіпохлориту натрію.

Сполуку 8 на схемі реакцій 7 також можна одержати нагріванням транс-ефіру 4 на схемі реакцій 7 у спирті в присутності відповідного алкоголята натрію. Вихід даної реакції є дуже високим для первинних спиртів, але для вторинних спиртів потрібна велика тривалість реакції. Алкоголяти натрію можна легко одержати з відповідного спирту й основи, як-от натрій чи гідрид натрію.

Відновлення транс-ефіру 4 на схемі реакцій 7 за допомогою SmI_2 дає відновлений аналог 11 на схемі реакцій 7. Дане відновлення можна проводити в присутності інших відновників, як-от газоподібний водень, літій у рідкому аміаку, борогідрид магнію чи натрію, у відповідному органічному розчиннику, такому як ТГФ, етанол чи діетиловий ефір.

Циклізацію ефіру 11 на схемі реакцій 7 можна проводити при використанні метилату натрію в метанолі з одержанням відновленого аналога 12 на схемі реакцій 7. Можна використовувати інші органічні основи, як-от натрій, етилат натрію чи TEA, у придатному органічному розчиннику, як-от метанол, етанол чи діоксан. Також продукт 12 на схемі реакцій 7 можна одержати нагріванням ефіру 11 на схемі реакцій 7 до 150°C в придатному органічному розчиннику, як-от толуол, ксилол чи ізопропанол.

Схема реакцій 8

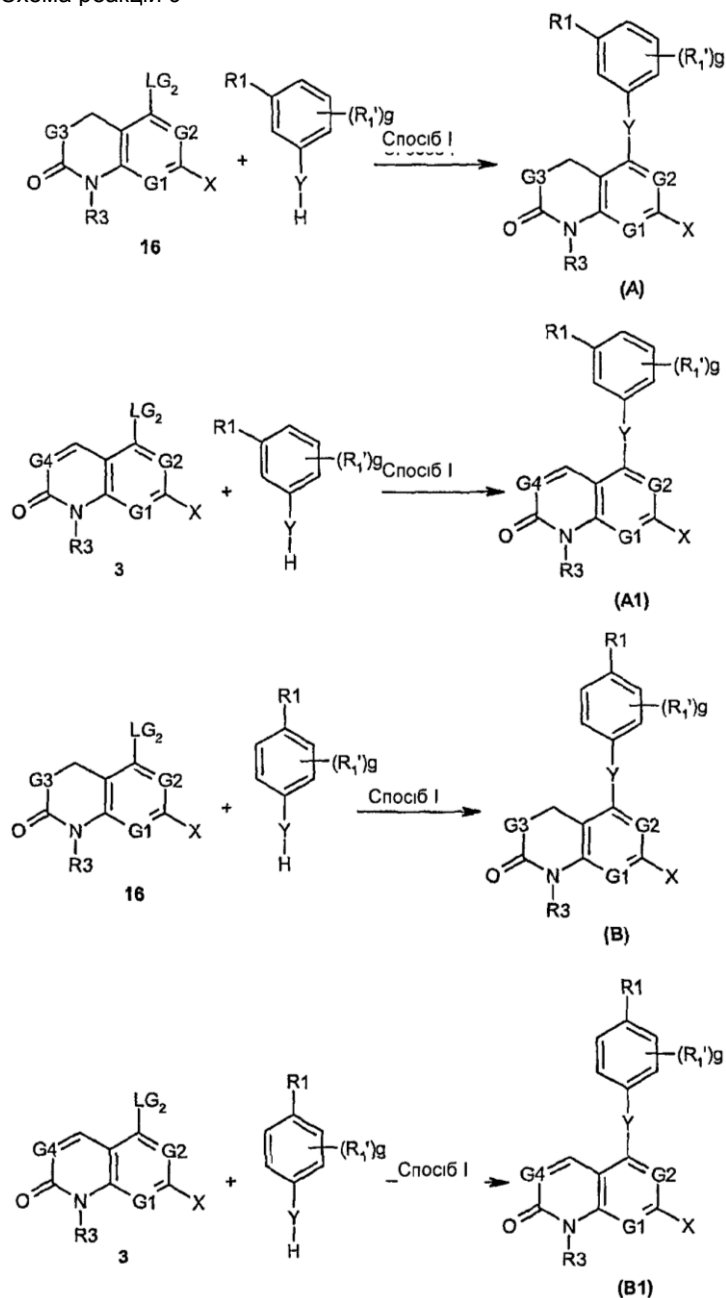


Сполуки формул (A), (A1), (B) чи (B1) можна одержати з відповідних проміжних сполук, представлених на схемах 1-5, при використанні відповідних способів синтезу, відомих фахівцям у даній галузі з літератури. Приклад способів одержання таких типів представлений, але не обмежується цим, на схемі реакцій 9. Одержання можна провести взаємодією сполуки 16 (для А чи В) чи 3 (для А1 чи В1) з іншим реагентом відповідної структури, як представлено на схемі реакцій 9 з використанням способу I.

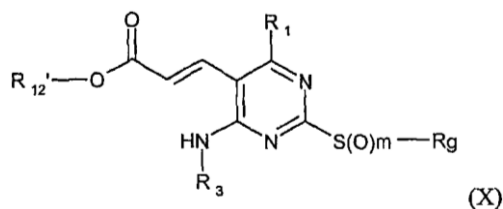
Спосіб I призначений для заміщення -LG₂ на відповідну похідну, що має структурну одиницю -Y-H. Цього можна досягти нагріванням реакційних сумішей у відповідних розчинниках. Спосіб нагрівання можна вибрати зі звичайної масляної бані чи обробки мікрохвилями. Розчинниками можуть бути CH₂Cl₂, ДМСО, ДМФА, толуол, бен-

зол, CH₃CN чи NMP. Для проведення реакції може знадобитися чи може не знадобитися присутність основ. Прикладом основи, яку можна вибрати, але не обмежуючись цим, є триетиламін, діізопропілетиламін, NaNH, n-BuLi, трет-BuLi, трет-BuOK, Li₂CO₃, Cs₂CO₃ і піридин. Для даного перетворення може також знадобитися присутність каталітичної кількості каталізаторів на основі перехідних металів (наприклад, Pd, Cu, Ni чи W). Дані каталізатори включають, але не обмежуються цим, Pd/C, Pd(PPh₃) і PdCl₂. Сполуки, що містять групи Y=S(O)_m чи S(O)_mC(R_y)(R_z), також можна одержати окислюванням їхніх відповідних похідних Y=S чи SC(R_y)(R_z). Придатні способи окислювання для застосування тут включають, але не обмежуються цим, m-CPBA, Oxone, OsO₄, H₂O₂, перманганат калію й цинку.

Схема реакцій 9



Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (X):



у якій:

R₁ представляє арильне кільце, що має значення, згадані для сполук формул (I) і (II) включно;

R₃ представляє C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілалкіл, арил, арил C₁₋₁₀ алкіл, гетероарил, гетероарил C₁₋₁₀ алкіл, гетероцикліл чи гетероцикліл C₁₋₁₀ алкіл, де дані групи можуть бути необов'язково заміщені;

R_{12'} представляє C₁₋₁₀ алкіл, арил, гетероарил чи арилалкіл;

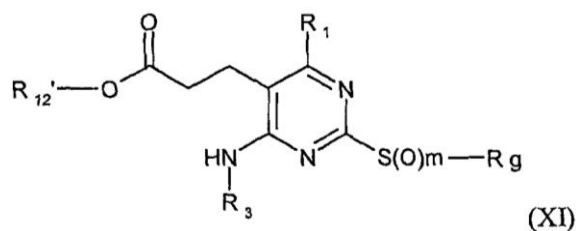
m дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2; і

R_g представляє C₁₋₄ алкіл.

Переважно R_g є C₁₋₄ алкілом і більш переважно метилом.

Переважно m дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2. Більш переважно m дорівнює 0 чи 2.

Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XI):

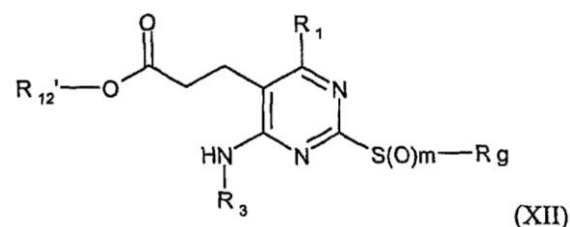


у якій:

R_3 , $R_{12'}$, m і R_g мають значення, згадані для формули (VII), наведеної вище; і

R_1 представляє заміщене кільце, що має значення, згадані для формули (III).

Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XII)

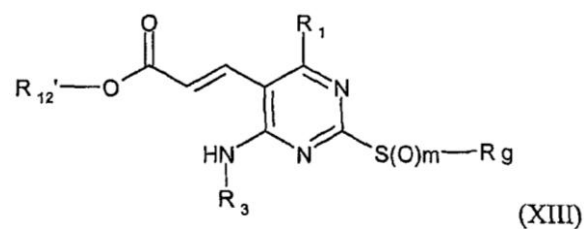


у якій:

R_3 , $R_{12'}$, m і R_g мають значення, вказані для формули (VII), наведеної вище; і

R_1 представляє заміщене кільце, що має значення, вказані для формули (IV).

Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XIII):

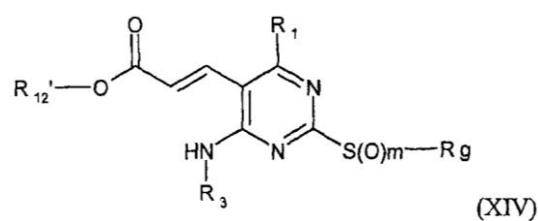


у якій:

R_3 , $R_{12'}$, m і R_g мають значення, вказані для формули (VII), наведеної вище; і

R_1 представляє заміщене кільце, що має значення, вказані для формули (V).

Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XIV):

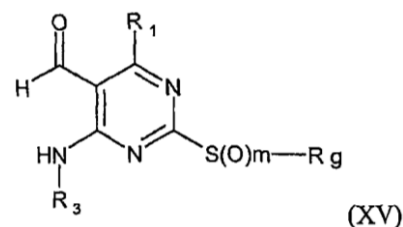


у якій:

R_3 , $R_{12'}$, m і R_g мають значення, вказані для формули (VII), наведеної вище; і

R_1 представляє заміщене кільце, що має значення, вказані для формули (VI).

Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XV):



у якій:

R_1 представляє фенільне кільце, що має значення, вказані для сполук формул (I) і (II);

R_3 представляє атом водню, 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 чи гетероцикліл C_{1-10} алкіл, де дані групи можуть бути необов'язково заміщені; за умови, що коли R_3 є атомом водню, те тоді R_1 є іншим, ніж атом хлору;

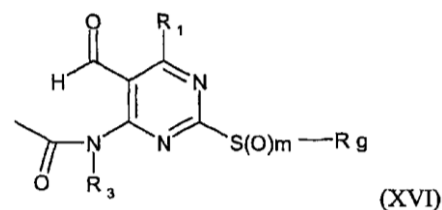
m дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2; і

R_g представляє C_{1-4} алкіл.

В одному варіанті здійснення R_3 представляє необов'язково заміщений C_{1-10} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкілалкіл чи арил.

В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники R_3 незалежно вибрані з атома галогену, алкілу, гідрокси, алкокси, аміно чи заміщеного галогеном алкілу.

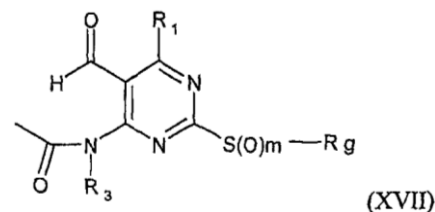
Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XVI):



у якій:

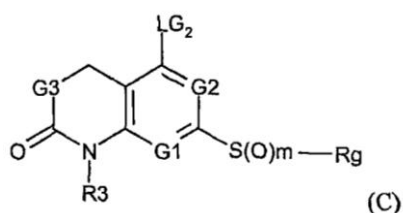
R_1 має значення, вказані для сполук формул (I) і (II); і R_3 , R_g і m представляють необов'язково заміщений арил чи гетероарил, що мають значення, вказані для сполук формули (VII).

Іншим аспектом винаходу є нові проміжні сполуки формули (XVII):



у якій:

R_1 має значення, вказані для сполук формул (III) і (VI); і R_3 , R_g і m представляють необов'язково заміщений арил чи гетероарил, що мають зна-



у якій:

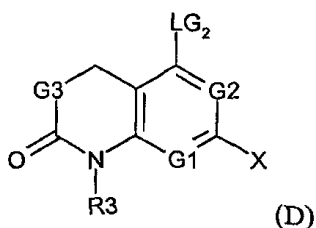
G_1 , G_2 , G_3 і G_4 мають значення, вказані для сполук формул (I) і (Ia);

m дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

R_g представляє C_{1-10} алкіл;

LG_2 представляє атом хлору, атом бромі, атом йоду чи $O-S(O)_2CF_3$;

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,

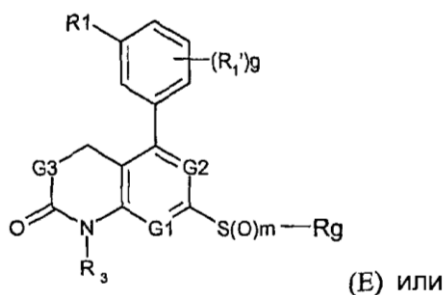


у якій:

G_1 , G_2 , G_3 , G_4 і X мають значення, вказані для сполук формул (I) і (Ia);

LG_2 представляє атом хлору, атом бромі, атом йоду чи $O-S(O)_2CF_3$;

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,



у якій:

G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R^1 і $(R_1)_g$ мають значення, вказані для сполук формул (I) і (Ia);

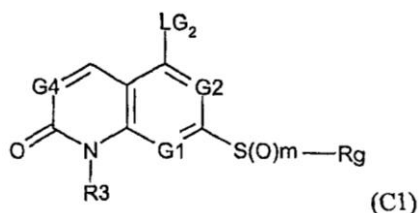
m дорівнює 0 чи цілому числу, що має значення 1 чи 2;

R_g представляє C_{1-10} алкіл;

LG_2 представляє атом хлору, атом бромі, атом йоду чи $OS(O)_2CF_3$;

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, гетероциклілі чи гетероциклілі C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних

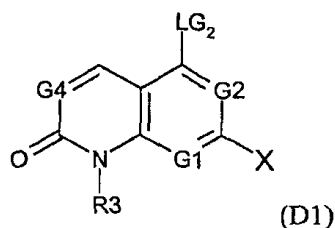
чення, вказані для сполук формули (VII). Іншим аспектом винаходу є сполуки формул (C) і (C1):



гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероциклілі чи гетероциклілі C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп може бути необов'язково заміщена і має значення, вказані для сполук формул (I) і (Ia);

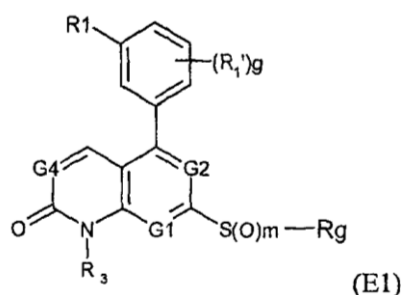
В одному варіанті здійснення R_g представляє метил. В іншому варіанті здійснення m дорівнює 0 чи 1.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формули (D) і (D1):



гетероарил, гетероарил C_{1-10} алкіл, гетероциклілі чи гетероциклілі C_{1-10} алкіл, і де кожна з даних груп може бути необов'язково заміщена (і має значення, вказані для сполук формул (I) і (Ia)).

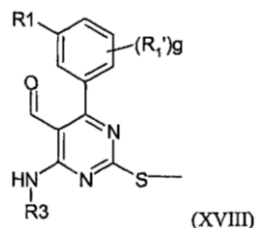
Іншим аспектом винаходу є сполуки формул (E) і (E1):



груп може бути необов'язково заміщена (має значення, вказані для сполук формул (I) і (Ia)).

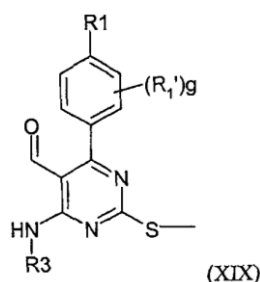
Очевидно, зрозуміло, що передбачається аналогічна група формул (F) і (F1), у яких група R_1 заміщена в положенні 3 фенільного кільця, як показано для сполук формул (II) і (IIa). Також передбачаються аналогічні проміжні сполуки, у яких положення 34 фармакофору заміщені різними гетероарильними циклами, наприклад, G_5/G_6 тощо формул, описаних тут як формули (III) і (IIIa), (IV) і (IVa) тощо.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формули (XVIII):



у якій:
R₁, R_{1'}, g і R₃ мають значення, вказані для формули (I).

Іншим аспектом винаходу є сполуки формули (XIX):



у якій:

R₁, R_{1'}, g і R₃ мають значення, вказані для формули (II).

Синтетичні приклади

Нижче винахід буде описано при звертанні до наступних прикладів, що є тільки ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу. Всі значення температури представлені в градусах Цельсія, всі розчинники мають найвищу можливу чистоту, і всі реакції проводять у безводних умовах в атмосфері Ar, якщо це необхідно.

Перелік скорочених позначень

EDC: 1-(С-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид	dppf: 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
DMAP: 4-(диметиламіно)піридин	DMSO: диметилсульфоксид
m-CPBA: 3-хлорпероксибензойна кислота	EtOAc: етилацетат
HPLC: рідинна хроматографія високого тиску	DIPEA чи DIEA: N,N-діізопропілетиламін
DCM: дихлорметан	SPE: твердофазна екстракція
TFA: трифтороцтовий ангідрид	MDAP: мас-направлене одержання
HATU: O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат	HBTU: O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат
NIS: N-йодсукцинімід	HOBT: 1-гідроксибензотриазол гідрат
DMI: N,N-диметилформамід	THF: тетрагідрофуран
IPA: ізопропіловий спирт	M: молярний
DSC: диференціальна скануюча калориметрія	mmol: мілімоль
ml: мілілітри	aq: водний
mg: міліграми	eq: еквіваленти
rt: кімнатна температура	mp: крапка плавлення
min: хвилини	g: грами
L: літри	h: години
mol: моль	satd: насичений
NMP: 1-метил-2-піролідинон	mEq: міліеквіваленти

Інші скорочення, використані тут, описані в ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986), розкриття цього джерела включено тут для інформації.

Експериментальні умови PX-MC

Рідинний хроматограф

Система: система Shimadzu LC з регулятором SCL-10A і подвійним Уф-детектором.

Автосамплер: петлевий CTC із шестипортальним інжектором Valco.

Колонка: Aquasil/Aquasil (318 40x1 мм)

Об'єм уведення (мкл): 2,0

Розчинник А: H₂O, 0,02% ТФА

Розчинник В: MeCN, 0,018% ТФА

Градiєнт: лінійний

Канал А: УФ 214 нм

Канал В: ELS

Стадія	Час (хв)	Тривалість (хв)	Швидкість потоку (мкл/хв)	Розчин А	Розчин 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

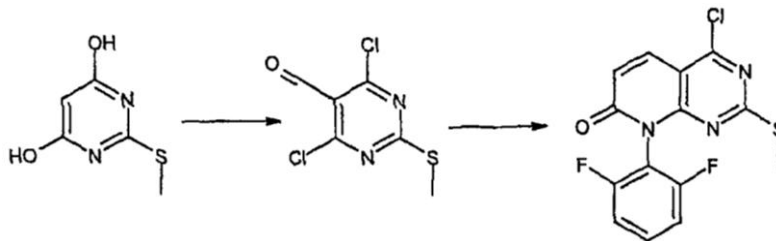
Полярність: позитивна

Режим: профіль

Загальні способи

Ядерно-магнітні резонансні спектри записували при 400 МГц з використанням спектрометра Bruker AC 400. CDCl_3 представляє дейтеріохлороформ, DMCO-d_6 представляє гексадейтеріодиметилсульфоксид, і CD_3OD (чи MeOD) представляє тетрадейтеріометанол. Хімічні зрушення виражені в частинах на мільйон (σ) від внутрішнього стандарту тетраметилсилану (TMS) чи розчинника для ЯМР. Скорочення для даних ЯМР є наступними: с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, г = мультиплет, дд = дублет дублетів, дт = дублет триплетів, арр = удаваний, br = широкий. J позначає константу ЯМР взаємодії в герцах. Мас-спектри знімали на приладах з використанням електророзпилювальної іонізації (ES). Усі значення температури виражені в градусах Цельсія.

Для проведення тонкошарової хроматографії використовували тонкошарові пластинки Analtech Silica Gel GF і E. Merck Silica Gel GO F-254. Флеш і гравітаційну хроматографію проводили на силікагелі E. Merck Kieselgel 60 (230-400 меш). Препаративну ВЕРХ проводили з використанням препаративної системи Gilson з використанням оберненофазової колонки Luna 5 мк C18(2) 100A з елюванням у 10-80 градієнті (0,1% ТФА в суміші ацетонітрил/0,1% водний розчин ТФА) чи 10-80 градієнті (суміш ацетонітрил/вода). Систему CombiFlash використовували для очищення. Очищення CombiFlash виробництва Isco, Inc. проводили з використанням попередньо упакованої SiO_2 колонки, УФ-детектора при довжині хвилі 254 нм і суміші розчинників.



До розчину хлорокису фосфору (65 мл, 0,70 моль) у трихлоретилені (46,5 мл) повільно додавали ДМФА (25 мл, 0,32 моль) для підтримки температури в межах від 5°C до 10°C. Потім розчин підігрівали до кімнатної температури перед додаванням порціями 6-гідрокси-2-(метилтіо)-4(1H)-піримідинону (25 г, 0,16 моль). Отриману реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі з наступним концентруванням у вакуумі. Отриману у вигляді залишку суспензію виливали на лід, перемішували протягом 2 год, потім фільтрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт додатково очищували перекристалізацією з гексану з одержанням 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-

Нагрівання реакційних сумішей під дією мікрохвильових проводили в мікрохвильових реакторах Smith Creator (виробництва Personal Chemistry, Forboro/MA, у даний час Biotage), Embry's Optimizer (виробництва Personal Chemistry) чи Exlorer (виробництва CEM Discover, Matthews/NC).

Загальний спосіб сполучення з використанням EDC

Кислоту розчиняють у CHCl_3 і додають EDC (1,1 екв) (нижче екв). Додають по краплях амін (2 екв) з наступним додаванням DMAP (каталізатор) і перемішують до закінчення реакції. Реакційну суміш промивають водою. Водяну фракцію екстрагують етилацетатом. Етилацетатний шар промивають насиченим розчином солі й поєднують з іншою органічною фракцією, висушують (MgSO_4) і концентрують.

Загальний спосіб окислювання сульфідів

Сульфід розчиняють у CHCl_3 і додають m-CPBA (1,5 екв). Суміш перемішують протягом 30 хв (далі «хв»), потім гасять NaHCO_3 . Органічну фракцію промивають насиченим розчином солі й висушують (MgSO_4).

Загальний спосіб заміщення сульфоксид/сульфон

Сульфоксид/сульфон розчиняють у ТГФ і додають амін (5 екв) і перемішують протягом 1 год. Суміш концентрують у вакуумі.

Приклади

Приклад 1

N-(Циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід

1a) 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

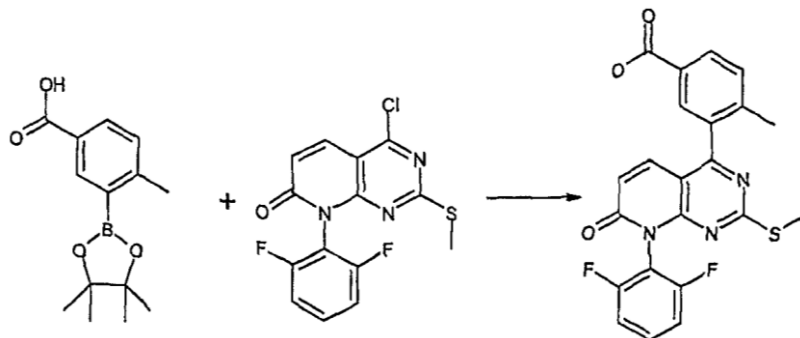
піримідинкарбальдегіду (21,3 г, 61%). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,66 (с, 3H), 10,4 (з, 1H).

До розчину 4,6-дихлор-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегіду (10,0 г, 44,8 ммоль) у ТГФ (250 мл) додавали 2,6-дифторанілін (5,35 мл, 49,3 ммоль, 1,1 екв) з наступним додаванням Et_3N (12,6 мл, 89,6 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 55°C приблизно протягом 22 год перед концентруванням. Суспензію знову розчиняли в DCM (250 мл) і промивали H_2O (2x100 мл), потім концентрували і додатково промивали ацетоном (2x10 мл) з одержанням 9,87 г (70%) чистого 4-хлор-6-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегіду. PX-МС m/z 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Розчин 4-хлор-6-[(2,6-дифторфеніл)аміно]-2-(метилтіо)-5-піримідинкарбальдегіду (200 мг, 0,63 ммоль) у ДМФА (4,0 мл) і оцтовому ангідриді (2,0 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі (160°C) протягом приблизно 30 хв. Потім отриману суміш концентрували. Флеш-хроматографія (суміш

EtOAc/гексан, 1:5) давала зазначену в заголовку сполуку (109 мг, 51%): РХ-МС m/z 340 ($M+H$)⁺.

1b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

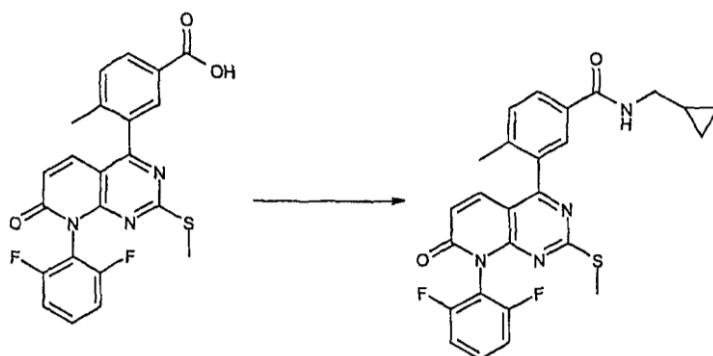


До перемішаного розчину 3-йод-4-метилбензойної кислоти (60 г, 0,22 моль, 1 екв) у дегазованому ДМФА (1400 мл, 23,3 об'єму) додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксaborolan (81,4 г, 0,32 моль, 1,4 екв) з наступним додаванням ацетату калію (112 г, 1,14 моль, 5 екв) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (18,7 г, 0,02 моль, 0,1 екв). Отриману суміш поміщали в атмосферу азоту і нагрівали до 80°C в темряві протягом ночі. Потім суміш концентрували в глибокому вакуумі, і залишок розподіляли між EtOAc і 2M HCl. Потім суміш фільтрували і шари розділялися. Водяну фазу знову екстрагували EtOAc. Потім об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, висушували й випарювали з одержанням твердої речовини коричневого кольору, що наносили на шар із силікагелю, потім елюювали сумішшю циклогексан:етилацетат 2:1. Потім фракції поєднували й упаровували з одержанням коричневої піни, що її розтирали з циклогексаном, збирали фільтруванням, потім висушували у вакуумі з одержанням 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензойної кислоти. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 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).

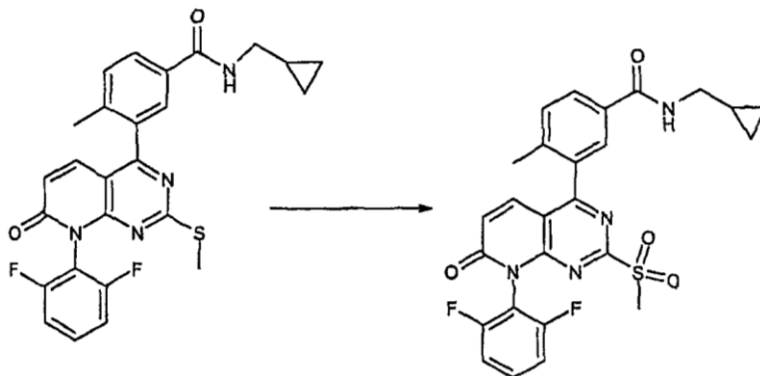
Розчин 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (1,70 г, 5,00 ммоль) у DME (150 мл) і H₂O (50 мл) у колбі

для роботи під тиском (ємність по 500 мл, Chemglass) вносили 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензойну кислоту (1,97 г, 7,50 ммоль) і K₂CO₃ (4,15 г, 30,0 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 5 хв, змішували з Pd(PPh₃)₄ (0,232 г, 0,20 ммоль) і нагрівали на заздалегідь нагрітій масляній бані (160°C) при енергійному перемішуванні протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі для видалення DME. Потім її змішували з EtOAc (200 мл) і AcOH (2,5 мл) і струшували. Шари розділяли. Органічний шар збирали, додатково промивали насиченим розчином солі (70 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували й очищували флеш-хроматографією (навантажена колонка з DCM, рухлива фаза суміш EtOAc/гексан) з одержанням 2,15 г (98%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ-МС (ES) m/z 440 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,27 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 6,71 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (м, 2H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (дд, J₁=7,6 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H).

1с) N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

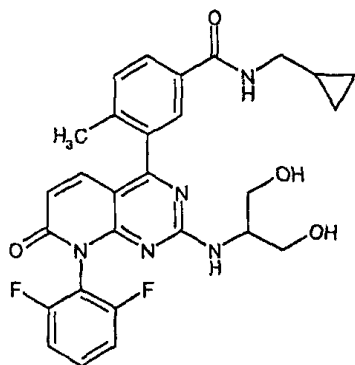


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (246,0 мг, 0,5 ммоль) у CH_2Cl_2 (10,0 мл) додавали DMAP (122,0 мг, 1,0 ммоль), EDC (115,0 мг, 0,6 ммоль), НОВТ (81,0 мг, 0,6 ммоль) і 1-циклопропілметанамін (71,0 мг, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 14 год. при кімнатній температурі й концентрували. Потім її розбавляли H_2O (5,0 мл) і EtOAc (10,0 мл). Органічний шар відокремлювали, і водяний



До розчину N-(циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензаміду (493,0 мг, 1,0 ммоль) у CH_2Cl_2 (15,0 мл) додавали m-CPBA (449,0 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 12 год. при кімнатній температурі і концентрували. Її розбавляли H_2O (5,0 мл) і EtOAc (20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували EtOAc (3x20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaCl, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Очищення з використанням системи CombiFlash (суміш гексан:EtOAc=4:1) давала зазначений у заголовку сульфон (490 мг, 93%): PX-MC m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,00 хв (час утримання).

1d) N-(Циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



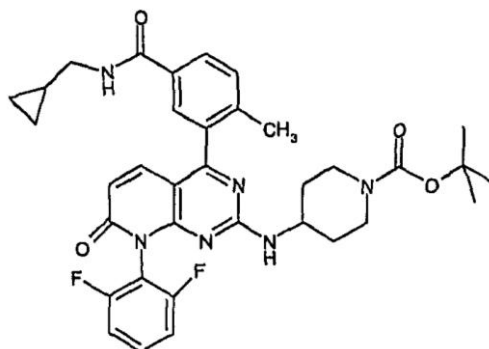
шар екстрагували EtOAc (3x10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водним насиченим розчином NaCl, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Потім очищення з використанням системи CombiFlash (суміш гексан:етилацетат=3:1) давала N-(циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід (210,0 мг, 85%). PX-MC m/z 493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 2,33 хв (час утримання).

До розчину N-(циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфон-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду (50,0 міліграм (далі - «мг»), 0,095 мілімоль (далі -«ммоль»)) у ТГФ (5,0 мілілітрів (далі - «мл»)) додавали 2-аміно-3-пропандіол (10,0 мг, 0,105 ммоль, 1,1 екв). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 4 годин (далі - «год») при кімнатній температурі й концентрували. Потім очищення з використанням системи CombiFlash (суміш DCM:MeOH=1:10) давала зазначену в заголовку сполуку: PX-MC m/z 536 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,70 хв (час утримання).

Приклад 2

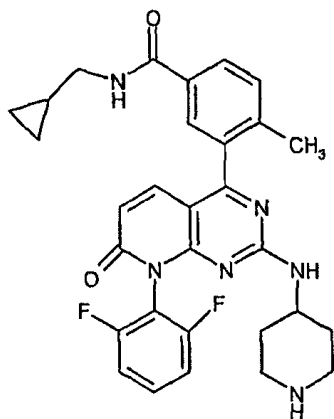
N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

2a) 1,1-диметилетил-4-[[4-(5-((циклопропілметил)аміно)карбоніл)-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилат



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом, описаним у прикладі 1d, з N-(циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфон-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду й 1,1-диметилетил 4-аміно-1-піперидинкарбоксилату.

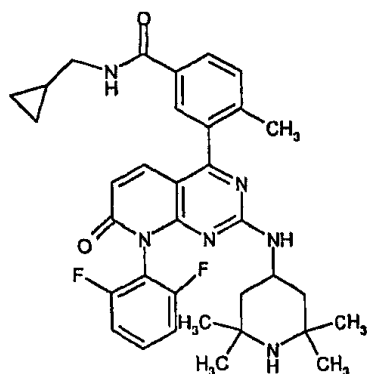
2b) N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



До розчину 1,1-диметилетил 4-[[4-(5-[[циклопропілметил]аміно]карбоніл)-2-метилфеніл]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]аміно]-1-піперидинкарбоксилату в ТГФ (2 мл) додавали ТФА (3,0 мл). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 12 год і концентрували. Залишок змішували з H₂O (5,0 мл) і EtOAc (20,0 мл) і отриману суміш підлюжували 2,5N водняним розчином NaOH (далі - «вод»). Органічний шар відокремлювали і водяний шар екстрагували EtOAc (3x15мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водняним розчином NaCl, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Очищення з використанням системи CombiFlash (суміш DCM:MeOH=10:1) давала зазначену в заголовку сполуку: PX-МС m/z 545 (M+H)⁺, 1,65 хв (час утримання).

Приклад 3

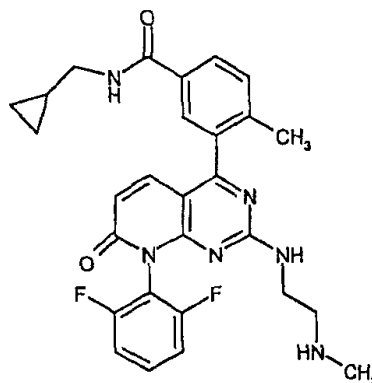
N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з N-(циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфон-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну: PX-МС m/z 601 (M+H)⁺, 1,75 хв (час утримання).

Приклад 4

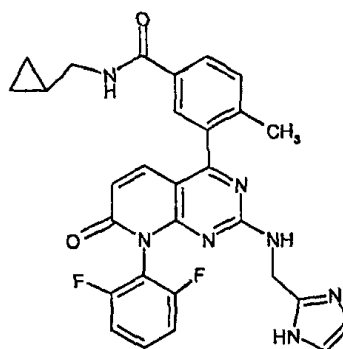
N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з N-(циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфон-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду і N-метил-1,2-етандіаміну: PX-МС m/z 519 (M+H)⁺, 1,60 хв (час утримання).

Приклад 5

N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

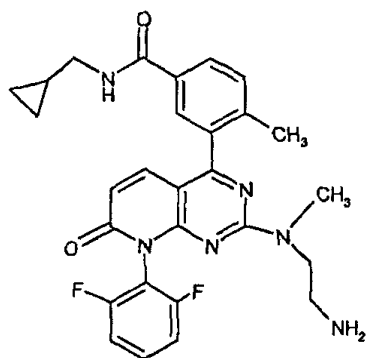


Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з N-(циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфон-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду: PX-МС m/z 542 (M+H)⁺, 1,61 хв (час утримання).

Приклад 6

3-[2-[(2-Аміноетил)(метил)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-

d]піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)-4-метилбензамід

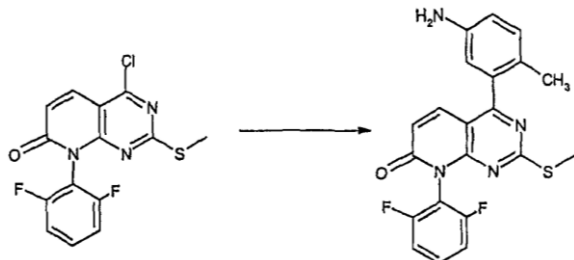


Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з N-(циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфон-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензаміду і 1,1-диметилетил[2-(метиламіно)етил]карбаматау PX-MC m/z 519 ($M+H$)⁺, 1,62 хв (час утримання).

Приклад 7

N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксамід

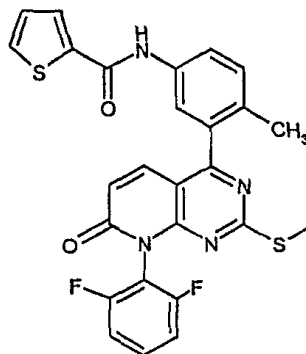
7a) 4-(5-Аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До розчину 3-йод-4-метиланіліну (110,0 мг, 0,47 ммоль) у діоксані (1,0 мл) додавали (в атмосфері аргону) триетиламін (0,26 мл, 1,86 ммоль), діацетат паладію (5,2 мг, 0,023 ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (33,0 мг, 0,093 ммоль) і пінаколборан (0,20 мл, 1,40 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно 80°C протягом 1 год, охолоджували до кімнатної температури (rt) і додавали воду (0,2 мл), гідроксид барію октагідрат (440,0 мг, 1,40 ммоль) і 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (180,0 мг, 0,47 ммоль). Суміш нагрівали приблизно при 100°C при перемішуванні протягом приблизно 1 год, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і розбавляли насиченим розчином солі (5,0 мл). Потім суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3x10 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення з використанням системи CombiFlash давали зазначену в заголовку сполуку (155,0 мг,

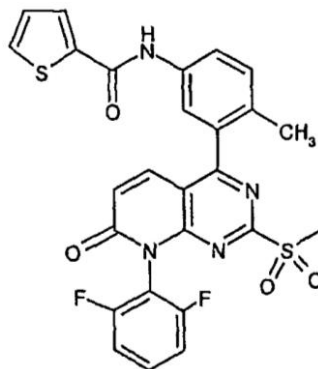
75%): PX-MC тії 411 ($M+H$)⁺, 2,60 хв (час утримання).

7b) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксамід



До розчину 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (411,0 мг, 1,0 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C додавали Et_3N (200,0 мг, 2,0 ммоль, 2,0 екв), DMAP (5,0 мг, 0,2 ммоль, 0,2 екв) і 2-тіофенкарбонілхлорид (292,0 мг, 2,0 ммоль, 2,0 екв). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом приблизно 14 год при кімнатній температурі. Суміш концентрували і змішували з H_2O (5,0 мл) і $EtOAc$ (20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, і водяний шар екстрагували $EtOAc$ (3x15 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водяним розчином $NaCl$, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення з використанням системи CombiFlash (суміш гексан: $EtOAc$ =4:1) давала зазначену в заголовку сполуку: PX-MC m/z 521 ($M+H$)⁺, 2,57 хв (час утримання).

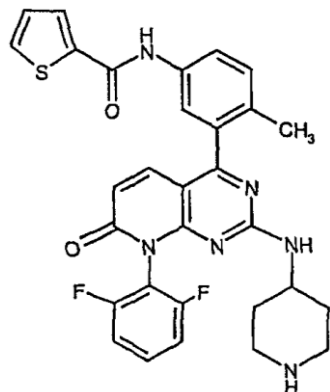
7c) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7,8-7-оксо-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксамід



До розчину N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксаміду (521,0 мг, 1,0 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл) додавали m-CPBA (449,0 мг, 2,0 ммоль, 2,0 екв). Реакційну суміш перемішували протягом приблизно 14 год при кімнатній температурі, концентрували і змішували з H_2O (5,0 мл) і $EtOAc$

(20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, водяний шар екстрагували EtOAc (3x15 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NaCl, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення з використанням системи CombiFlash (суміш гексан:EtOAc=4:1) давала зазначену в заголовку сполуку: PX-MC m/z 553 (M+H)⁺, 2,30 хв (час утримання).

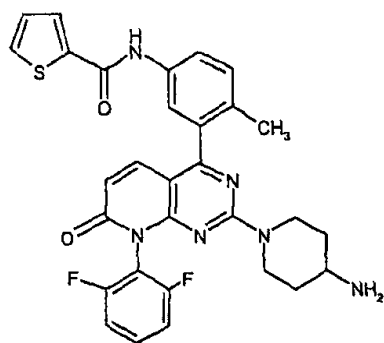
7d) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксаміду і 1,1-диметилетил 4-аміно-1-піперидинкарбоксилату: PX-MC m/z 573 (M+H)⁺, 1,90 хв (час утримання).

Приклад 8

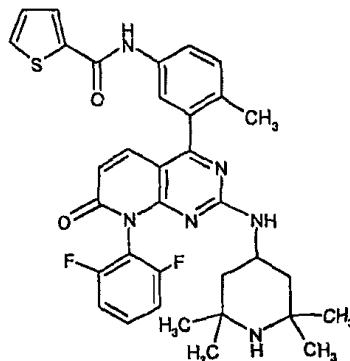
N-{3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксаміду і 1,1-диметилетил 4-аміно-1-піперидинілкарбамату: PX-MC m/z 573 (M+H)⁺, 1,90 хв (час утримання).

Приклад 9

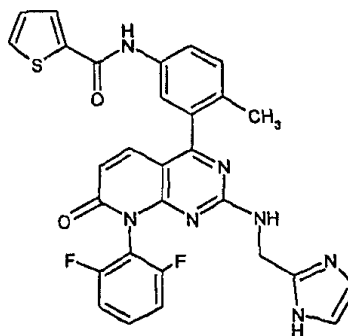
N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-2-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксаміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну: PX-MC m/z 629 (M+H)⁺, 2,0 хв (час утримання).

Приклад 10

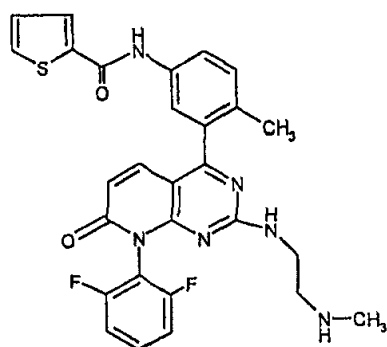
N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-2-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксаміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну дигідрохлориду: PX-MC m/z 570 (M+H)⁺, 1,70 хв (час утримання).

Приклад 11

N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{[2-(метиламіно)етил]аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-2-тіофенкарбоксамід

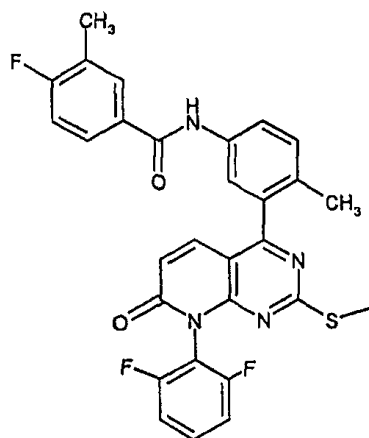


Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-2-тіофенкарбоксаміду і 1,1-диметилетил (2-аміноетил)метилкарбамату: РХ-МС m/z 547 (M+H)⁺, 1,80 хв (час утримання).

Приклад 12

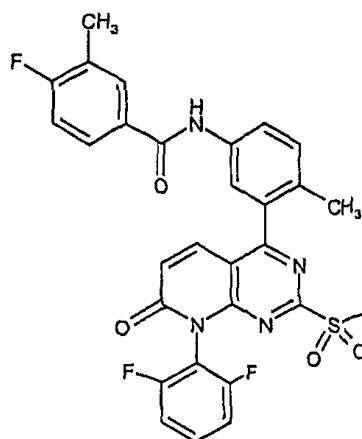
N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензамід

12a) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензамід



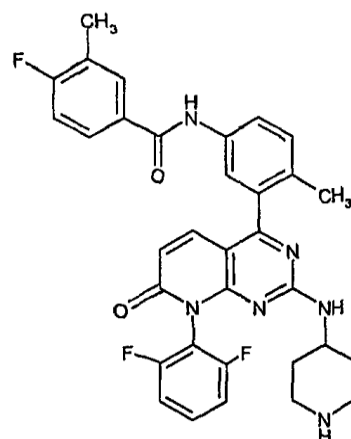
Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 7b, з 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону й 4-фтор-3-метилбензоилхлориду: РХ-МС m/z 547 (M+H)⁺, 2,70 хв (час утримання).

12b) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 7c, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензаміду і m-CPBA: РХ-МС m/z 580 (M+H)⁺, 2,40 хв (час утримання).

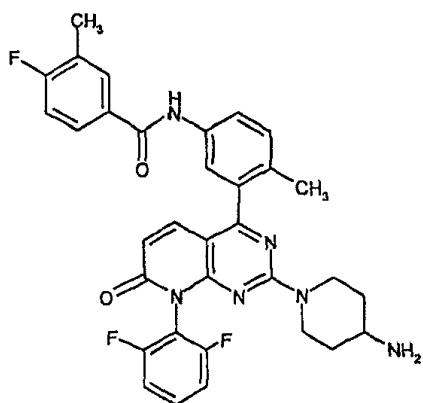
12c) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензаміду і 1,1-диметилетил 4-аміно-1-піперидинкарбоксилату: РХ-МС m/z 599 (M+H)⁺, 1,98 хв (час утримання).

Приклад 13

N-{3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензамід

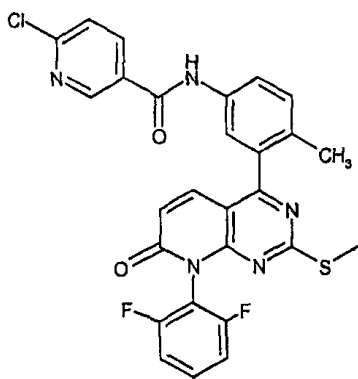


Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-4-фтор-3-метилбензаміду і 1,1-диметилетил 4-піперидинілкарбамату: PX-МС m/z 599 $(M+H)^+$, 1,99 хв (час утримання).

Приклад 14

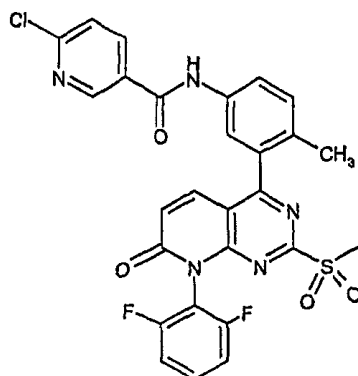
6-Хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксамід

14a) 6-Хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксамід



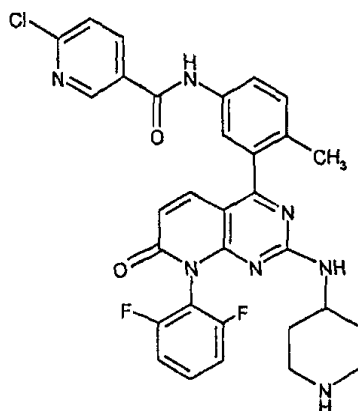
Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 7b, з 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону й 6-хлор-3-піридинкарбонілхлориду: PX-МС m/z 550 $(M+H)^+$, 2,63 хв (час утримання).

14b) 6-Хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 7b, з 6-хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксаміду і m-CPBA: PX-МС m/z 582 $(M+H)^+$, 2,30 хв (час утримання).

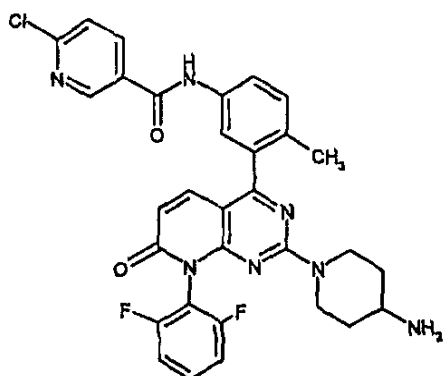
14c) 6-Хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-(4-піперидиніламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з 6-хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксаміду і 1,1-диметилетил 4-аміно-1-піперидинкарбоксилата: PX-МС m/z 602 $(M+H)^+$, 1,75 хв (час утримання).

Приклад 15

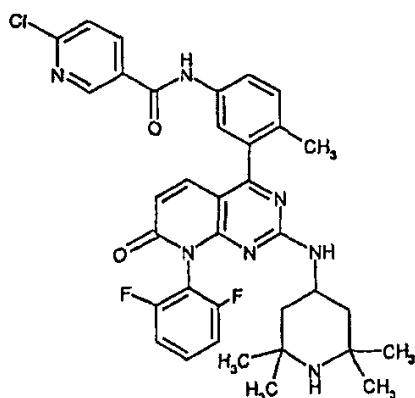
N-{3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-6-хлор-3-піридинкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з 6-хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксаміду і 1,1-диметилетил 4-піперидинілкарбамату: PX-MC m/z 602 (M+H)⁺, 1,75 хв (час утримання).

Приклад 16

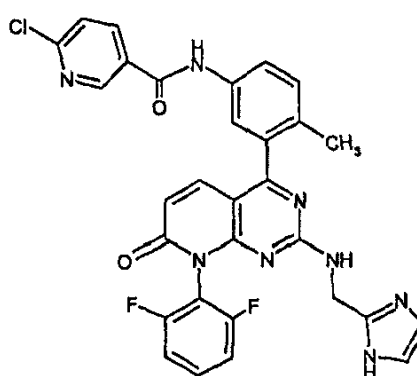
6-Хлор-N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-піридинкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з 6-хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксаміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну: PX-MC m/z 658 (M+H)⁺, 1,92 хв (час утримання).

Приклад 17

6-Хлор-N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-піридинкарбоксамід

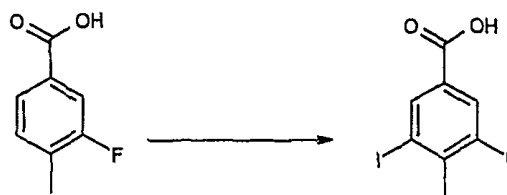


Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з 6-хлор-N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-піридинкарбоксаміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду: PX-MC m/z 599 (M+H)⁺, 1,92 хв (час утримання).

Приклад 18

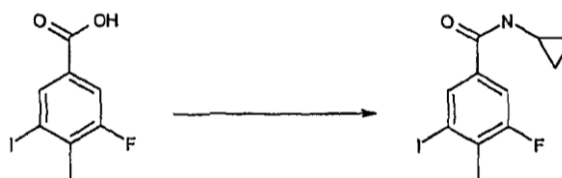
N-Циклопропіл-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензамід

18a) 3-Фтор-5-йод-4-метилбензойна кислота



Бензойну кислоту (1,54 г, 0,01 моль) розчиняли в трифторметансульфоновій кислоті (10 мл) і охолоджували приблизно до 0°C. Додавали декількома порціями NIS (2,25 г, 0,01 моль) протягом 6 год, підтримуючи температуру реакційної суміші приблизно при 0°C. Суміші давали підігрітисі до кімнатної температури протягом ночі. Потім реакційну суміш виливали на лід і екстрагували етилацетатом (3х). Органічні шари промивали (Na₂S₂O₅) і концентрували. Речовину не очищували.

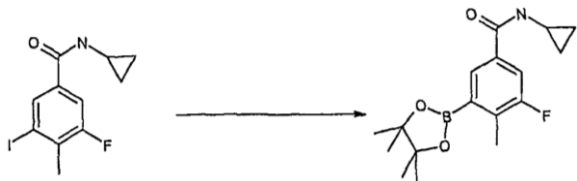
18b) N-Циклопропіл-3-фтор-5-йод-4-метилбензамід



Сиру кислоту з приклада 18a (≈1,5 г) розчиняли в тіонілхлориді (75 мл) і нагрівали до 80°C протягом приблизно 2 год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували в атмосфері N₂ протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі і розчиняли в 15 мл DCM. Додавали Na₂CO₃ (3 г) разом з циклопропіламіном (0,69 мл, 0,01 моль (далі «моль»)). Суміш перемішували

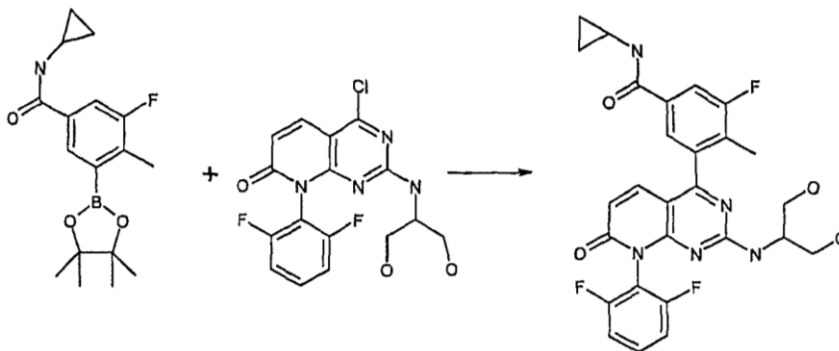
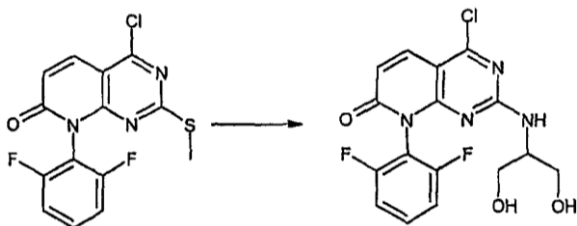
протягом ночі й очищували флеш-хроматографією (суміш 5% MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням 0,904 г зазначеної в заголовку сполуки.

18с) N-Циклопропіл-3-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензамід



Йодовмісну сполуку з приклада 18b (0,904 г, 2,83 ммоль) розчиняли в ДМФА (30 мл). Додавали біс-піналатодиборау (1,44 г, 2,83 ммоль) з наступним додаванням PdCl₂-dppf (55 мг) і ацетату калію (1,38 г, 14,15 ммоль). Суміш перемішували протягом приблизно 18 год, концентрували у вакуумі й очищували флеш-хроматографією з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (60 мг).

18d) 4-Хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Хлорид (0,056 г, 0,17 ммоль), боратний ефір (0,065 г, 0,17 ммоль), K₂CO₃ (0,07 г, 0,51 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (10 мг, 0,05 екв) розчиняли в суміші діоксан/вода (3:1, 10 мл) і нагрівали приблизно до 100°C протягом приблизно 3 год. Суміш концентрували й очищували обернутофазовою ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (9 мг, жовтий порошок, т.пл. 214,2-217,5°C): РХ-МС m/z 540 (M+H)⁺, 1,69 хв (час утримання). За даними ВЕРХ чистота 96%.

До розчину 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (2,7 ммоль) у дихлорметані (50 мл) додавали m-CPBA (0,63 г, 4,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, потім концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (суміш EtOAc/гексан, 1:3) давала 4-хлор-2-метилсульфініл-8-(2,6-дифторфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (88%): РХ-МС m/z 356 (за рахунок сольволізу метанолом, (M+H)⁺); ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,85 (с, 3H), 7,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 8,18 (д, J=9,6 Гц, 1H).

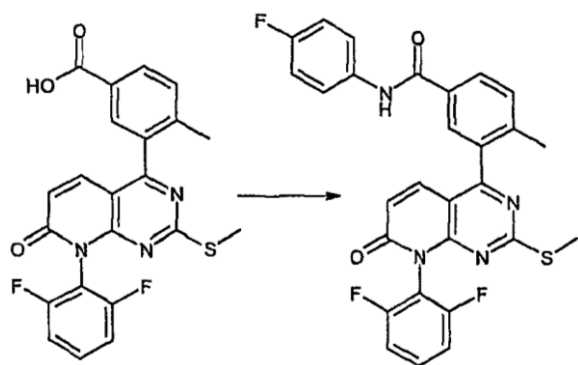
Розчин 4-хлор-2-метилсульфініл-8-(2,6-дифторфеніл)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (0,75 ммоль) у дихлорметані (30 мл) змішували з розчином сериолу (0,075 г, 0,82 ммоль) і Et₃N (0,21 мл, 1,5 ммоль) у ДМФА (0,75 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 год, потім концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (суміш EtOAc/гексан, 3:1) давала зазначену в заголовку сполуку 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он (42%): РХ-МС m/z 383 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,95 (ушир.с, 2H), 3,90 (ушир.м, 5H), 6,05 (ушир.м, 1H), 6,56 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,94 (д, J=9,6 Гц, 1H).

18е) N-Циклопропіл-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-фтор-4-метилбензамід

Приклад 19

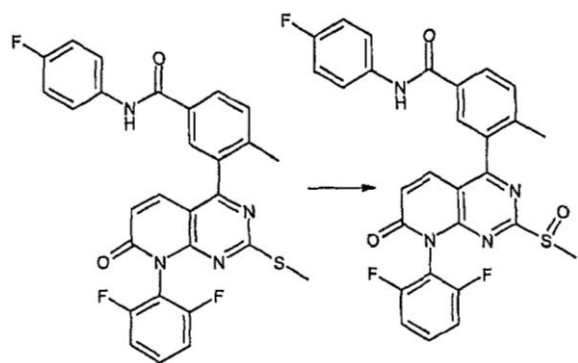
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

19а) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



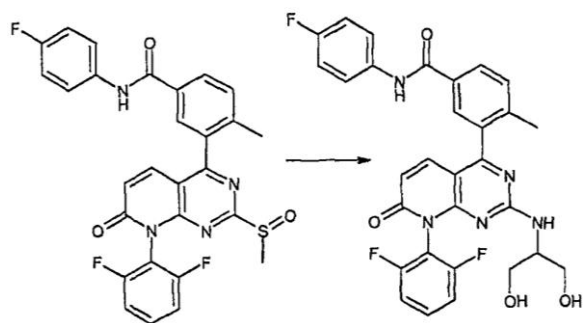
Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти і 4-фтораніліну з використанням загального способу для EDC сполучень, описаного в загальному експериментальному розділі. Сиру реакційну суміш очищували флеш-хроматографією (суміш EtOAc/гексану, 2:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,125 г, 34%).

19b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку (0,105 г, 79%) одержували з використанням загального способу окислювання сульфідів, описаного вище.

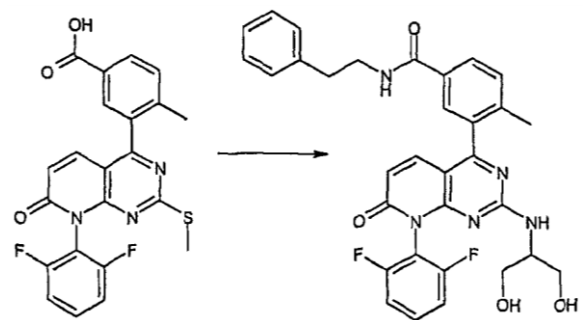
19c) 3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш очищували обернутофазовою ВЕРХ з одержанням бажаної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (43мг, 39%): РХ-МС m/z 576 ($M+H$)⁺, 1,89 хв (час утримання). За даними ВЕРХ (254 нм) чистота 90%.

Приклад 20

3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гидрокси-1-(гидроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід

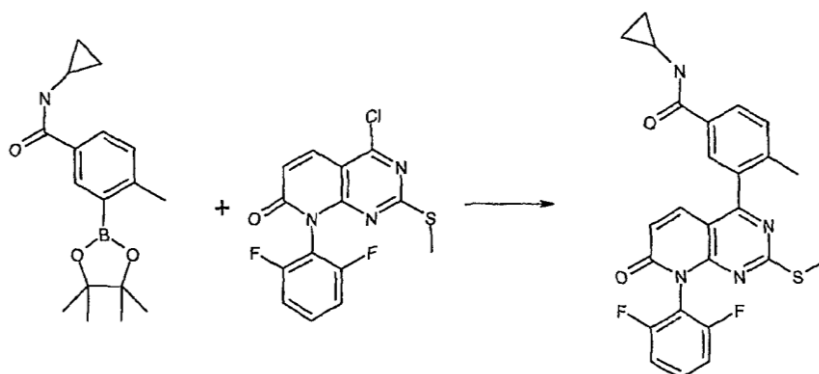


Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 9, з використанням 2-фенілетанаміну для одержання аміду: РХ-МС m/z 586 ($M+H$)⁺, 1,82 хв (час утримання).

Приклад 21

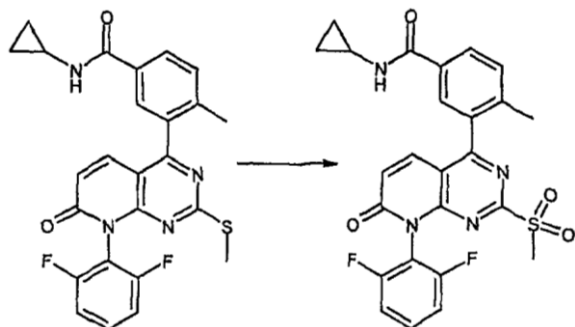
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл]аміно]-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилпропіл)бензамід

21a) N-Циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



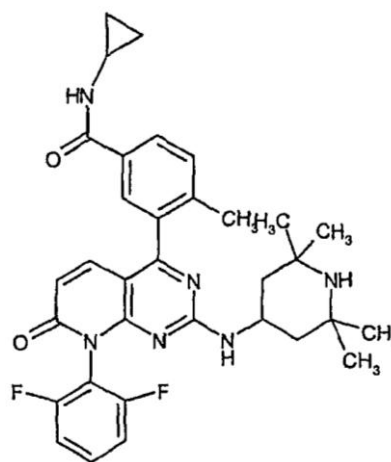
Боратний ефір (0,683 г, 2,27 ммоль), хлорид (0,768 г, 2,27 ммоль), K_2CO_3 (0,941 г, 6,81 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (131 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в суміші діоксан/вода (3:1) і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом приблизно 4 год. Потім реакційну суміш переводили в етилацетат і промивали водою, насиченим розчином соли і висушували над Na_2SO_4 . Концентровану суміш очищували флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту (0,6 г, 55%).

21b) N-Циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням загального способу окислювання сульфідів, описаного вище. Суміш концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді порошку жовтого кольору (0,3 г, 49%).

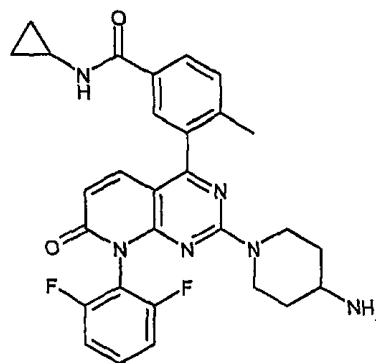
21c) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилпропіл)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш осаджували сумішшю ДМСО/вода й фільтрували. Бажаний продукт одержували у вигляді твердої речовини білого кольору (т.пл. 326,3-327,9°C); за даними ВЕРХ чистота 95% (55 мг, 45%): РХ-МС m/z 587 ($M+H$)⁺, 1,74 хв (час утримання).

Приклад 22

3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід

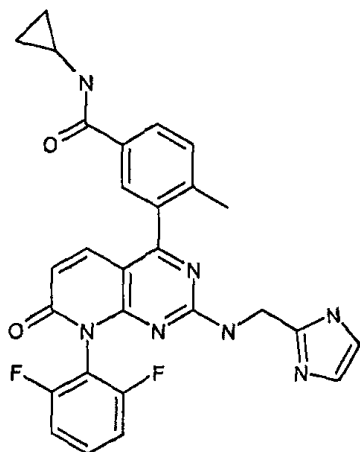


Зазначену в заголовку сполуку одержували з N-циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензаміду і 4-

піперидинаміну з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш осаджували сумішшю етилацетат/гексан і фільтрували. Бажаний продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (75 мг, 100%) з чистотою 94% за даними ВЕРХ: РХ-МС m/z 531 $(M+H)^+$, 1,65 хв (час утримання).

Приклад 23

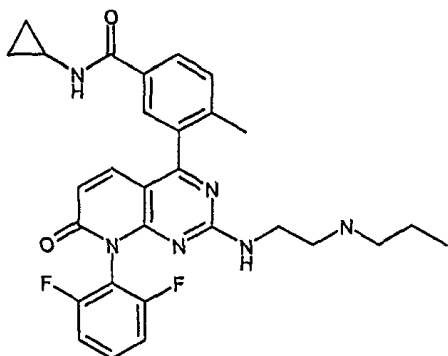
N-Циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



N-циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід (0,1 г, 0,2 ммоль) розчиняли в ДМФА (10 мл) і додавали (1H-імідазол-2-ілметил)амін дигідрохлорид (0,053 г, 0,4 ммоль) з наступним додаванням триетиламіну (0,167 мл; 1,2 ммоль). Суміш нагрівали приблизно при 60°C протягом приблизно 3 год. За даними РХМС судили про закінчення реакції й сиру речовину очищували оберненофазовою ВЕРХ. Дані ВЕРХ показували чистоту 95% (254 нм) і бажаний продукт одержували у вигляді порошку білого кольору (54 мг, 50%): РХ-МС m/z 528 $(M+H)^+$, 1,45 хв (час утримання).

Приклад 24

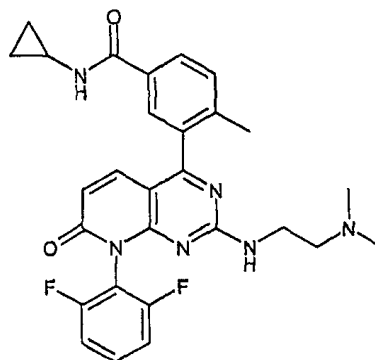
N-Циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[[2-(пропіламіно)етил]аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з N-циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензаміду і N-пропіл-1,2-етандіаміну з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш очищували оберненофазовою ВЕРХ. Бажаний продукт одержували у вигляді твердої речовини жовтого кольору (т.пл. 120-134°C) з чистотою >95% за даними ВЕРХ (65 мг, 61%): РХ-МС m/z 533 $(M+H)^+$, 1,84 хв (час утримання).

Приклад 25

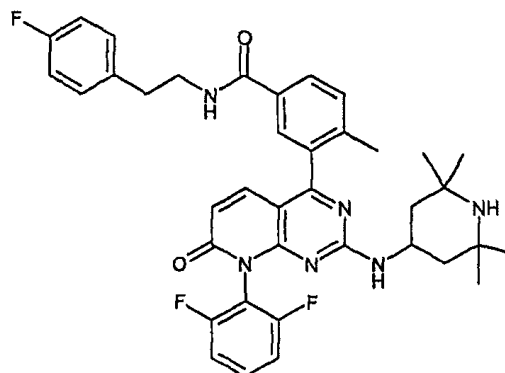
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилпропіл)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з N-циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензаміду і N,N'-диметил-1,2-етандіаміну з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш очищували оберненофазовою ВЕРХ. Бажаний продукт одержували у вигляді не зовсім твердої речовини білого кольору (т.пл. 214,7-217,5°C) з чистотою >95% за даними ВЕРХ (69 мг, 67%): РХ-МС m/z 519 $(M+H)^+$, 1,54 хв (час утримання).

Приклад 26

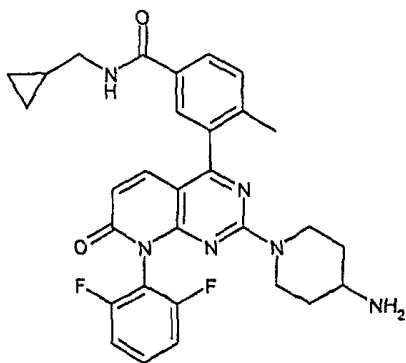
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-(4-фторфеніл)етанаміну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 669 ($M+H$)⁺, 2,03 хв (час утримання).

Приклад 27

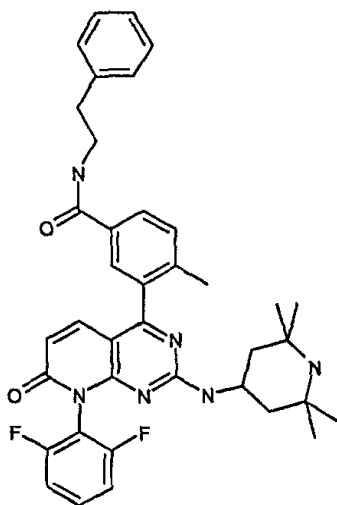
[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(циклопропілметил)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням (циклопропілметил)аміну для одержання аміду і 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 545 ($M+H$)⁺, 1,63 хв (час утримання).

Приклад 28

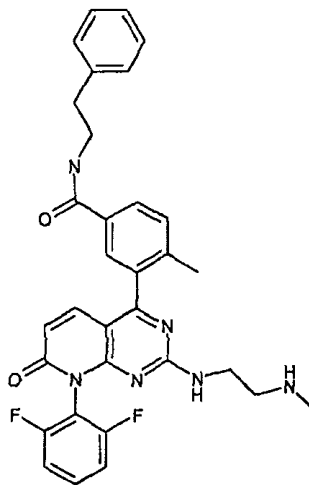
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-фенілетанаміну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 651 ($M+H$)⁺, 1,87 хв (час утримання).

Приклад 29

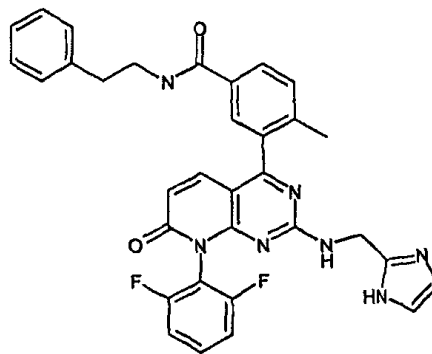
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-фенілетанаміну для одержання аміду і (2-аміноетил)метиламіну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 569 ($M+H$)⁺, 1,69 хв (час утримання).

Приклад 30

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід



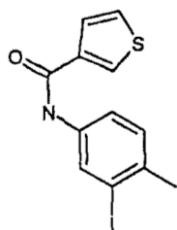
Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-

фенілетанаміну для одержання аміду й (1Н-імідазол-2-ілметил)аміну дигідрохлориду для реакції заміщення: $PX-MS\ m/z\ 592\ (M+N)^+$, 1,77 хв (час утримання).

Приклад 31

N-(3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід

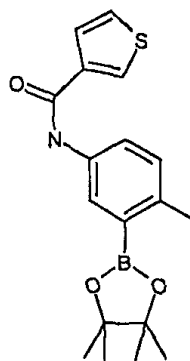
31a) N-(3-Йод-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід



3-Тіофенкарбонову кислоту (2,0 г, 15,6 ммоль) розчиняли в метиленхлориді (100 мл) і додавали 2 краплі ДМФА. Суміш охолоджували приблизно до 0°C і повільно додавали оксалілхлорид (1,5 мл, 17,1 ммоль) і давали підігрітися до кімнатної температури. Спостерігали виділення газу при нагріванні. 3-Метил-4-йоданілін (5,45 г, 23,5 ммоль), 4 краплі піридину і K_2CO_3 (2,58 г, 18,7 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і охолоджували приблизно до 0°C. Приблизно через 1 год повільно додавали суспензію хлорангідриду до охолодженої суспензії аніліну й давали підігрітися до кімнатної температури, і перемішували приблизно протягом 18 год. Отриману суміш фільтрували, промивали етилацетатом і фільтрат концентрували до коричневої олії. Сиру речовину очищували флеш-

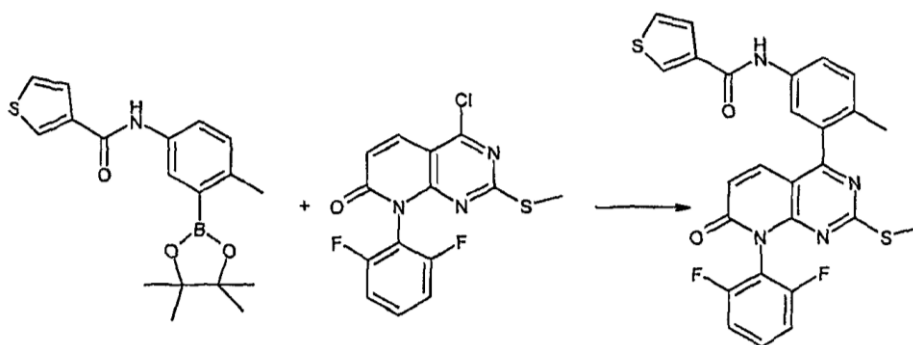
хроматографією (суміш 10-13% етилацетату в гексані) з одержанням бажаного продукту (1,56 г, 29%) у вигляді не зовсім твердої речовини білого кольору.

31b) N-[4-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл]-3-тіофенкарбоксамід



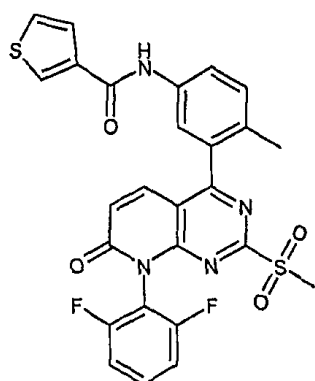
Йодид з приклада 31a (1,56 г, 4,5 ммоль), біс(пінаcolato)диборан (2,3 г, 9,0 ммоль), ацетат калію (2,21 г, 22,5 ммоль) і $PdCl_2 \cdot dppf$ (0,15 г, 0,225 ммоль) розчиняли в ДМФА (50 мл) і нагрівали приблизно до 85°C приблизно протягом 24 год. Потім суміш концентрували до олії і додавали етилацетат і воду. Органічну фракцію промивали насиченим розчином соли і висушували (Na_2SO_4). Концентрований органічний шар очищували флеш-хроматографією з одержанням бажаного продукту (0,212 г, 13%).

31c) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



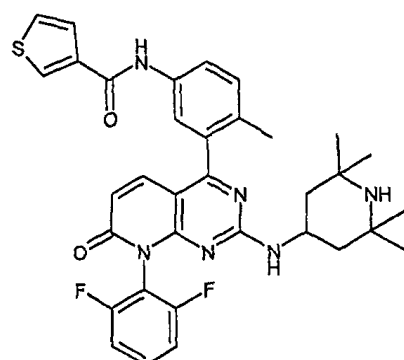
Зазначену в заголовку сполуку одержували зі сполуки з приклада 31b, згідно зі способом, описаним у прикладі 1b. Флеш-хроматографія з наступною перекристалізацією (з етилацетату) дала бажану сполуку (0,292 г, 90%).

31d) N-{3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували зі сполуки з приклада 31с, згідно із загальним способом окислювання сульфідів. Бажану сполуку одержували без необхідності в очищенні (0,08 г, 90%).

31e) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксаміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш суспендували в ацетонітрилі й фільтрували. Тверду речовину перекристалізували із суміші метанол/вода з одержанням бажаного продукту у вигляді кристалічної твердої речовини (0,2 г, 16%). За даними ВЕРХ чистота >99%: $^1\text{H-NMR}$ m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,86 хв (час утримання).

31f) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід гідрохлорид

Додавали IPA (5 мл) до N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксаміду (196,5мг) і нагрівали приблизно при 60°C. Додавали соляну кислоту (1,1 екв, 1М розчин у воді), і розчин в основному освітлювався. Після нагрівання протягом декількох хвилин приблизно при 60°C кристалізація вже починалася, потім суміш охолоджували до кімнатної темпера-

тури. Перемішували протягом приблизно 3 год при кімнатній температурі, потім фільтрували, промивали IPA і висушували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (160,9 мг).

31g) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід метилбензолсульфонат

Додавали IPA (5 мл) до N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксаміду (203,2 мг) і нагрівали до 60°C. Додавали п-толуолсульфонову кислоту (1,1 екв, 1М розчин у воді), і розчин ставав прозорим. Після нагрівання протягом декількох хвилин приблизно при 60°C суміш охолоджували до кімнатної температури. Перемішували протягом приблизно 3 год при кімнатній температурі, потім фільтрували, промивали IPA і висушували у вакуумі при 50°C з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (123,9 мг). Точка плавлення (визначена ДСК) складає 335°C.

31h) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід метансульфонат

Додавали 320 мкл CH_3CN до N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксаміду (16,0 мг) і нагрівали приблизно до 60°C. Додавали метансульфонову кислоту (1,1 екв; 1М розчин у IPA), і розчин ставав прозорим, за винятком дуже невеликої маси на дні. Після нагрівання протягом декількох хвилин приблизно при 60°C суміш охолоджували до кімнатної температури. Випадала велика кількість осаду білого кольору. Перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Наступної доби суміш фільтрували й висушували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (3,5 мг). Точка плавлення (визначена ДСК) дорівнює 331°C.

31i) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід гідробромід

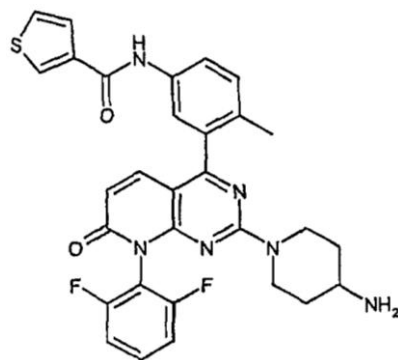
Додавали 400 мкл ацетону до N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксаміду (9,8 мг), при цьому велика частина речовини розчинялася. Додавали бромистоводневу кислоту (1 екв; 1М розчин у воді). Приблизно через 2,5 тижня були видні невеликі кількості кристалів. Кришку відкривали і вмісту давали випаруватися протягом ночі. Це приводило до утворення більшої кількості кристалів наступної доби. До цього знову додавали 50 мкл ацетону, фільтрували й висушували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

31j) N-(3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксамід сульфат

Додавали 400 мкл ацетону до N-(3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилфеніл)-3-тіофенкарбоксаміду (9,1 мг), при цьому велика частина речовини розчинялася. Додавали сірчану кислоту (1,1 екв; 1М розчин у воді). Приблизно через 2,5 тижня були видні великі кількості кристалів, що їх відфільтровували й висушували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад 32

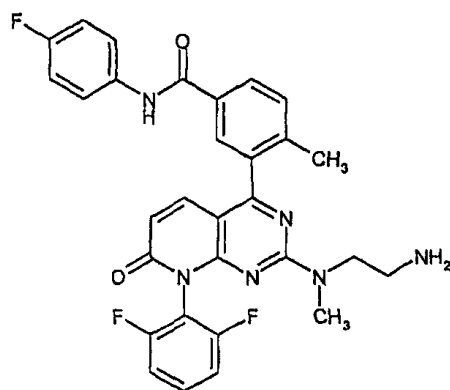
N-{3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з N-{3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилфеніл}-3-тіофенкарбоксаміду і 4-піперидинаміну з використанням загального способу заміщення сульфоксид/сульфон, описаного вище. Концентровану реакційну суміш очищували оберненофазовою ВЕРХ з одержанням бажаної сполуки у вигляді твердої речовини світлого рудувато-коричневого кольору (0,041 г, 32%). За даними ВЕРХ чистота >95% (т.пл. 183,8-187,9°C): PX-MC m/z 573 (M+H)⁺, 1,79 хв (час утримання).

Приклад 33

3-[2-[(2-Аміноетил)(метил)аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

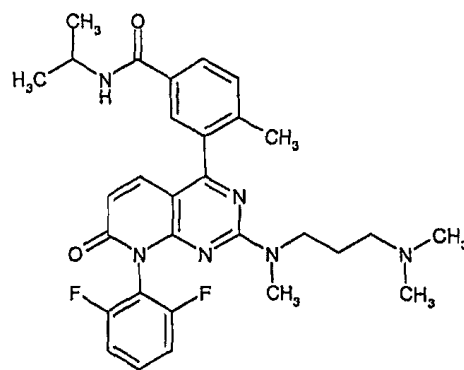


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-

d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (50 мг, 0,09 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали N-метил-1,2-етандіамін (0,044 мл, 0,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (суміш 90% CH₂Cl₂/7% MeOH/3% NH₄OH) потім забезпечувала зазначену в заголовку сполуку (8,0 мг, 16%). PX-MC (ES) m/z 559 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,35 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,06 (д, 1H).

Приклад 34

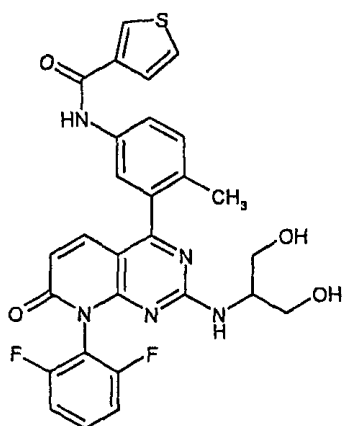
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-пропанаміну для одержання амідів і N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну для реакції заміщення (88%). PX-MC (ES) m/z 549 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,27 (д, 6H), 1,60 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,22 (м, 6H), 2,33 (м, 4H), 2,86 (м, 1H), 3,19 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 7,10 (т, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,85 (д, 1H).

Приклад 35

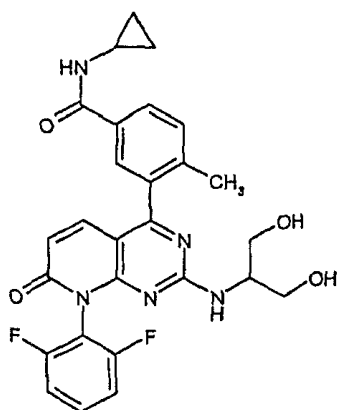
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3-тіофенкарбоксамід



До розчину 4-хлор-2-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетиламіно)-8-(2,4-дифторфеніл)-8Н-піридо[2,3-*d*]пипіримідин-7-ону (40,0 мг, 0,105 ммоль) у суміші діоксан/ H_2O (3:1, 4,8 мл) додавали *N*-[4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]-3-тіофенкарбоксамід (53,9 мг, 0,157 ммоль) і K_2CO_3 (58,0 мг, 0,420 ммоль). Через отриману суміш пропускали аргон протягом 5 хв, потім додавали $Pd(PPh_3)_4$ (2,4 мг, 0,0021 ммоль). Трубку з реакційною сумішшю запаювали і нагрівали в мікрохвильовому реакторі «Smith Creator» (мікрохвилі, 150°C) протягом приблизно 15 хв. Суміш концентрували у вакуумі. Потім флеш-хроматографія (суміш EtOAc/гексан, 3:1) давала зазначену в заголовку сполуку (50,0 мг, 85%): $PX-MC$ (ES) m/z 564 ($M+H$)⁺; 1H -ЯМР (MeOD) δ 2,24 (с, 3H), 3,63 (м, 5H), 6,38 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,65 (м, 6H), 8,24 (с, 1H).

Приклад 36

N-Циклопропіл-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід

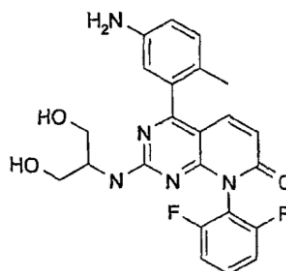


Зазначену в заголовку сполуку одержували з 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8Н)-ону, згідно зі способом, описаним у прикладі 35, з використанням 3-*N*-циклопропіл-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензаміду для перехресного сполучення Сузукі (29,6 мг, 55%): $PX-MC$ (ES) m/z 522 ($M+H$)⁺; 1H -

ЯМР (MeOD) δ 0,65 (м, 2H), 0,81 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 3,64 (м, 5H), 6,39 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,91 (м, 1H).

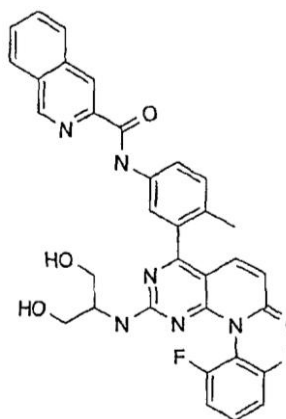
Приклад 37

N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3-ізохінолінкарбоксамід трифторацетат 37а) 4-(5-Аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетиламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну, згідно зі способом, описаним у прикладі 18е.

37б) *N*-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3-ізохінолінкарбоксамід трифторацетат

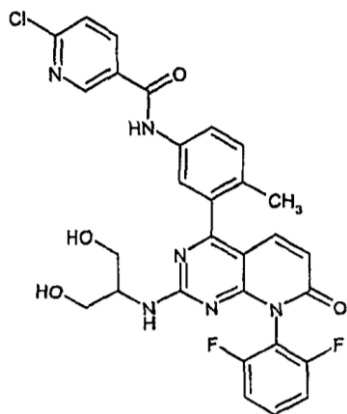


До ізохінолін-3-карбонової кислоти (11,5 мг, 0,066 ммоль, 1 екв) додавали НАТУ (38,02 мг, 0,1 ммоль, 1,5 екв) у ДМФА (250 мкл). Потім додавали DIPEA (34,84 мкл, 0,2 ммоль, 3 екв). Потім отриману суміш витримували протягом 5 хв перед додаванням 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетиламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону (30,23 мг, 0,066 ммоль, 1 екв). Отриману суміш струшували для гарантії ефективного перемішування реагентів, потім витримували протягом ночі. Потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі й потім наносили на колонку SPE-амінопропіл, і промивали метанолом. Потім елюат з SPE-колонки оброб-

ляли NaOH (2M розчин, 200 мкл) і суміш витримували протягом приблизно 1 год. Вносили HCl (2M розчин, 200 мкл), потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищували MDAP. PX-MC m/z 609 (M+H)⁺, 3,31 хв (час утримання).

Приклад 38

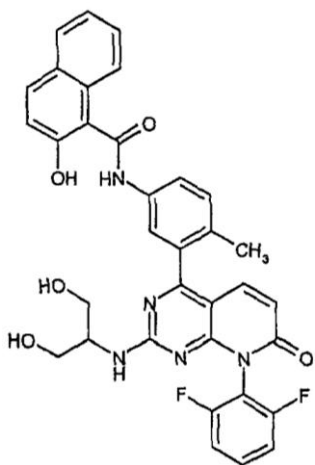
6-Хлор-N-[3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3-піридинкарбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 6-хлор-3-піридинкарбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 593 (M+H)⁺, 2,99 хв (час утримання).

Приклад 39

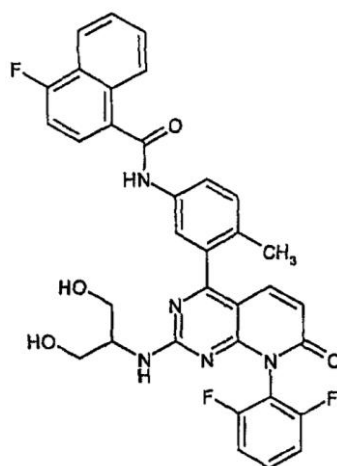
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-2-гідрокси-1-нафталінкарбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 2-гідрокси-1-нафталінкарбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 624 (M+H)⁺, 3,37 хв (час утримання).

Приклад 40

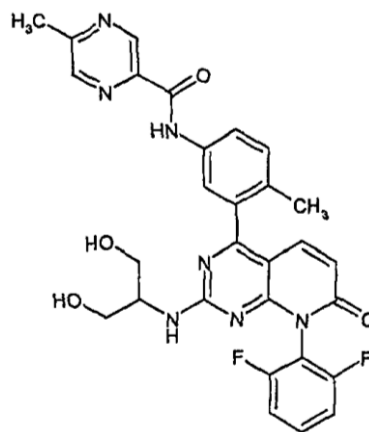
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-4-фтор-1-нафталінкарбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 4-фтор-1-нафталінкарбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 626 (M+H)⁺, 3,32 хв (час утримання).

Приклад 41

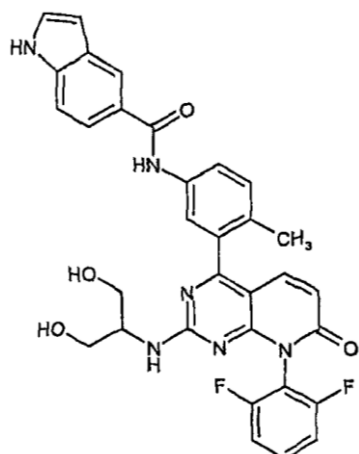
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-5-метил-2-піразинкарбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 5-метил-2-піразинкарбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 574 (M+H)⁺, 2,86 хв (час утримання).

Приклад 42

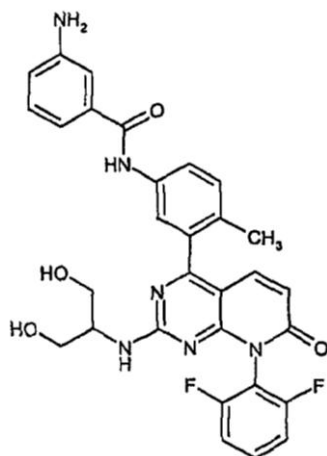
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-1H-індол-5-карбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 1Н-індол-5-карбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 597 (M+H)⁺, 3,06 хв (час утримання).

Приклад 43

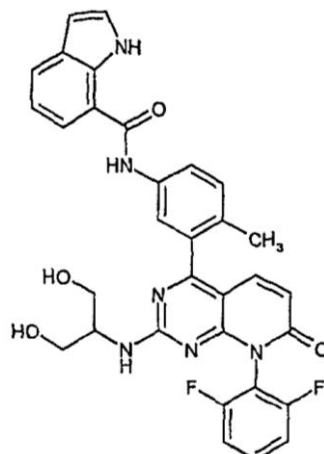
3-Аміно-N-[3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]бензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-амінобензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 573 (M+H)⁺, 2,77 хв (час утримання).

Приклад 44

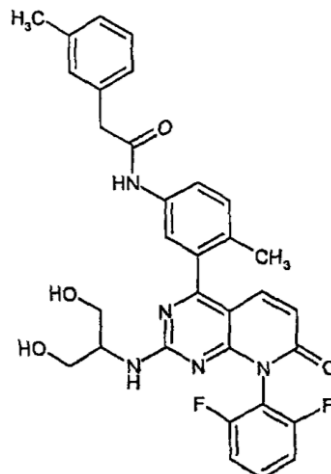
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-1Н-індол-7-карбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 1Н-індол-7-карбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 597 (M+H)⁺, 3,27 хв (час утримання).

Приклад 45

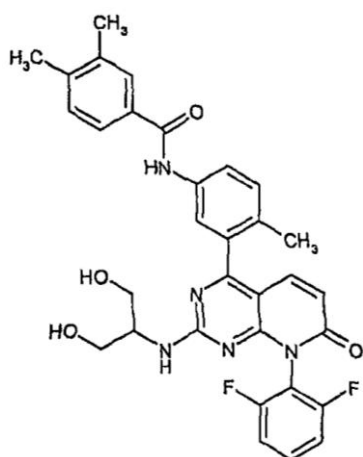
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-2-(3-метилфеніл)ацетамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з (3-метилфеніл)оцтової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 586 (M+H)⁺, 3,15 хв (час утримання).

Приклад 46

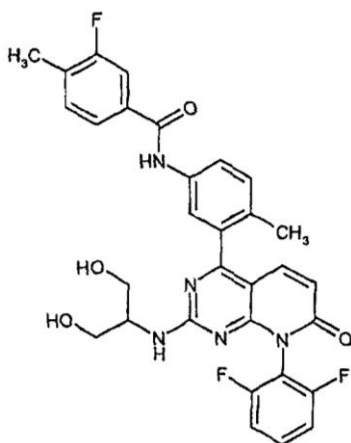
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3,4-диметилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3,4-диметилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 586 ($M+H$)⁺, 3,25 хв (час утримання).

Приклад 47

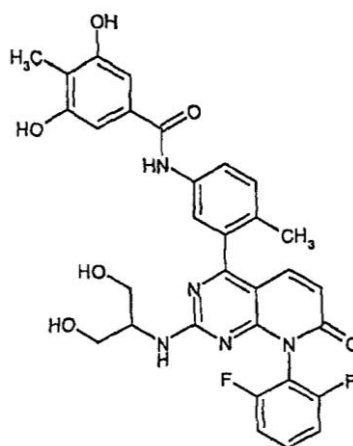
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3-фтор-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-фтор-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 590 ($M+H$)⁺, 3,23 хв (час утримання).

Приклад 48

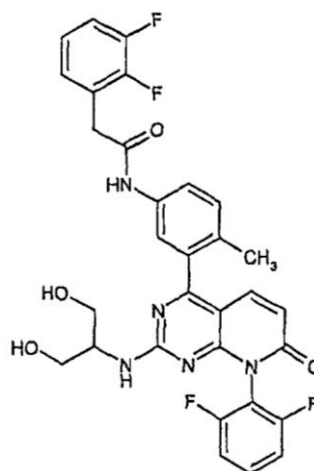
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-3,5-дигідрокси-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3,5-дигідрокси-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 604 ($M+H$)⁺, 2,88 хв (час утримання).

Приклад 49

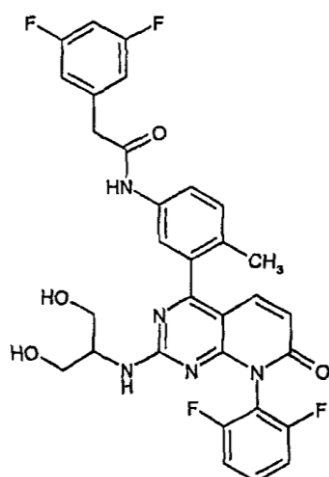
2-(2,3-Дифторфеніл)-N-[3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]ацетамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з (2,3-дифторфеніл)оцтової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-MC m/z 608 ($M+H$)⁺, 3,12 хв (час утримання).

Приклад 50

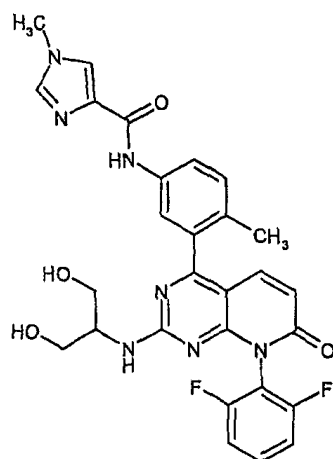
2-(3,5-Дифторфеніл)-N-[3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]ацетамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з (3,5-дифторфеніл)оцтової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-МС m/z 608 $(M+H)^+$, 3,17 хв (час утримання).

Приклад 51

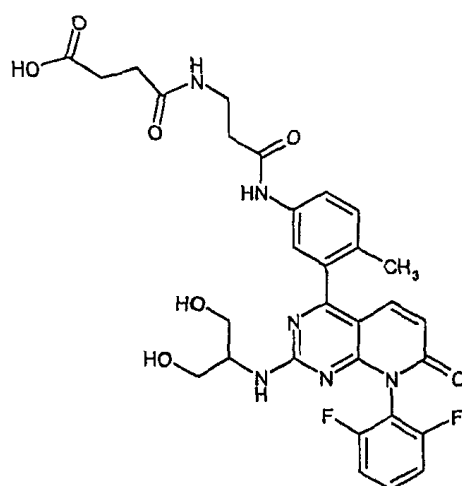
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-МС m/z 562 $(M+H)^+$, 2,65 хв (час утримання).

Приклад 52

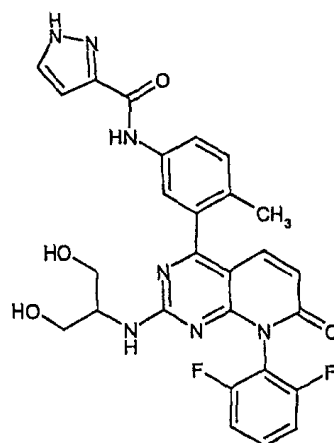
4-[(3-[(3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]аміно)-3-оксопропіл]аміно]-4-оксобутанова кислота трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-(2,5-діоксо-1-піролідиніл)пропанової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-МС m/z 607 $(M+H)^+$, 2,56 хв (час утримання).

Приклад 53

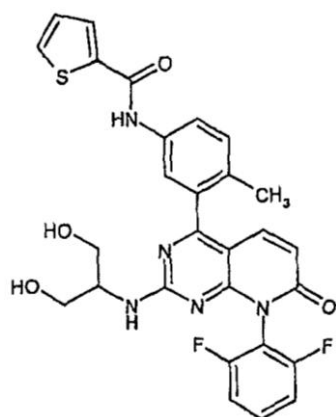
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-1H-піразол-3-карбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 1H-піразол-3-карбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: PX-МС m/z 548 $(M+H)^+$, 2,74 хв (час утримання).

Приклад 54

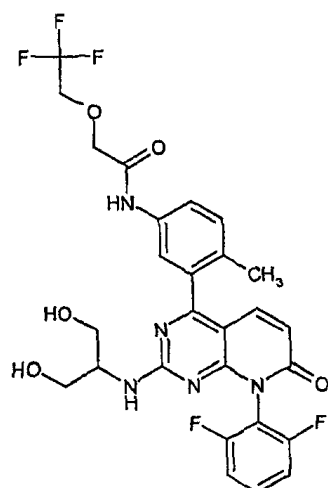
N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-2-тіофенкарбоксамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 2-тіофенкарбонової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: РХ-МС m/z 564 ($M+H$)⁺, 3,03 хв (час утримання).

Приклад 55

N-[3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилфеніл]-2-[(2,2,2-трифторетил)окси]ацетамід трифторацетат

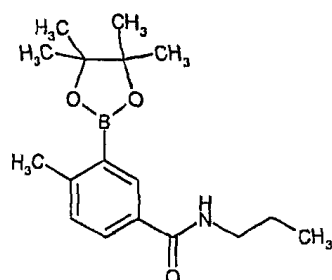


Зазначену в заголовку сполуку одержували з [(2,2,2-трифторетил)окси]оцтової кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 37b: РХ-МС m/z 594 ($M+H$)⁺, 2,96 хв (час утримання).

Приклад 56

3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-(метиламіно)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-пропілбензамід

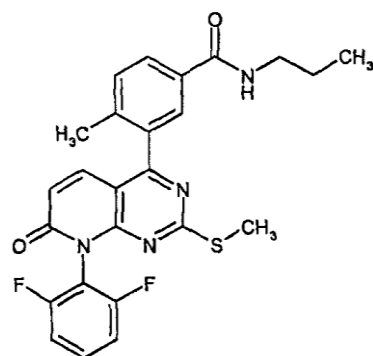
56a) 4-Метил-N-пропіл-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)бензамід



До 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)бензойної кислоти (524 мг, 2 ммоль, 1 екв) додавали НВТУ (642 мг, 2 ммоль, 1 екв) у ДМФА (5 мл). Потім додавали DIPEA (700 мкл, 4 ммоль, 2 екв) порціями по 100 мкл. Потім через 10 хв додавали пропіламін (328 мкл, 4 ммоль, 2 екв) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі. Потім залишок розчиняли в хлороформі й очищували на колонці SPE-амінопропіл: РХ-МС m/z 304 ($M+H$)⁺, 3,37 хв (час утримання).

56b)

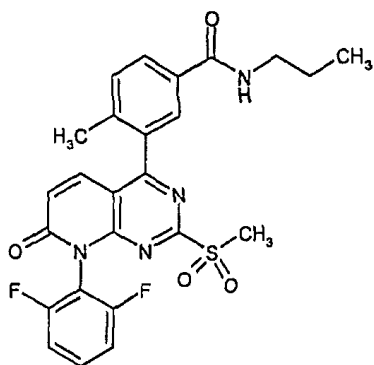
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



До 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (200 мг, 0,589 ммоль, 1 екв) і 4-метил-N-пропіл-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)бензаміду (268 мг, 0,883 ммоль, 1,5 екв) у ізопропанолі (6 мл) додавали бікарбонат натрію (148 мг, 1,76 ммоль, 3 екв) у воді (1,5 мл). Потім через реакційну суміш пропускали азот з наступним додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (34 мг, 0,029 ммоль, 5 моль%). Потім суміш нагрівали приблизно до 80°C протягом ночі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури перед видаленням розчинника у вакуумі. Потім залишок очищували на колонці Flashmaster 2™: РХ-МС m/z 481 ($M+H$)⁺, 3,34 хв (час утримання).

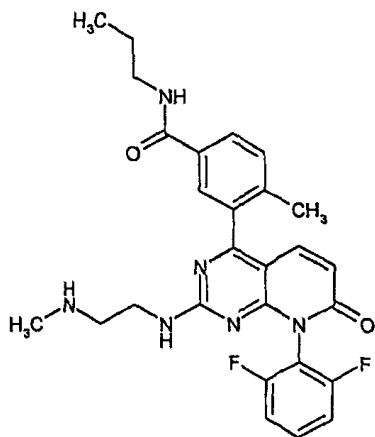
56c)

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-метансульфоніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензамід (204 мг, 0,426 ммоль, 1 екв) суспендували в ацетонітрилі (6 мл). Суспензію додавали до перемішуваної суспензії Oxone® (786 мг, 1,28 ммоль, 3 екв) у воді (3 мл). Отриману суміш перемішували приблизно при 40°C. Потім реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і метабісульфітом натрію (10% водяний розчин). Шари розділяли, потім органічний шар висушували над сульфатом магнію, потім фільтрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки: *PX-MS* *m/z* 513 (*M+H*)⁺, 2,9 хв (час утримання).

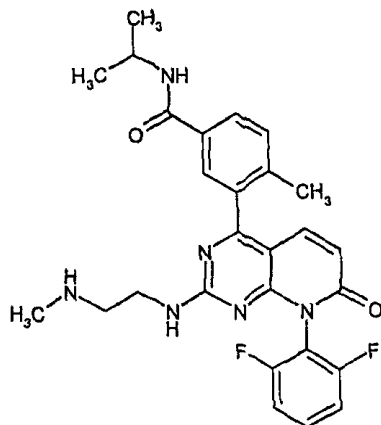
56d) 3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-*N*-пропілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували зі сполуки з прикладу 56с і (2-аміноетил)метиламіну, згідно зі способом, описаним у прикладі 31 є: *PX-MS* *m/z* 507 (*M+H*)⁺, 2,31 хв (час утримання).

Приклад 57

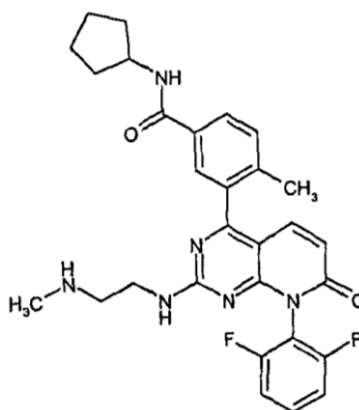
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 2-пропанаміну для одержання аміду і (2-аміноетил)метиламіну для реакції заміщення: *PX-MS* *m/z* 507 (*M+H*)⁺, 2,3 хв (час утримання).

Приклад 58

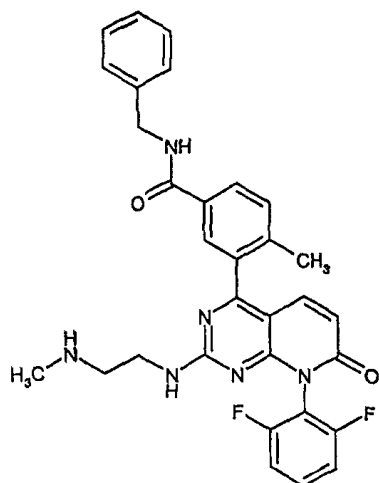
N-Циклопентил-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням циклопентиламіну для одержання аміду і (2-аміноетил)метиламіну для реакції заміщення: *PX-MS* *m/z* 533 (*M+H*)⁺, 2,43 хв (час утримання).

Приклад 59

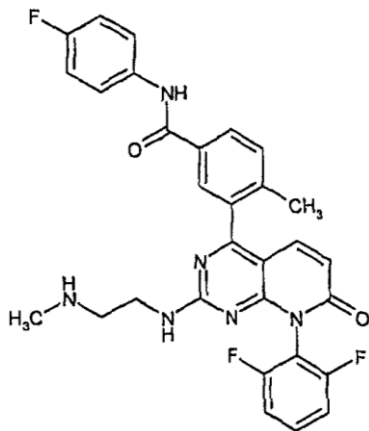
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(метиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-*N*-(фенілметил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням бензиламіну для одержання амідів і (2-аміноетил)метиламіну для реакції заміщення: PX-МС m/z 555 ($M+H$)⁺, 2,48 хв (час утримання).

Приклад 60

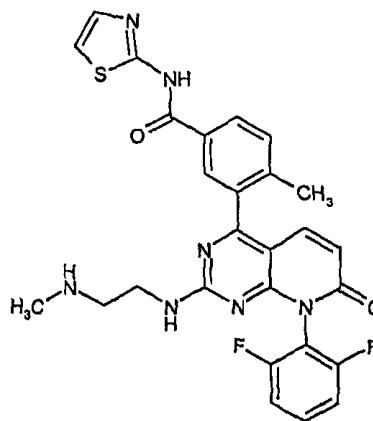
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(2-(метиламіно)етил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 4-фтораніліну для одержання амідів і (2-аміноетил)метиламіну для реакції заміщення: PX-МС m/z 559 ($M+H$)⁺, 2,55 хв (час утримання).

Приклад 61

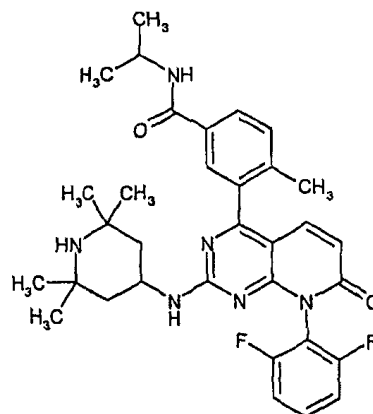
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(2-(метиламіно)етил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 1,3-тіазол-2-аміну для одержання амідів і (2-аміноетил)метиламіну для реакції заміщення: PX-МС m/z 548 ($M+H$)⁺, 2,41 хв (час утримання).

Приклад 62

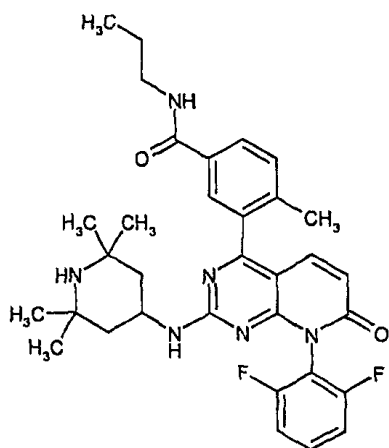
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 2-пропанаміну для одержання амідів і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: PX-МС m/z 589 ($M+H$)⁺, 2,46 хв (час утримання).

Приклад 63

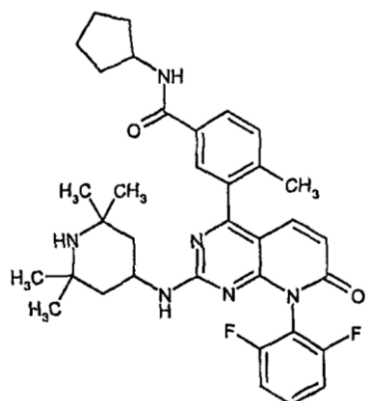
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-4-метил-N-пропілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням пропанаміну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: $PX-MS\ m/z\ 589\ (M+H)^+$, 2,47 хв (час утримання).

Приклад 64

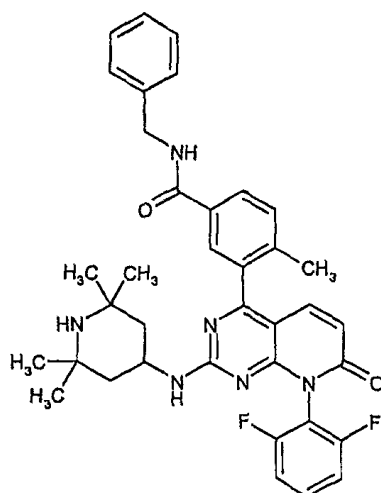
N-Циклопентил-3-{8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням циклопентиламіну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: $PX-MS\ m/z\ 615\ (M+H)^+$, 2,58 хв (час утримання).

Приклад 65

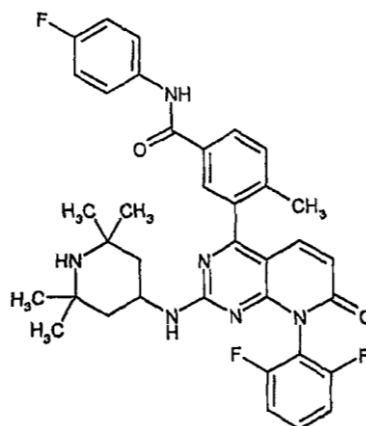
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-(1-фенілметил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням бензиламіну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: $PX-MS\ m/z\ 637\ (M+H)^+$, 2,63 хв (час утримання).

Приклад 66

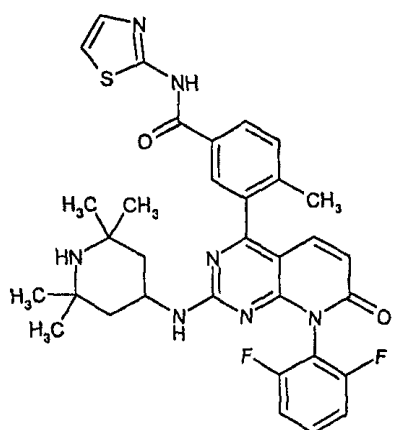
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 4-фтораніліну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: $PX-MS\ m/z\ 641\ (M+H)^+$, 2,71 хв (час утримання).

Приклад 67

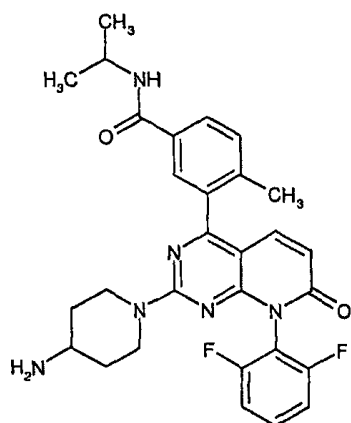
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-7-оксо-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 1,3-тіазол-2-аміну для одержання аміду і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 630 ($M+H$)⁺, 2,57 хв (час утримання).

Приклад 68

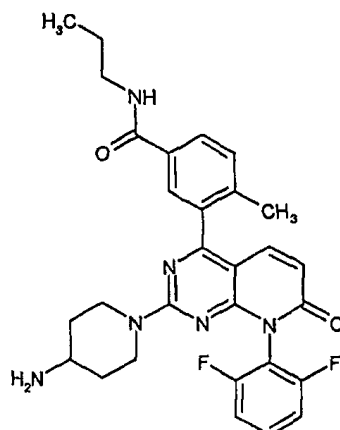
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 2-пропанаміну для одержання аміду і 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 533 ($M+H$)⁺, 2,42 хв (час утримання).

Приклад 69

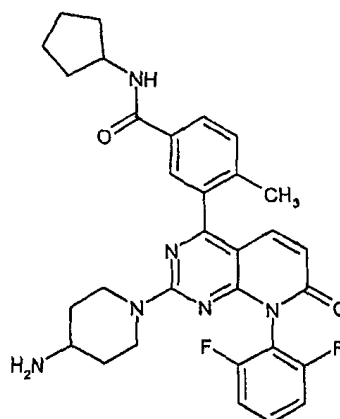
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням пропанаміну для одержання аміду і 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 533 ($M+H$)⁺, 2,43 хв (час утримання).

Приклад 70

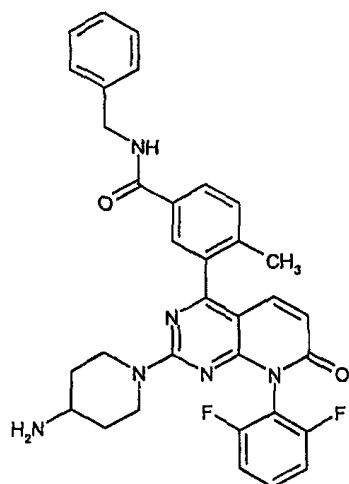
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-циклопентил-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням цикlopентиламіну для одержання аміду і 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 559 ($M+H$)⁺, 2,53 хв (час утримання).

Приклад 71

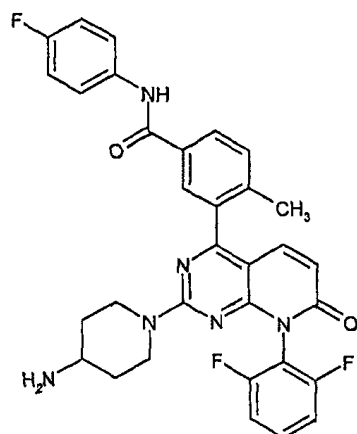
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)-4-бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням бензиламіну для одержання аміду і 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 581 $(M+H)^+$, 2,59 хв (час утримання).

Приклад 72

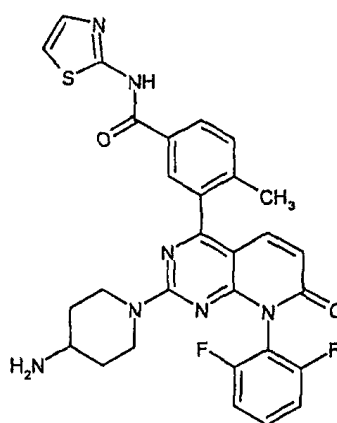
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 4-фтораніліну для одержання аміду і 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 585 $(M+H)^+$, 2,67 хв (час утримання).

Приклад 73

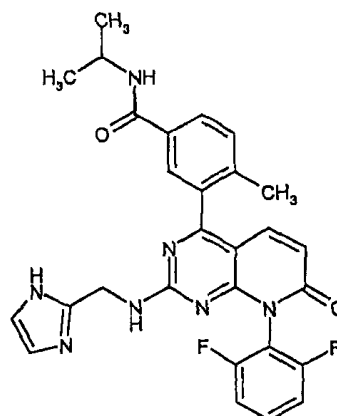
3-[2-(4-Аміно-1-піперидиніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 1,3-тіазол-2-аміну для одержання аміду й 4-піперидинаміну для реакції заміщення: РХ-МС m/z 574 $(M+H)^+$, 2,53 хв (час утримання).

Приклад 74

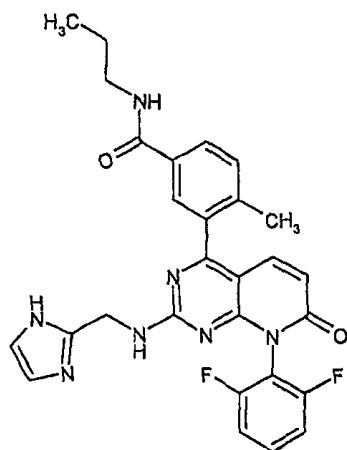
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 2-пропанаміну для одержання аміду і (1Н-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду для реакції заміщення: РХ-МС m/z 530 $(M+H)^+$, 2,25 хв (час утримання).

Приклад 75

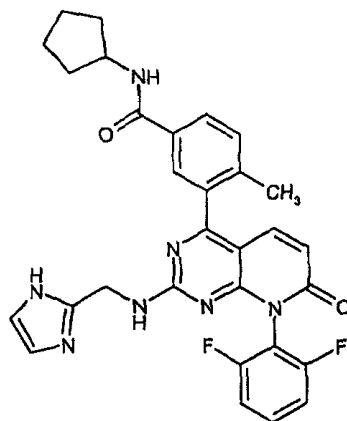
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-пропілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням пропанаміну для одержання аміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду для реакції заміщення: PX-MC m/z 530 ($M+H$)⁺, 2,26 хв (час утримання).

Приклад 76

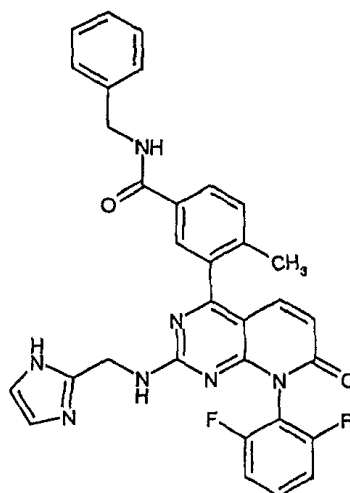
N-Циклопентил-3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням циклопентиламіну для одержання аміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду для реакції заміщення: PX-MC m/z 556 ($M+H$)⁺, 2,38 хв (час утримання).

Приклад 77

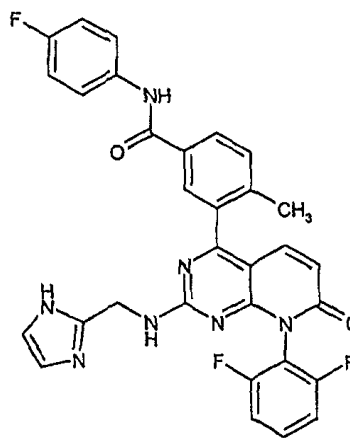
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням бензиламіну для одержання аміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду для реакції заміщення: PX-MC m/z 578 ($M+H$)⁺, 2,44 хв (час утримання).

Приклад 78

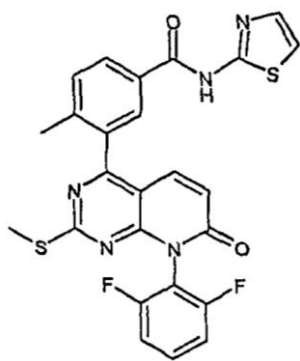
3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 56, з використанням 4-фтораніліну для одержання аміду і (1H-імідазол-2-ілметил)аміну гідрохлориду для реакції заміщення: PX-MC m/z 582 ($M+H$)⁺, 2,52 хв (час утримання).

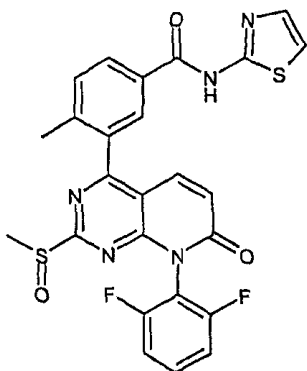
Приклад 79

3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід
79a) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



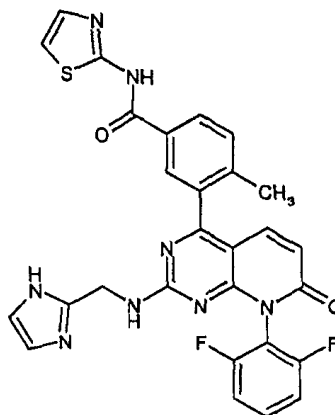
Розчин 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (440 мг, 1,00 ммоль) у ДМФА (15 мл) змішували з DIEA (0,697 мл, 4,0 ммоль), НАТУ (418 мг, 1,1 ммоль) і 2-амінотіазолом (150 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, розбавляли H_2O (0,5 мл) і концентрували у вакуумі для видалення ДМФА. Потім флеш-хроматографія (навантажена колонка, DCM, рухлива фаза суміш EtOAc/гексан) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, 425 мг (81%). МС (ES) m/z 522 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 62,25 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 6,65 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,96 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H).

79b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Розчин 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (1,65 г, 3,16 ммоль) у DCM (53 мл) змішували з *m*-CPBA (0,736 г, 4,75 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 10 хв перед безпосереднім нанесенням на колонку. Потім флеш-хроматографія (рухлива фаза EtOAc/гексан) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, 1,38 г (81%). МС (ES) m/z 538 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,35 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 6,98 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,85 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=8,0$ Гц, 2H).

79c) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (1,37 г, 2,54 ммоль) у DCM (127 мл) додавали Et₃N (1,78 мл, 12,7 ммоль) і (1H-імідазол-2-іл)метиламін дигідрохлорид (0,625 г, 3,81 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й концентрували у вакуумі. Потім флеш-хроматографія [рухлива фаза суміш DCM/DCM(90)+MeOH(7)+NH₄OH(3)] давала 1,23 г (85%) сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ES) m/z 571 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,16 (с, 1,5H), 2,32 (с, 1,5H), 3,18 (д, $J=4,4$ Гц, 0,75H), 4,11 (д, $J=5,2$ Гц, 0,25H), 4,21 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,50 (м, 1H), 6,37 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,85 (с, 2H), 7,29 (с, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,57 (м, 3H), 8,18 (м, 3H), 11,60 (ушир.с, 1H), 12,64 (ушир.с, 2H).

79d) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід метансульфонат

З використанням речовини, отриманої в прикладі 79c, у реакційну судину завантажували аморфний 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід (11,0 мг) у вигляді вільної основи й ацетонітрил (250 мкл) при кімнатній температурі (RT). Суміш підігрівали приблизно до 50°C. До підігрітої суміші додавали 1 екв розчину метансульфонової кислоти (1N розчин у воді). Температуру підтримували протягом декількох хвилин до прояснення розчину. Нагрівання припиняли і суміш охолоджували до кімнатної температури при одночасному струшуванні. Струшування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт відфільтровували і промивали ТГФ. Осад на фільтрі поміщали в кристалізатор і висушували протягом декількох годин у вакуумі (лабораторний вакуум, 50°C, в атмосфері N₂). Вихід складав 70,8% (9,1 мг).

3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду метансульфонату з початком плавлення при температурі 320°C (за даними ДСК).

Альтернативно, з використанням речовини, отриманої в прикладі 79с вище, у реакційну судину завантажували 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід (10,05 г) у вигляді вільної основи й ацетон (201 мл) при кімнатній температурі (RT). Суміш підігрівали приблизно до 50°C і температуру підтримували протягом 15 хв. До теплої суміші додавали 1 екв розчину метансульфонової кислоти (1Н розчин у воді). Температуру підтримували протягом приблизно 5 хв до просвітління розчину. До теплої суміші додавали невелику кількість запалу й температуру підтримували приблизно при 50°C ще протягом 30хв. Нагрівання припиняли і суміш охолоджували до кімнатної температури при одночасному струшуванні. Струшування продовжували при кімнатній температурі протягом, щонайменше, 2 год.

Фільтрували з використанням лійки Бюхнера, тверду речовину збирали на фільтрі з ватману №1. Осад на фільтрі промивали 3х1 об'ємами ацетону й висушували відсмоктуванням. Осад на фільтрі поміщали в кристалізатор і висушували, щонайменше, протягом 8 год у вакуумі (лабораторний вакуум, 50°C, в атмосфері N₂) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (11,14 г, 94,9%).

У наступних прикладах були отримані альтернативні варіанти солей зазначеної в заголовку сполуки: гідрохлорид, гідробромід, сульфат (сульфонат), бензоат, п-толуолсульфонат (метилбензолсульфонат), цитрат, сіль етансульфонової кислоти (етансульфонат), сіль бензолсульфонової кислоти (бензолсульфонат), сіль фумарової кислоти (фумарат). Адитивні солі включають камфорсульфонову кислоту, 1,2-дихлорбензолсульфонову кислоту і 1,2-нафталінсульфонову кислоту. Вводили одиничні еквіваленти кислоти для забезпечення протонування найбільш основного азоту і зниження ймовірності протонування інших менш основних атомів азоту.

79е) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід 4-метилбензолсульфонат

ТГФ (17,5 мл) додавали до 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (762,2 мг) при кімнатній температурі з одержанням прозорого розчину. Додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,4 екв; 1Н розчин у воді) і суміш перемішували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ТГФ і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 32,9% (327,0 мг) зазначеної в заголовку сполуки з початком плавлення при температурі 259°C (за даними ДСК).

79f) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід гідрохлорид

Ацетон (250 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (12,3 мг) і отриману суміш нагрівали приблизно при 50°C. Додавали соляну кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у 1,4-діоксані). Суміш охолоджували до кімнатної температури і струшували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ацетоном і висушували протягом декількох годин у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 58,1% (7,6 мг) зазначеної в заголовку сполуки (плавлення починається при температурі <50°C за даними ДСК).

Альтернативно, ацетон (535 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (26,6 мг) і отриману суміш нагрівали приблизно до 50°C. Додавали соляну кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у воді) з одержанням прозорого розчину. Вносили затравочні кристали і суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ацетоном і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 73,2% (20,7 мг).

79g) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід сульфат

Ацетонітрил (250 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (11,2 мг) і отриману суміш нагрівали приблизно до 50°C. Додавали сірчану кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у воді). Суміш охолоджували до кімнатної температури і струшували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ацетонітрилом і висушували протягом декількох годин у вакуумній сушильній шафі приблизно при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 72,5% (9,5 мг) зазначеної в заголовку сполуки (плавлення починається при температурі приблизно 50°C за даними ДСК).

Альтернативно, ТГФ (550 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (27,4 мг) з одержанням прозорого розчину. Додавали сірчану кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у воді). Вносили затравочні кристали і суміш перемішували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ТГФ і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 88,9% (28,5 мг).

79h) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамідгідробромід

Ацетонітрил (300 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи при кімнатній температурі з приклада 79с (16,0 мг) з одержанням суміші. Додавали бромистоводневу кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у воді) з одержанням прозорого розчину. Наступної доби спостерігали утворення осаду білого кольору. Продукт відфільтровували, промивали ацетонітрилом і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі приблизно при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 52,0% (9,5 мг) зазначеної в заголовку сполуки (плавлення починається при температурі <50°C за даними ДСК).

79і) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід цитрат

Ізопропанол (200 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (10,6 мг) і отриману суміш нагрівали до 50°C. Додавали лимонну кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у ТГФ). Суміш охолоджували до кімнатної температури і струшували протягом декількох доби. Продукт відфільтровували, промивали ізопропанолом і висушували протягом декількох годин у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 61,4% (8,7 мг) зазначеної в заголовку сполуки з початком плавлення при температурі 179°C (за даними ДСК).

Альтернативно, ізопропанол (502 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (25,1 мг) і отриману суміш нагрівали до 50°C. Додавали лимонну кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у ТГФ). Вносили затравочні кристали і суміш перемішували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ізопропанолом і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 71,4% (24,0 мг).

79і) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід етансульфонат

Ацетон (200 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (25,1мг) у вигляді вільної основи й отриману суміш нагрівали приблизно до 50°C. Додавали етансульфонову кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у ТГФ) і суміш перемішували протягом декількох діб. Продукт відфільтровували, промивали ацетоном і висушували протягом декількох годин у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 70,6% (9,1 мг) зазначеної в

заголовку сполуки з початком плавлення при температурі 296°C (за даними ДСК).

Альтернативно, ацетон (501 мкл) додавали до 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (25,1 мг) у вигляді вільної основи й отриману суміш нагрівали до 50°C. Додавали етансульфонову кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у ТГФ). Вносили затравочні кристали і суміш перемішували протягом декількох діб. Продукт відфільтровували, промивали ацетоном і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 78,1% (23,3 мг).

79к) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамідбензолсульфонат

Ацетон (200 мкл) додавали до аморфного 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду (10,4мг) у вигляді вільної основи й отриману суміш нагрівали приблизно до 50°C. Додавали бензолсульфонову кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у воді) з одержанням прозорого розчину. Суміш охолоджували до кімнатної температури і струшували протягом ночі. Продукт відфільтровували, промивали ацетоном і висушували протягом декількох годин у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 83,2% (5,8 мг) зазначеної в заголовку сполуки з початком плавлення при температурі 317°C (за даними ДСК).

Альтернативно, ацетон (494 мкл) додавали до 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (24,7 мг) при кімнатній температурі з одержанням суміші. Додавали бензолсульфонову кислоту (1,0 екв; 1Н розчин у воді). Вносили затравочні кристали і суміш перемішували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ацетоном і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 83,2% (26,3 мг).

79і) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід фумарат

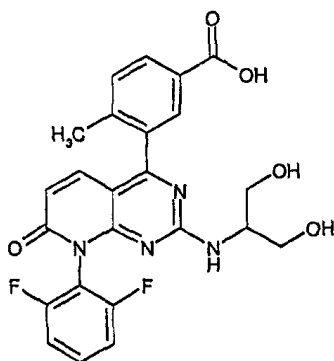
Ізопропанол (200 мкл) додавали до 3-{8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1Н-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл}-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (10,5 мг) і отриману суміш нагрівали до 50°C. Додавали фумарову кислоту (1,0 екв; 0,2Н розчин у етанолі). Суміш охолоджували до кімнатної температури і струшували протягом декількох діб. Продукт відфільтровували, промивали ізопропанолом і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 61,4% (6,0 мг) зазначеної в заголовку сполуки з початком плавлення при температурі 251°C (за даними ДСК).

Альтернативно, ізопропанол (488 мкл) додавали до 3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду у вигляді вільної основи з приклада 79с (24,4 мг) і отриману суміш нагрівали до 50°C. Додавали фумарову кислоту (1,0 екв; 0,2Н розчин у етанолі), що приводило до негайного утворення осаду. Вносили затравочні кристали й суміш перемішували протягом декількох годин. Продукт відфільтровували, промивали ізопропанолом і висушували протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50°C в атмосфері азоту. Вихід складав 63,0% (18,5 мг).

Приклад 80

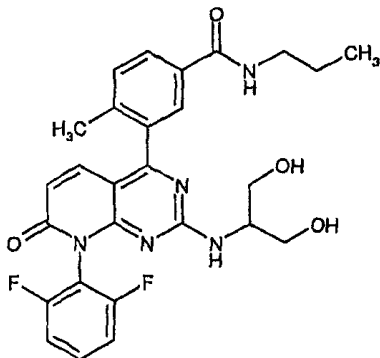
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-пропілбензамід

80a) 3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензойна кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 1b, з використанням 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону для реакції перехресного сполучення Сузукі.

80b) 3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-пропілбензамід трифторацетат

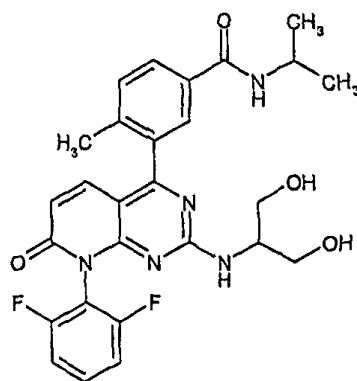


До кислоти з приклада 80a (32,3 мг, 0,066 ммоль, 1 екв) додавали НАТУ (28,5 мг, 0,075

ммоль) у ДМФА (500 мкл). Потім додавали DIPEA (34 мкл, 0,2 ммоль, 3 екв). Потім отриману суміш витримували приблизно протягом 5 хв перед внесенням пропіламіну (6 мг, 0,1 ммоль) у ДМФА (250 мкл). Отриману суміш струшували для полегшення ефективного перемішування реагентів, потім витримували протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі та потім наносили на колонку SPE-амінопропіл, промиваючи метанолом. Залишок очищували МДАР з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (7,4 мг): PX-МС m/z 524 (M+H)⁺, 2,63 хв (час утримання).

Приклад 81

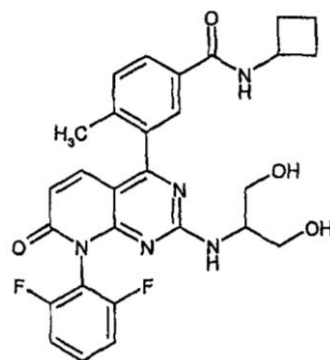
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували 1-метилетиламін: PX-МС m/z 524 (M+H)⁺, 2,62 хв (час утримання).

Приклад 82

N-Циклобутил-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід трифторацетат

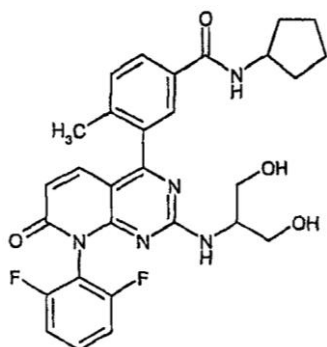


Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували циклобутанамін: PX-МС m/z 536 (M+H)⁺, 2,7 хв (час утримання).

Приклад 83

N-Циклопентил-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-

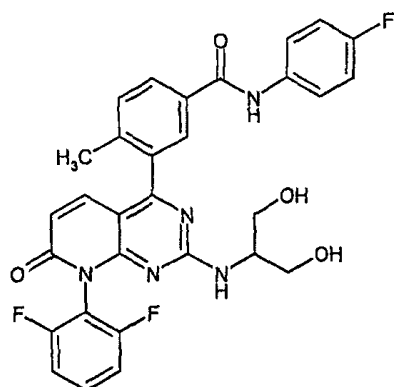
дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували цикlopентиламін: PX-МС m/z 550 ($M+H$)⁺, 2,78 хв (час утримання).

Приклад 84

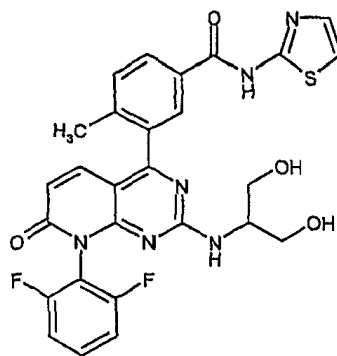
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували 4-фторанілін: PX-МС m/z 576 ($M+H$)⁺, 2,95 хв (час утримання).

Приклад 85

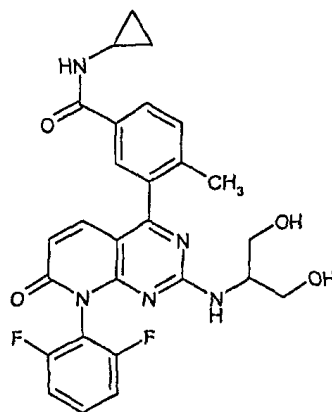
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували 1,3-тіазол-2-амін: PX-МС m/z 565 ($M+H$)⁺, 2,75 хв (час утримання).

Приклад 86

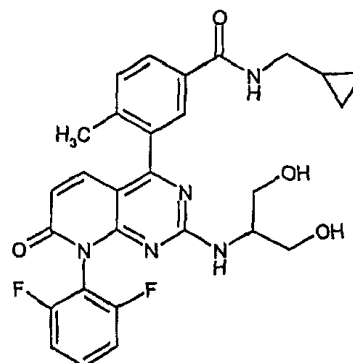
N-Циклопропіл-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували циклопропіламін: PX-МС m/z 522 ($M+H$)⁺, 2,55 хв (час утримання).

Приклад 87

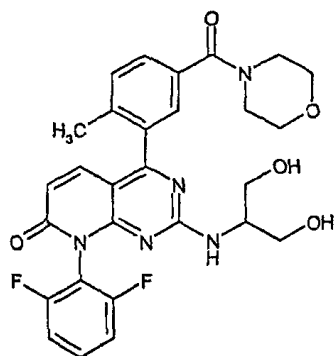
N-(Циклопропілметил)-3-(8-(2,6-дифторфеніл)-2-{{2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил}аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували циклопропілметиламін: РХ-МС m/z 536 ($M+H$)⁺, 2,67 хв (час утримання).

Приклад 88

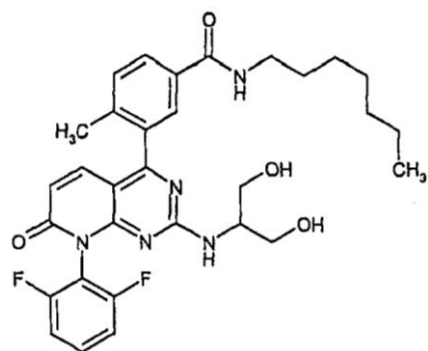
8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-4-[2-метил-5-(4-морфолінілкарбоніл)феніл]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували морфолін: РХ-МС m/z 552 ($M+H$)⁺, 2,44 хв (час утримання).

Приклад 89

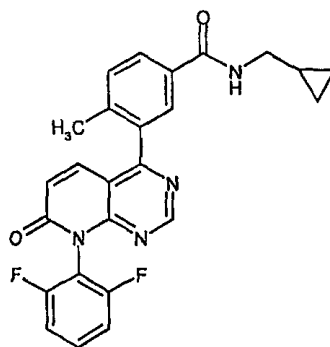
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-гептил-4-метилбензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували гептиламін: РХ-МС m/z 580 ($M+H$)⁺, 3,16 хв (час утримання).

Приклад 90

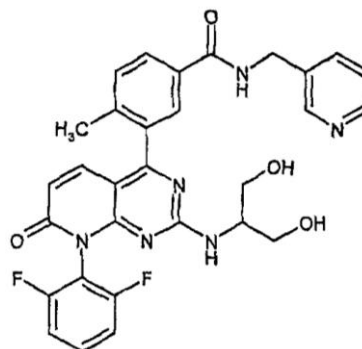
N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



N-(циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід (13,5 мг, 0,027 ммоль) розчиняли в безводному метанолі (2 мл) і поміщали в трубку, що містить хлорид нікелю гексагідрат (2 мг). Трубку поміщали в атмосферу азоту і охолоджували на бані із сумішшю сухий лід/ацетон до температури приблизно -15°C. Потім додавали борогідрид натрію (2 мг) (під час додавання азот видаляли і потім знову заміщали) і розчин ставав чорним. Розчин перемішували на бані із сумішшю сухий лід/ацетон протягом 1,5 год. Додавали 1Н розчин HCl (4 мл) і розчину давали можливість підігрітися до кімнатної температури і перемішували на повітрі протягом приблизно 2 год. До розчину додавали дихлорметан (2 мл) і його енергійно перемішували протягом 10 хв. Розчин фільтрували через гідрофобну фритту з целітом і промивали додатковою кількістю дихлорметану (2 млх2). Фільтрат концентрували й очищували ВЕРХ з одержанням зазначеного в заголовку продукту (1 мг, 8,2%). РХ-МС m/z 447 ($M+H$)⁺, 2,98 хв (час утримання). ¹H-ЯМР (d₆-ДМСО) δ 0,22 (м, 2H), 0,42 (м, 2H), 1,01 (ушир.с, 1H), 2,23 (с, 3H), 3,14 (ушир.с, 2H), 6,87 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,95 (м, 2H), 8,60 (м, 1H), 9,07 (с, 1H).

Приклад 91

3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(3-піридинілметил)бензамід трифторацетат

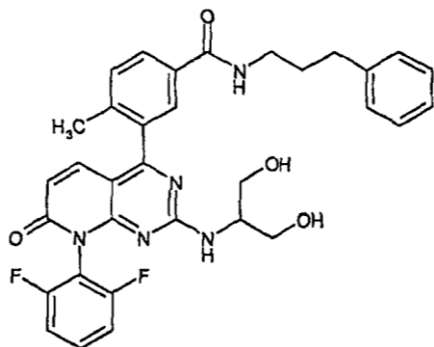


Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували (3-

піридинілметил)амін: PX-MC m/z 573 ($M+H$)⁺, 2,03 хв (час утримання).

Приклад 92

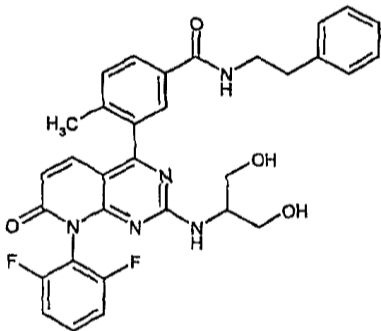
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували 3-феніл-1-пропанамін: PX-MC m/z 600 ($M+H$)⁺, 2,97 хв (час утримання).

Приклад 93

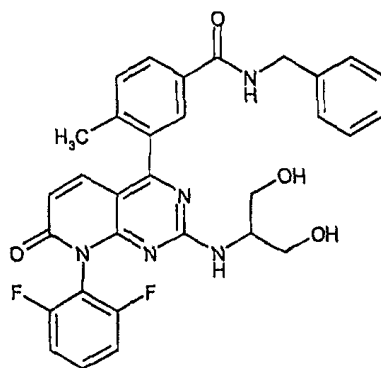
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували (2-фенілетил)амін: PX-MC m/z 586 ($M+H$)⁺, 2,88 хв (час утримання).

Приклад 94

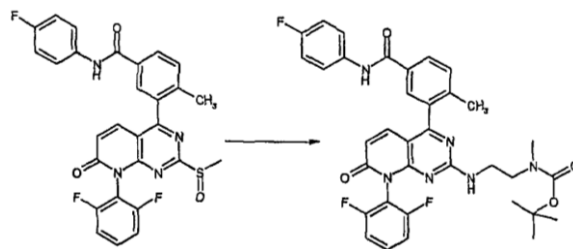
3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-(фенілметил)бензамід трифторацетат



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 80b, за винятком того, що використовували (фенілметил)амін: PX-MC m/z 572 ($M+H$)⁺, 2,83 хв (час утримання).

Приклад 95

1,1-Диметилетил (2-([8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-((4-фторфеніл)аміно)карбоніл)-2-метилфеніл]-7-оксо-7,8-Дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]аміно)етил)метилкарбамат



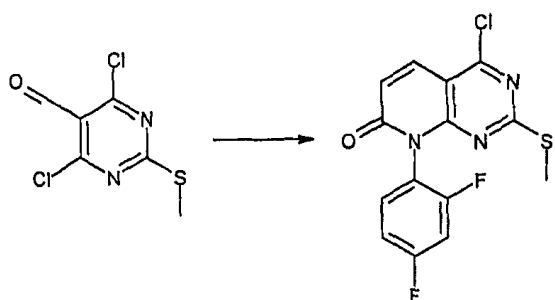
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (50 мг, 0,09 ммоль) у DCM (5 мл) додавали 1,1-диметилетил(2-аміноетил)метилкарбамат (0,09 мл, 0,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі. Потім флеш-хроматографія (суміш 90% CH_2Cl_2 /7% MeOH/3% NH_4OH) давала зазначену в заголовку сполуку (61 мг, 100%). PX-MC (ES) m/z 659 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,39 (с, 9H), 1,70 (ушир., 1H), 2,32 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,60 (ушир., 1H), 6,34 (д, 1H), 7,03 (м, 4H), 7,34 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,64 (м, 1H), 7,84 (м, 2H), 8,14 (д, 1H).

Приклад 96

3-(8-(2,4-Дифторфеніл)-2-([2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)бензойна кислота

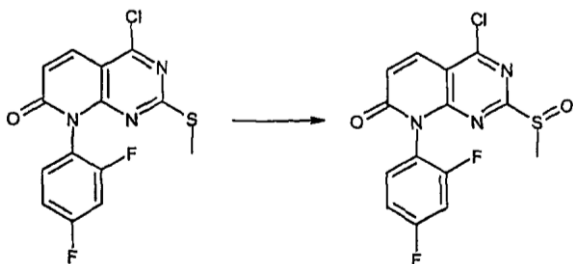
96a)

4-Хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



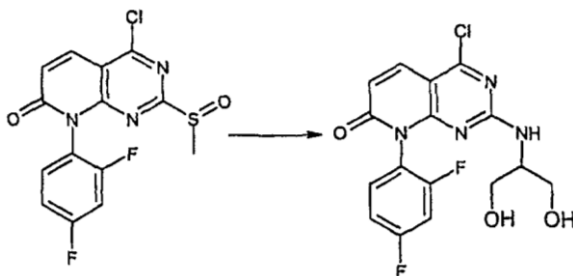
До розчину 4,6-дихлор-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегіду (4,2 г, 18,95 ммоль) і триетиламіну (5,3 мл, 38 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали 2,4-дифторанілін (2,1 мл, 20,58 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год і додавали метил{біс[(2,2,2-трифторетил)окси]фосфорил}ацетат (6,0 г, 18,95 ммоль). Суміш перемішували протягом 18 год, розбавляли DCM (200 мл) і промивали водою (2x100 мл). Висушену (Na_2SO_4) органічну фазу фільтрували й упаровували. Флеш-хроматографія (суміш EtOAc/гексан, 1:5) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (1,1 г, 80%): РХ-МС m/z 383 ($M+H$)⁺; час утримання 2,45 хв.

96b) 4-Хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он



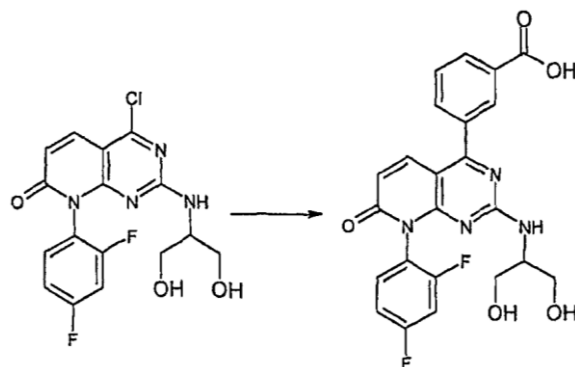
До розчину 4-хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (2,5 г, 7,6 ммоль) у DCM (100 мл) додавали *m*-CPBA (2,2 г, 10,2 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хв і упаровували. Флеш-хроматографія (EtOAc) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,1 г, 80%): РХ-МС m/z 356 ($M+H$)⁺; час утримання 2,43 хв.

96с) 4-Хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он



До розчину 4-хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (2,0 г, 5,6 ммоль) у DCM (100 мл) додавали розчин серінолу (650 мг, 7,1 ммоль) у ДМФА (5 мл). Суміш перемішували протягом 2 год, промивали водою (2x50 мл), висушували (Na_2SO_4) і упаровували. Флеш-хроматографія (суміш EtOAc/гексан, 3:1) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (1,1 г, 80%): РХ-МС m/z 383 ($M+H$)⁺; час утримання 2,45 хв.

96d) 3-(8-(2,4-Дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-іл)бензойна кислота



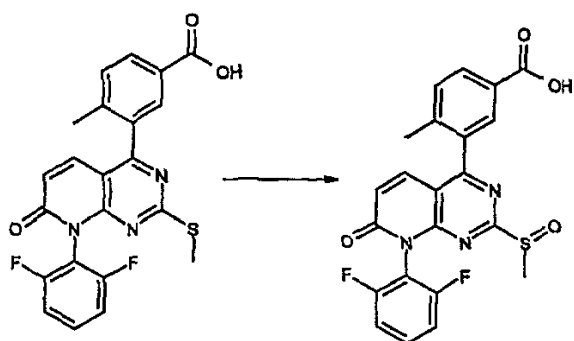
Суміш 4-хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (20 мг, 0,047 ммоль), 3-(дигідроксибораніл)бензойної кислоти (11,8 мг, 0,07 ммоль), K_2CO_3 (20 мг, 0,14 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (2 мг, 0,0017 ммоль), діоксану (1,2 мл) і води (0,4 мл) нагрівали в запаяній для мікрохвильового реактора судині при 150°C протягом 10 хв. Охолоджений розчин обробляли DCM (3 мл), пропускали через гідрофобну фриту безпосередньо на картридж із силікагелю (2 г). Картридж елюювали EtOAc, потім сумішшю EtOAc/MeOH (9:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (20 мг, 80%). РХ-МС m/z 469 ($M+H$)⁺; час утримання 2,73 хв.

Приклад 97

3-[2-[2-(Амінометил)-1H-імідазол-1-іл]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота трифторацетат

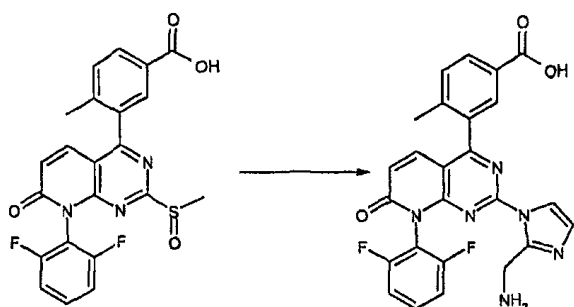
97a)

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота

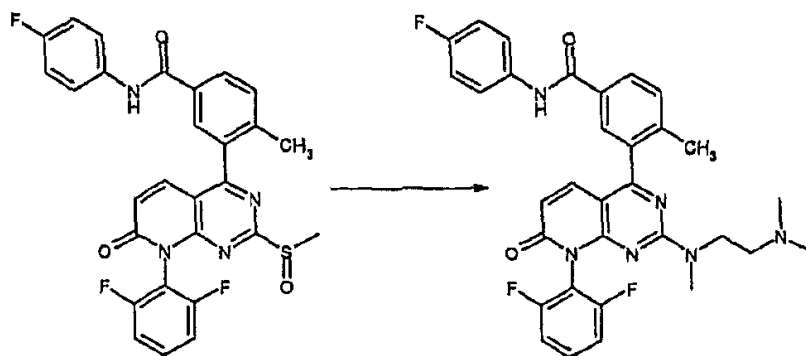


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (30,0 мг, 0,068 ммоль) у CH_2Cl_2 (5,0 мл) додавали 3-хлорбензолкарбоперокси кислоту (23 мг, 0,103 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім флеш-хроматографія (суміш EtOAc/гексан, 1:1) давала зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 64%). РХ-МС (ES) m/z 456 ($M+H$)⁺.

97b) 3-[2-[2-(Амінометил)-1H-імідазол-1-іл]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота трифторацетат



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (50 мг, 0,09 ммоль) у DCM (5 мл) додавали (1H-імідазол-2-ілметил)амін дигідрохлорид (75 мг, 0,44 ммоль), триетиламін (0,2 мл, 1,44 ммоль). Отриману суміш

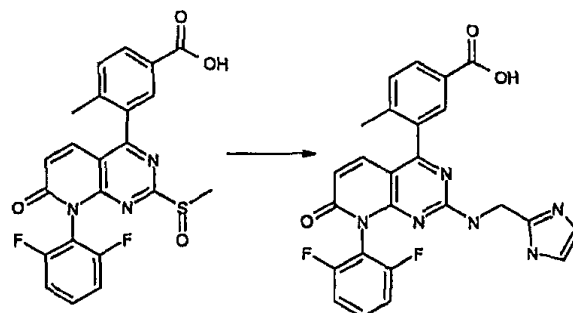


До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (50 мг, 0,09 ммоль) у DCM (10 мл)

перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й очищували ВЕРХ з одержанням продукту у вигляді мінорного компонента (8 мг, 15%). РХ-МС (ES) m/z 489 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,39 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 6,86 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,38 (т, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,20 (д, 1H).

Приклад 98

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота трифторацетат



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (50 мг, 0,09 ммоль) у DCM (5 мл) додавали (1H-імідазол-2-ілметил)амін дигідрохлорид (75 мг, 0,44 ммоль), триетиламін (0,2 мл, 1,44 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й очищували ВЕРХ з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді основного компонента (20 мг, 37%). РХ-МС (ES) m/z 489 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 2,36 (с, 3H), 4,58 (с, 2H), 6,48 (д, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,39 (с, 2H), 7,56 (м, 3H), 8,00 (с, 1H), 8,14 (д, 1H).

Приклад 99

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

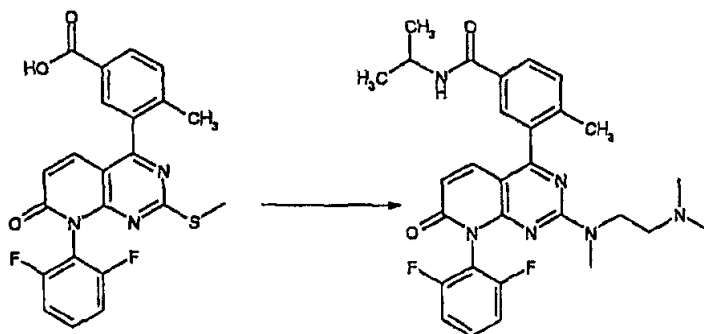
додавали N,N,N'-триметил-1,2-етандіамін (0,057 мл, 0,44 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі. Потім флеш-

хроматографія (суміш 90% CH_2Cl_2 /7% MeOH /3% NH_4OH) давала зазначену в заголовку сполуку (13 мг, 25%). PX-MC (ES) m/z 587 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 2,09 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,41 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,91 (с, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,25

(м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,06 (д, 1H).

Приклад 100

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

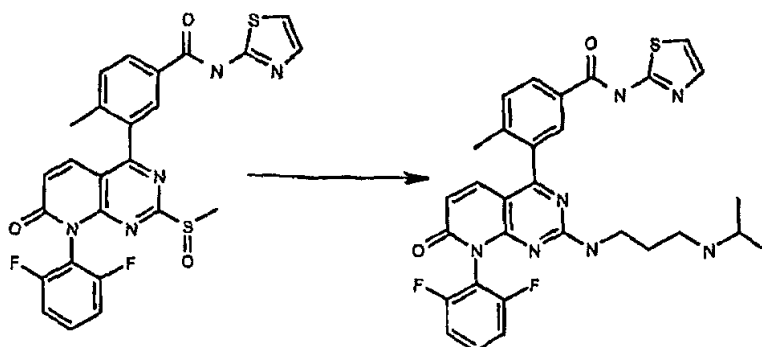


Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-пропанаміну для одержання аміду і N,N,N'-триметил-1,2-етандіаміну для реакції заміщення. PX-MC (ES) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) δ 1,27 (д, 6H), 2,08 (м, 3H), 2,23 (м, 3H), 2,32 (с, 3H),

2,38 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,90 (с, 1H), 3,21 (с, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 7,27 (т, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,93 (д, 1H).

Приклад 101

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-((3-[(1-метилетил)аміно]пропіл)аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

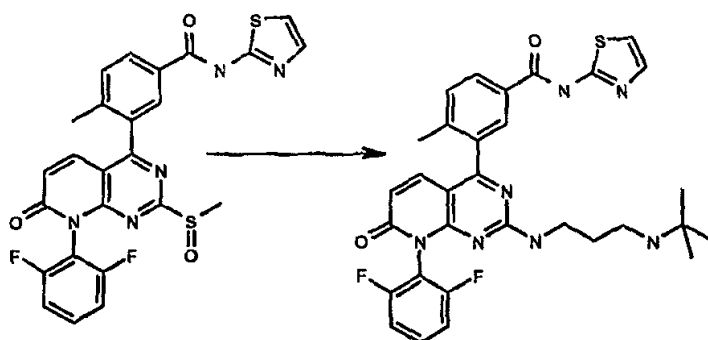


Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду і N-(1-метилетил)-1,3-пропандіаміну, згідно зі способом, описаним у прикладі 79с. PX-MC m/z 590 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (MeOD) 1,02 (м, 6H), 1,68 (м, 2H), 2,32 (м, 3H), 2,46 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,11

(м, 1H), 3,46 (м, 1H), 6,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 8,02 (м, 1H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

Приклад 102

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-((3-[(1,1-метилетил)аміно]пропіл)аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

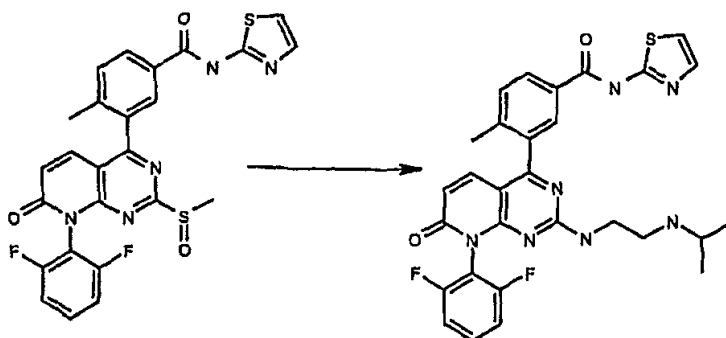


Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-1,3-тіазол-2-ілбензаміду і *N*-(1,1-диметилетил)-1,3-пропандіаміну, згідно зі способом, описаним у прикладі 79с. РХ-МС m/z 604 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,09 (м, 9H), 1,70 (м, 2H), 2,33 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 3,13 (м,

1H), 3,47 (м, 1H), 6,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 8,04 (м, 1H), 8,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

Приклад 103

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-((2-[(1-метилетил)аміно]етил)аміно)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-1,3-тіазол-2-ілбензамід

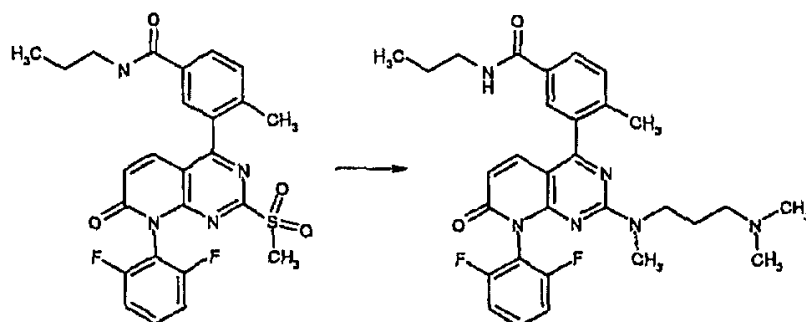


Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-1,3-тіазол-2-ілбензаміду і *N*-(1-метилетил)-1,2-етандіаміну, згідно зі способом, описаним у прикладі 79с. РХ-МС m/z 576 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,02 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 2,31 (м, 3H), 2,72 (м, 3H), 3,23 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 6,36

(д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 8,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H).

Приклад 104

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензамід

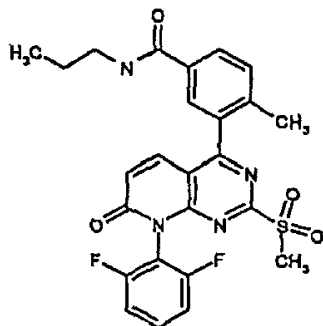


3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-пропілбензамід (0,04 г, 0,78 ммоль), *N,N,N'*-триметил-1,3-пропандіамін (0,134 г, 0,15 ммоль) і TEA (0,016 г, 0,156 ммоль) поєднували в CH₂Cl₂ (5 мл) і перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1 год. Роз-

чинники випарювали у вакуумі. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюючи від CH₂Cl₂ до суміші CH₂Cl₂:етанол:NH₄OH, 6:1:0,1. Сполука містила домішку, що її видаляли пропусканням через шар силікагелю, елюючи сумішшю 3% MeOH/CH₂Cl₂, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді аморфної

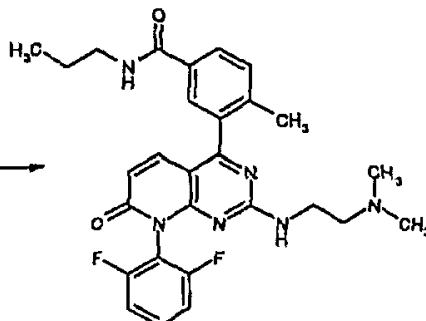
твердої речовини не зовсім білого кольору. Т.пл. 104-109°C. РХ-МС m/z 590 ($M+H$)⁺; 1,65 хв (час утримання).

Приклад 105



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід (0,07 г, 0,13 ммоль), *N,N*-диметилетилендіамін (0,0173 г, 0,15 ммоль) і TEA (0,026 г, 0,26 ммоль) поєднували в CH_2Cl_2 (5 мл) і перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинники випарювали у вакуумі. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (10 г), елюючи CH_2Cl_2 до суміші CH_2Cl_2 :етанол: NH_4OH , 6:1:0,1, з

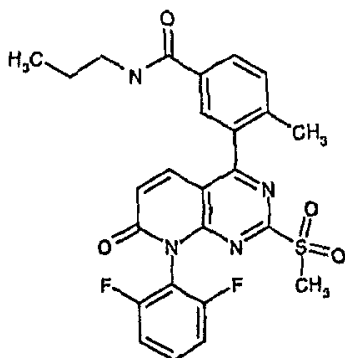
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аїніно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід



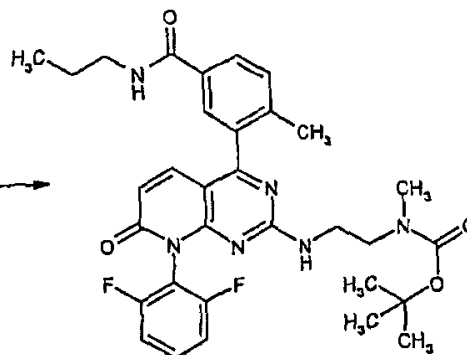
одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини не зовсім білого кольору. Т.пл. 139-142°C. РХ-МС m/z 521 ($M+H$)⁺; 1,61 хв (час утримання).

Приклад 106

1,1-Диметилетил{2-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-{2-метил-5-[(пропіламіно)карбоніл]феніл]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-іл)аміно]етил}метилкарбамат



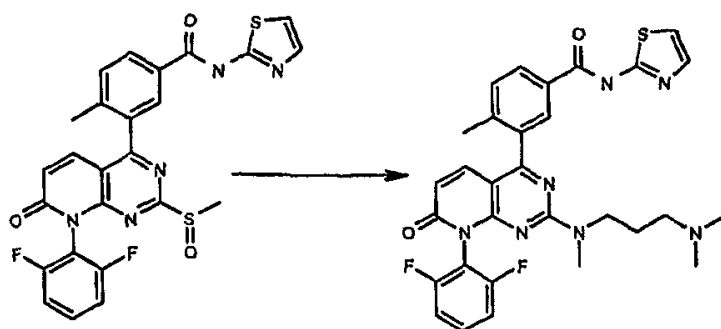
3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-[N-пропілбензамід (1,59 г, 3,1 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (140 мл) і перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі. 1,1-диметилетил(2-аміноетил)метилкарбамат (0,806 г, 4,65 ммоль) і TEA (0,87 мл, 6,2 ммоль) поєднували в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали до розчину сульфону. Отриману реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок піддавали флеш-



хроматографії на силікагелі (150 г), елюючи сумішшю 0-40% EtOAc/ CH_2Cl_2 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору. Т.пл. 115-118°C. РХ-МС m/z 607 ($M+H$)⁺; 2,27 хв (час утримання).

Приклад 107

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

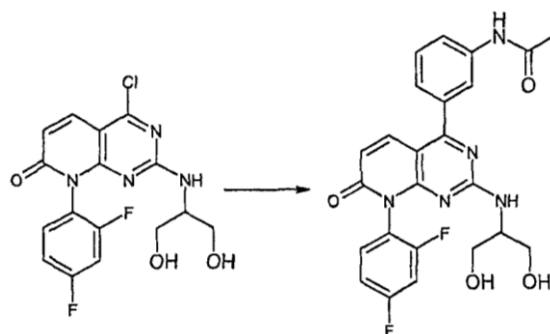


Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду і N,N,N'-триметил-і,3-пропандіаміну, згідно зі способом, описаним у прикладі 79с. РХ-МС m/z 590 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,70 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,36 (с, 3H), 2,89-3,21 (м, 3H), 3,36-3,70 (м,

2H), 6,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,13 (м, 1H).

Приклад 108

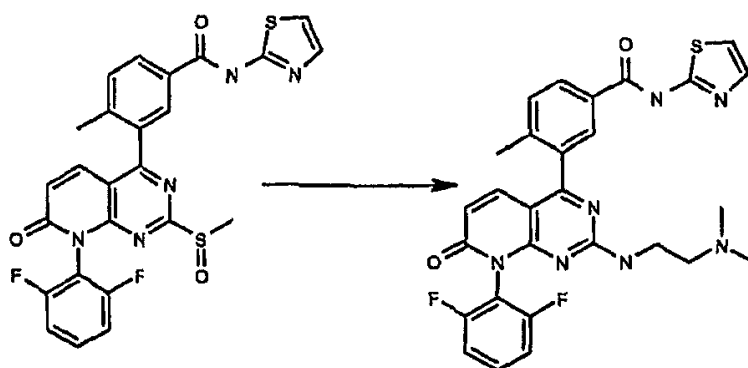
N-[3-(8-(2,4-Дифторфеніл)-2-{[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували, згідно зі способом, описаним у прикладі 96d, з 4-хлор-8-(2,4-дифторфеніл)-2-{[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно}піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону і [3-(ацетиламіно)феніл]боронової кислоти: РХ-МС m/z 482 (M+H)⁺, час утримання 2,69 хв.

Приклад 109

3-(8-(2,6-Дифторфеніл)-2-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-Дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензаміду і N,N-диметил-і,2-етандіаміну, згідно зі способом, описаним у прикладі 79с. РХ-МС m/z 562 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 2,15 (м, 6H), 2,36 (м, 4H), 2,65 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 6,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (м, 1H),

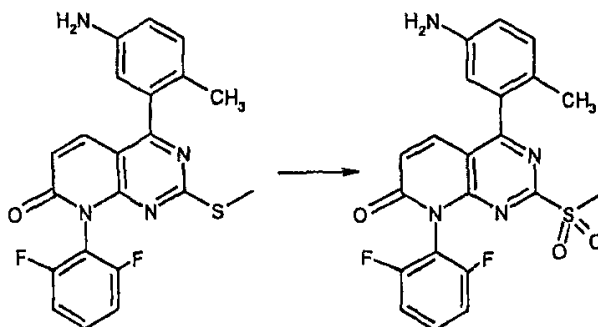
7,25 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 110

4-(5-Аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он

110a) 4-(5-Аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-

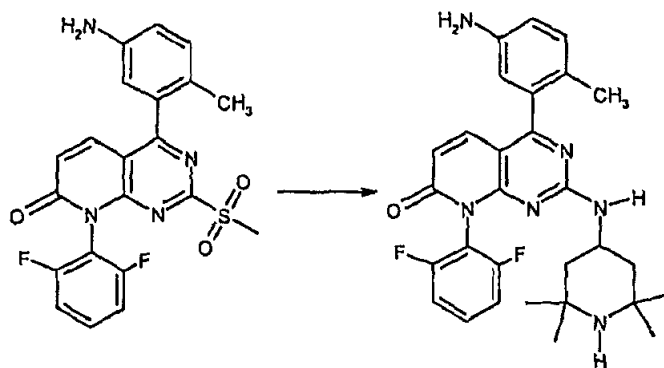
d]піримідин-7(8H)-он



До розчину 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (170,0 мг, 0,41 ммоль) у CH_2Cl_2 (20,0 мл) додавали m-CPBA (224,0 мг, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі і концентрували. Її розбавляли H_2O (5,0 мл) і EtOAc (25,0 мл). Органічний шар відокремлювали, і водяний шар екстрагували EtOAc (3x10 мл). Об'єднані органічні шари

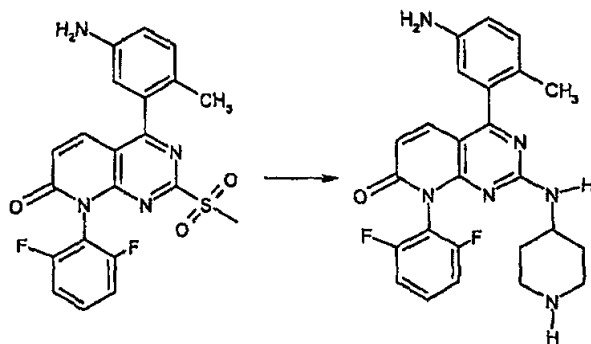
промивали насиченим водяним розчином NaCl, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Потім очищення з використанням системи CombiFlash (суміш гексан/EtOAc=4:1) давала зазначену в заголовку сполуку (190,0 мг, 94%): PX-MC m/z 443 ($\text{M}+\text{H}^+$); 2,12 хв (час утримання).

110b) 4-(5-Аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-[(2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл)аміно]піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1d, з 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону і 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидинаміну: PX-MC m/z 519 ($\text{M}+\text{H}^+$); 1,8 хв (час утримання).

Приклад 111
4-(5-Амінометилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-піперидиніламіно)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



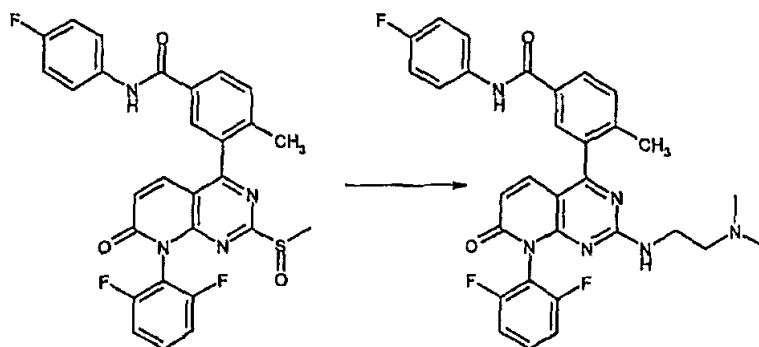
Зазначену в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 2, з 4-(5-аміно-2-метилфеніл)-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфоніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-

ону і 1,1-д и метил етил 4-аміно-1-піперидинкарбоксилату: PX-MC m/z 463 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,73 хв (час утримання).

Приклад 112

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-7-оксо-7,8-

дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



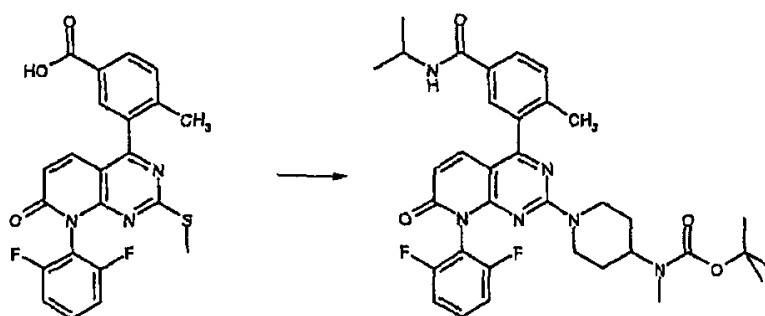
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (15 мг, 0,027 ммоль) у DCM (5 мл) додавали N,N-диметил-1,2-етандіамін (0,009 мл, 0,083 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі. Потім очищення флеш-хроматографією (суміш 90% CH₂Cl₂/7% MeOH/3% NH₄OH) давала зазначену в заголовку сполуку (11 мг, 72%). PX-МС (ES) m/z 573 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,21 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,40 (ушир., 1H), 2,43 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,55 (ушир., 1H),

6,23 (д, 1H), 6,89 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 7,29 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,05 (д, 1H).

Приклад 113

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

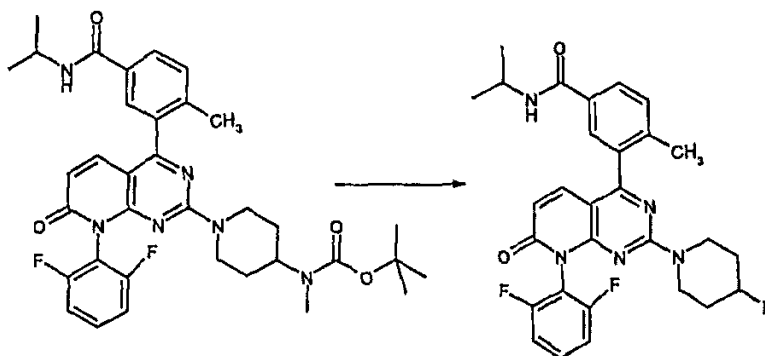
113a) 1,1-Диметилетил {1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[1-(метилетил)аміно]карбоніл]феніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}метилкарбамат



Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-пропанаміну для одержання аміду і 1,1-

диметилетил метил(4-піперидиніл)карбамату для реакції заміщення. PX-МС (ES) m/z 647 (M+H)⁺.

113b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



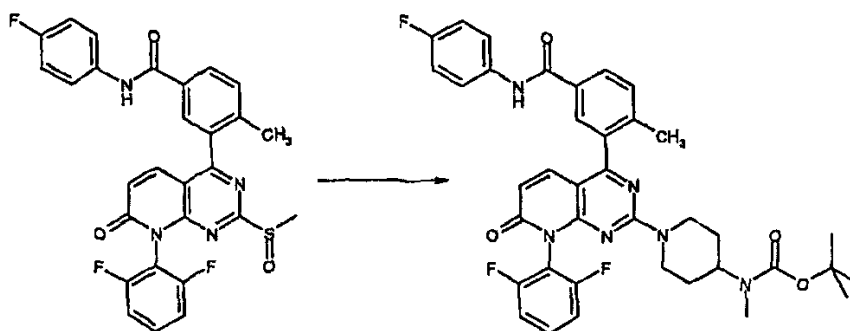
До розчину 1,1-диметилетил {1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[1-(метилетил)аміно]карбоніл]-феніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}метилкарбамату в DCM (2 мл) додавали ТФА (0,03 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили триетиламіном (0,5 мл) при -78°C. Органічний шар відокремлювали і водяний шар екстрагували DCM (3x15 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водяним розчином NaCl, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Потім очищення з використанням системи CombiFlash (суміш 90% CH₂Cl₂/7% MeOH/3% NH₄OH) давала зазначену в заголовку сполуку. PX-MC (ES) m/z 547 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ

1,20 (м, 2H), 1,26 (д, 6H), 1,90 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,95 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 6,35 (д, 1H), 7,25 (т, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,93 (д, 1H).

Приклад 114

3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

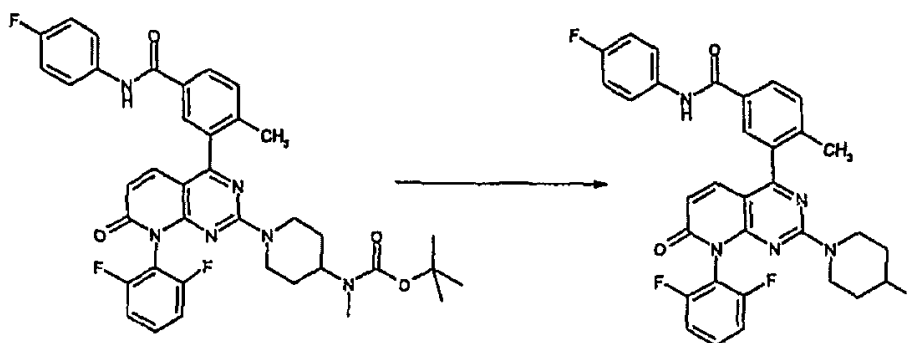
114a) 1,1-Диметилетил {1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-[[4-фторфеніл)аміно]карбоніл]-2-метилфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}метилкарбамат



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (приклад 19b, 10 мг, 0,018 ммоль) у DCM (5 мл) додавали 1,1-диметилетил метил(4-піперидиніл)карбамат (19 мг, 0,089 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концен-

трували у вакуумі. Зазначену в заголовку сполуку використовували на наступній стадії без очищення. PX-MC (ES) m/z 699 (M+H)⁺.

114b) 3-{8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[4-(метиламіно)-1-піперидиніл]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

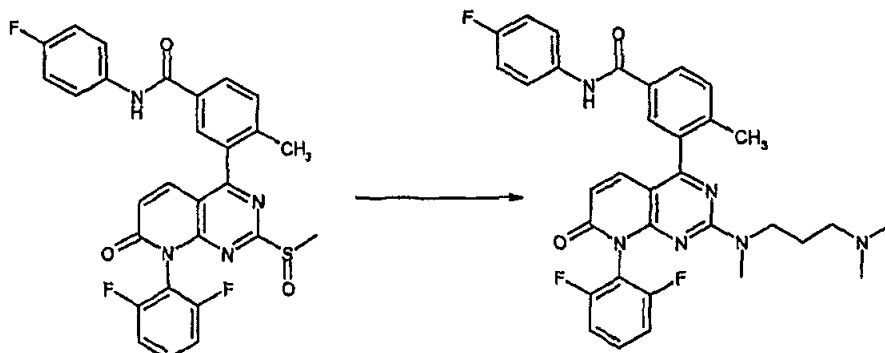


До розчину 1,1-диметилетил {1-[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(5-[[4-фторфеніл)аміно]карбоніл]-2-метилфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]-4-піперидиніл}метилкарбамату в DCM (2 мл) додавали ТФА (0,03 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили триетиламіном (0,5 мл) при -78°C. Залишок змішували з H₂O (5,0 мл). Органічний шар відокремлювали і водяний шар екстрагували DCM (3x15 мл). Об'єднані органічні фази проми-

вали насиченим водяним розчином NaCl, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Потім очищення з використанням системи CombiFlash (суміш 90% CH₂Cl₂/7% MeOH/3% NH₄OH) давала зазначену в заголовку сполуку (6 мг, 57%, 2 стадії). PX-MC (ES) m/z 599 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,29 (м, 2H), 1,37 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,77 (м, 1H), 2,95 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,06 (д, 1H).

Приклад 115
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[[3-(диметиламіно)пропіл](метил)аміно]-7-оксо-7,8-

дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід



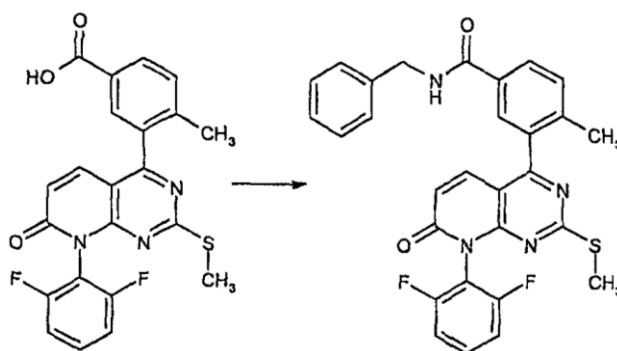
До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензаміду (15 мг, 0,027 ммоль) у DCM (5 мл) додавали N,N,N'-триметил-1,3-пропандіамін (0,021 мл, 0,14 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі. Потім флеш-хроматографія (суміш 90% CH₂Cl₂/7% MeOH/3% NH₄OH) давала зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 63%). PX-MC (ES) m/z 601 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,62 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,05 (м, 2H),

2,20 (с, 6H), 2,32 (м, 4H), 2,89 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 6,36 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,06 (д, 1H).

Приклад 116

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

116a) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

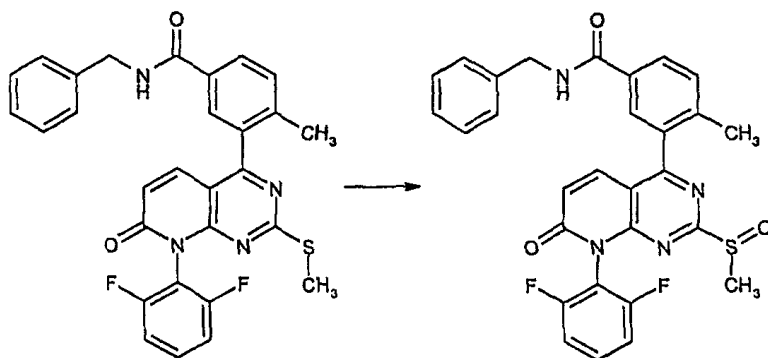


3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойну кислоту (0,15 г, 0,342 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10 мл) і перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Додавали N-бензиламін (0,11 г, 1,03 ммоль) з наступним додаванням EDC (0,082 г, 0,41 ммоль) і HOBT (0,055 г, 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинники випарювали у вакуумі і залишок переводили в EtOAc і двічі промивали H₂O, один раз насиченим розчином

солі, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елюючи сумішшю 0-1,5% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Т.пл. (з розкладанням) 124-130°C. PX-MC m/z 529 (M+H)⁺, 2,36 хв (час утримання).

116b)

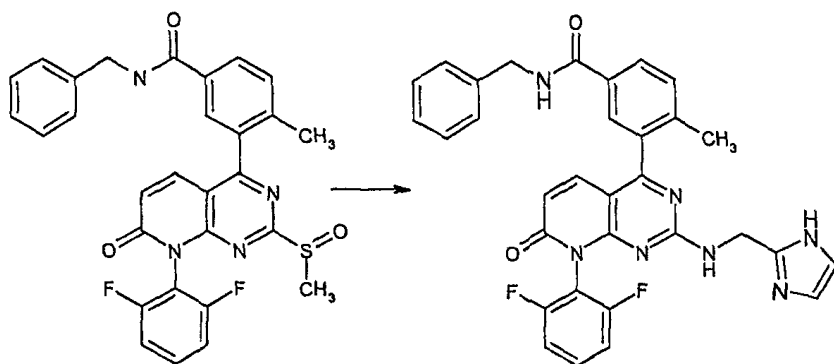
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід



3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,12 г, 0,227 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл) і додавали 50-60% 3-хлорнадбензойну кислоту (0,106 г, 0,34 ммоль), і суміш перемішували протягом 10 хв. Розчинники випарювали і залишок переводили в EtOAc і промивали H_2O , насиченим розчином солі, висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували й упаровували. Сирий продукт, що містив невелику

кількість сульфону, хроматографували на силікагелі (20 г), елюювали в градієнті від гексану до EtOAc з виділенням зазначеної в заголовку сполуки. Т.пл. (з розкладанням) 268-270°C. РХ-МС m/z 545 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,87 хв (час утримання).

116с) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-[(1H-імідазол-2-ілметил)аміно]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід

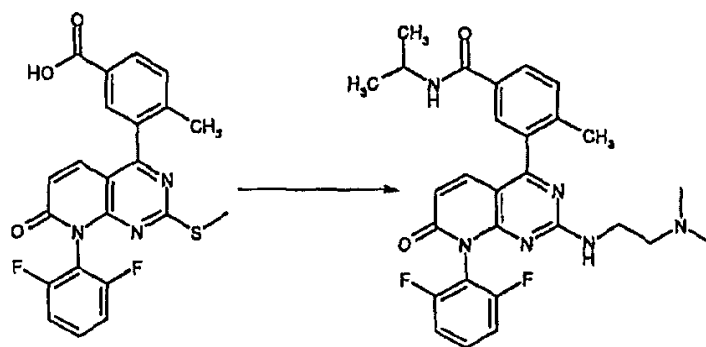


3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(фенілметил)бензамід (0,084 г, 0,154 ммоль) і (1H-імідазол-2-ілметил)амін дигідрохлорид (0,039 г, 0,23 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл) і триетиламіні (0,7 мл). Отриману суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники випарювали у вакуумі, і залишок переводили в EtOAc і 1N розчин NaOH. Органічну фазу промивали насиченим розчином солі, висушували над безводним Na_2SO_4 , фільтрували й упаровували. Залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (20 г), елююючи сумішшю

CH_2Cl_2 :ізопропанол: NH_4OH , 6:1:0,05. Виділена речовина була нечистою та її повторно хроматографували на силікагелі (20 г), елююючи сумішшю 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2 з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору. Т.пл. (з розкладанням) 185-190°C. РХ-МС m/z 578 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1,76 хв (час утримання).

Приклад 117

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



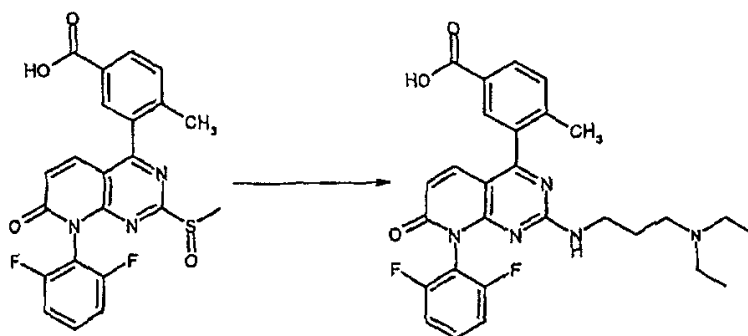
Зазначену в заголовку сполуку одержували з 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти, згідно зі способом, описаним у прикладі 19, з використанням 2-пропанаміну для одержання аміду і *N,N*-диметил-1,2-етандіаміну для реакції заміщення. РХ-МС (ES) m/z 521 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) δ 1,26 (д, 6H), 2,12 (с, 6H), 2,30 (м, 2H), 2,36 (м, 5H), 3,27 (м, 2H), 4,23 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 7,25 (м, 2H),

7,44 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,93 (д, 1H).

Приклад 118

3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензамід

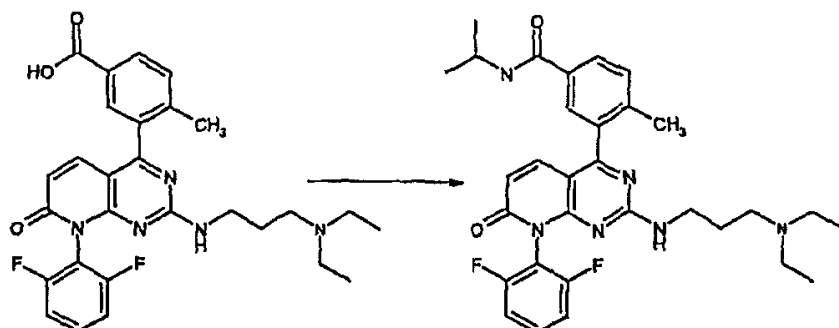
118a) 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота



До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (600 мг, 1,32 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали *N,N*-діетил-1,3-пропандіамін (0,624 мл, 4,0 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротацій-

ному випарнику. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (695 мг, 85%). РХ-МС m/z 522 ($M+H$)⁺.

118b) 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-(1-метилетил)бензамід

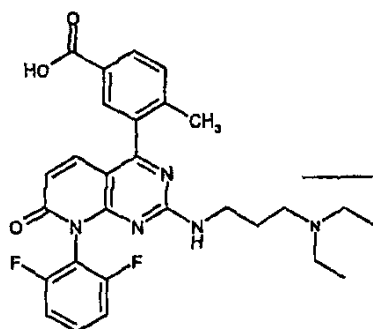


До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ (суміш 90% метиленхлорид/7% MeOH/3% аміак) давало зазначену в заголовку сполуку (22 мг, 51%). РХ-МС m/z 563 ($M+H$)⁺.

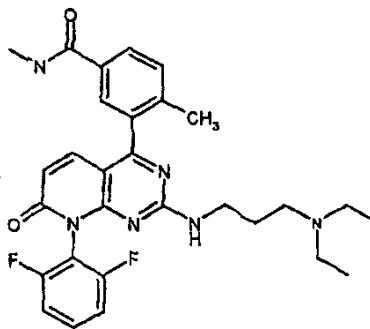
Приклад 119

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали HBTU (30 мг, 0,079 ммоль) і метиламін (0,185 мл, 0,37 ммоль, 2,0 г розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли

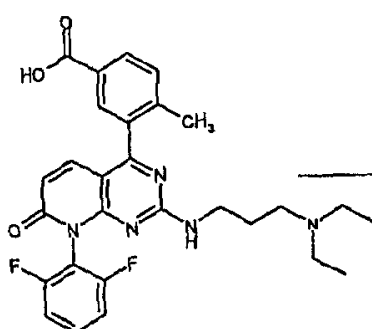
d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід



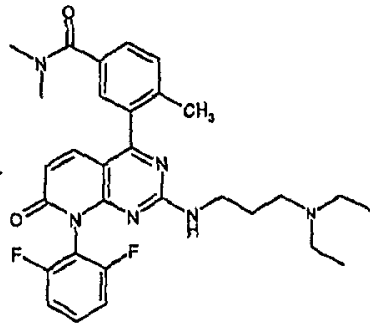
на ротаційному випарнику. Розділення хроматографією (суміш 90% метиленхлорид/7% MeOH/3% аміак) давало зазначену в заголовку сполуку (32 мг, 78%). PX-МС m/z 535 (M+H)⁺.

Приклад 120

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід



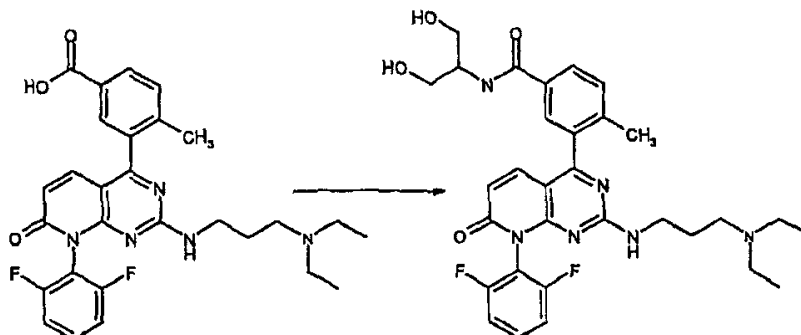
До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали HBTU (30 мг, 0,079 ммоль) і диметиламін (0,185 мл, 0,37 ммоль, 2,0 г розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення хромато-



графією (суміш 90% метиленхлорид/7% MeOH/3% аміак) давало зазначену в заголовку сполуку (42 мг, 99%). PX-МС m/z 549 (M+H)⁺.

Приклад 121

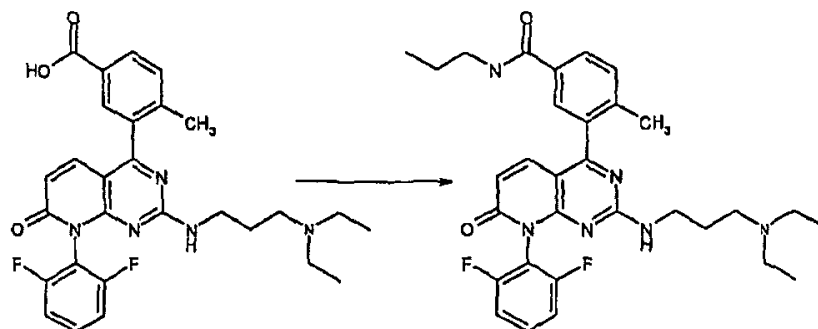
3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-4-метилбензамід



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-

метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали HBTU (30 мг, 0,079 ммоль) і сериол (35 мг, 0,37 ммоль). Суміш перемішували

ли при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (40 мг, 88%). РХ-МС m/z 595 ($M+H$)⁺.

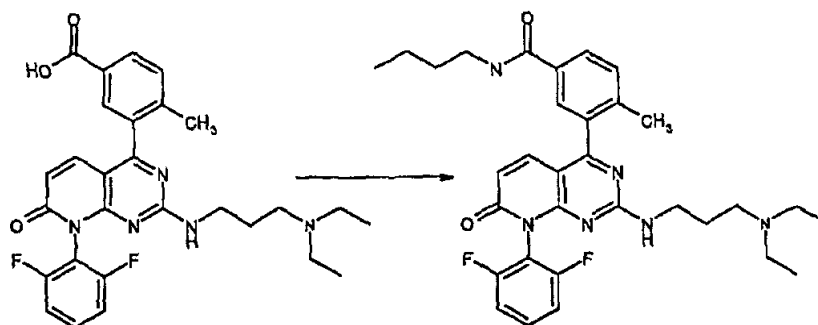


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і пропіламін (0,031 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випар-

Приклад 122
3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

нику. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (16 мг, 37%). РХ-МС m/z 563 ($M+H$)⁺.

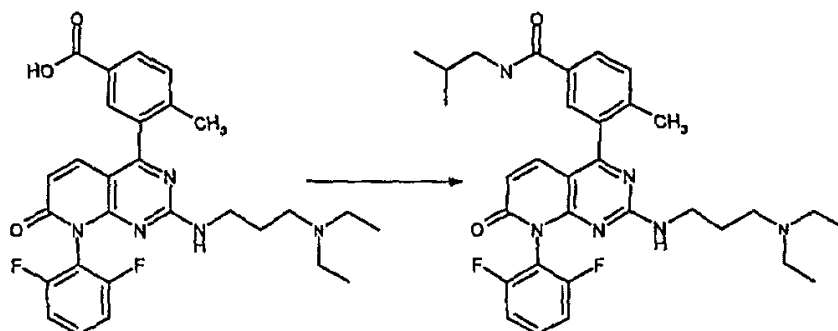
Приклад 123
N-Бутил-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і бутиламін (0,038 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ із використан-

ням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (29 мг, 66%). РХ-МС m/z 577 ($M+H$)⁺.

Приклад 124
3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-метилпропіл)бензамід

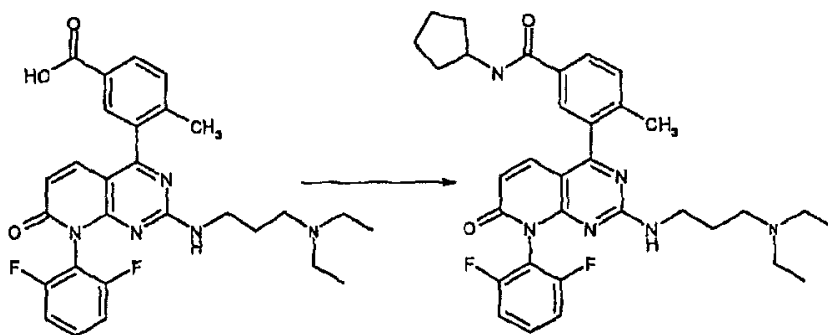


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) та ізобутиламін (0,038 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ із ви-

користанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (19 мг, 43%). РХ-МС m/z 577 (M+H)⁺.

Приклад 125

N-Циклопентил-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

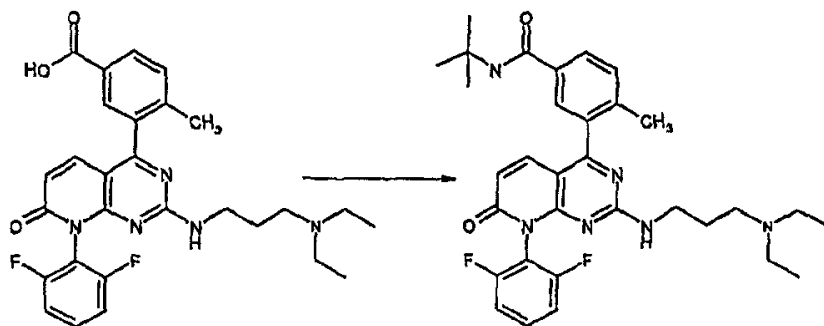


У розчин сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) пропускали азот протягом 5 хв, потім додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і цикlopentиламін (0,038 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному

випарнику. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (21 мг, 47%). РХ-МС m/z 589 (M+H)⁺.

Приклад 126

3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(1,1-диметилетил)-4-метилбензамід



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і трет-бутиламін (0,040 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ із ви-

користанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (39 мг, 88%). РХ-МС m/z 577 (M+H)⁺.

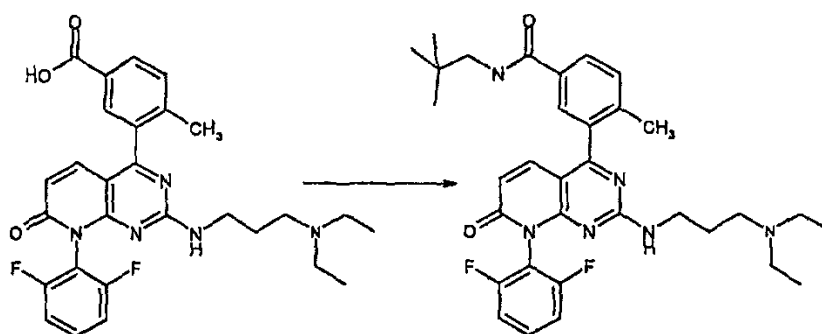
Приклад 127

3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(2,2-диметилпропіл)-4-метилбензамід

225

95444

226

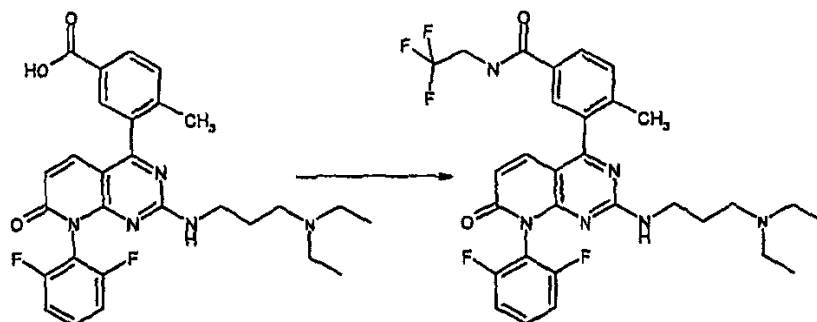


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і (2,2-диметилпропіл)амін (0,045 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ із

використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (39 мг, 86%). PX-MC m/z 591 ($M+H$)⁺.

Приклад 128

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

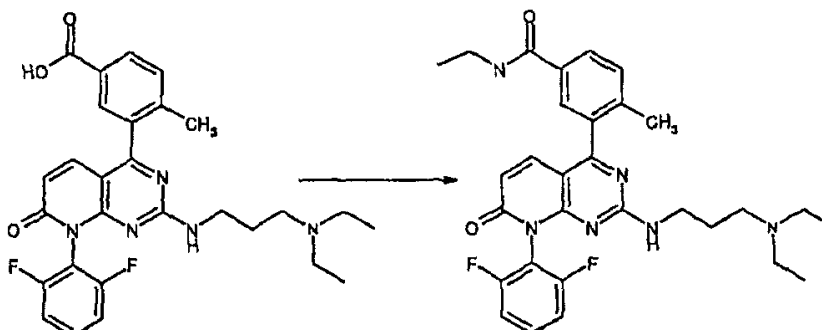


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і (2,2,2-трифторетил)амін (0,031 мл, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ із

використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (37 мг, 80%). PX-MC m/z 603 ($M+H$)⁺.

Приклад 129

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-N-етил-4-метилбензамід

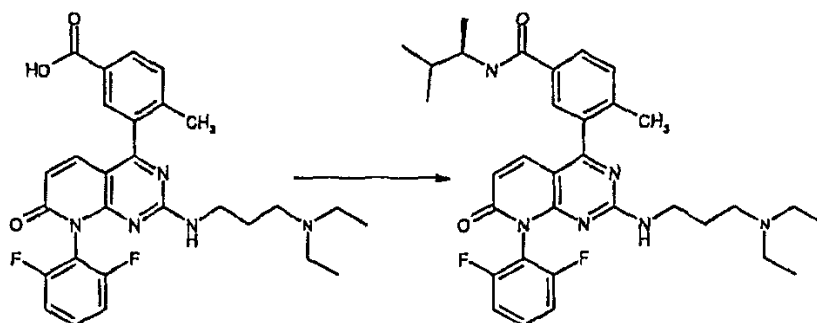


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (40 мг, 0,074 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) додавали НВТУ (30 мг, 0,079 ммоль) і етиламін (0,19 мл, 0,37 ммоль),

2,0 г розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли на ротаційному випарнику. Розділення ВЕРХ (суміш 90% метиленхлорид/7% MeOH/3% аміак) давало зазначену в заголовку сполуку (17 мг, 40%). PX-MC m/z 549 ($M+H$)⁺.

Приклад 130
3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-

d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-[(1R)-1,2-диметилпропіл]-4-метилбензамід

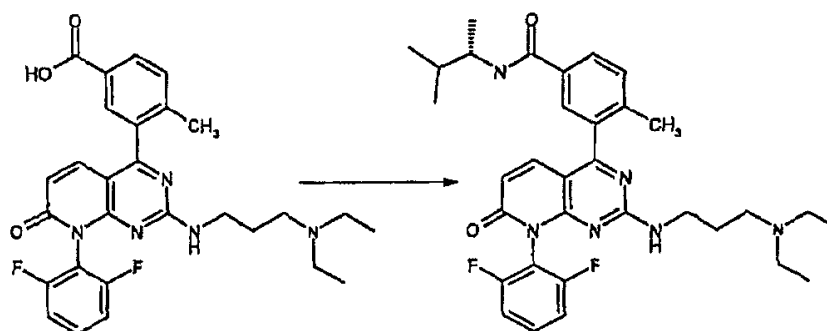


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і (2H)-3-метил-2-бутанамін (10,5 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням

ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (14 мг, 40%). РХ-МС m/z 591 (M+H)⁺.

Приклад 131

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-[(1S)-1,2-диметилпропіл]-4-метилбензамід

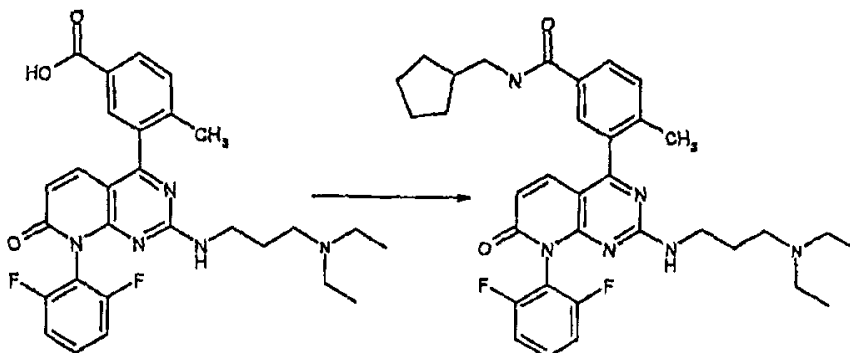


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і (2S)-3-метил-2-бутанамін (10,5 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням

ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (14 мг, 40%). РХ-МС m/z 591 (M+H)⁺.

Приклад 132

N-(Циклопентилметил)-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід трифторацетат

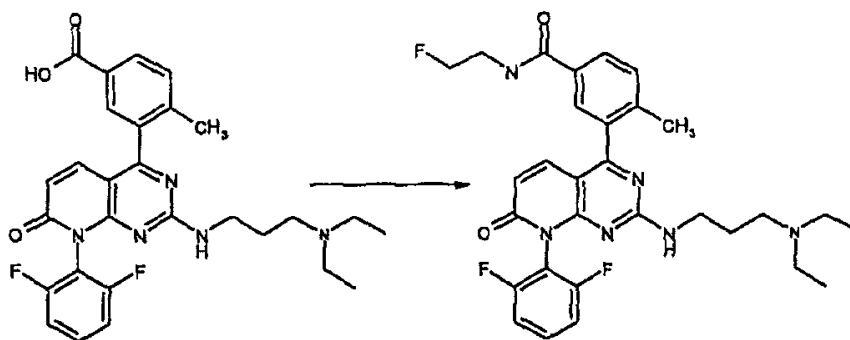


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і 1-циклопентилметанамін (9,9 мг, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протя-

гом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 33%). РХ-МС m/z 603 (M+H)⁺.

Приклад 133

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід трифторацетат

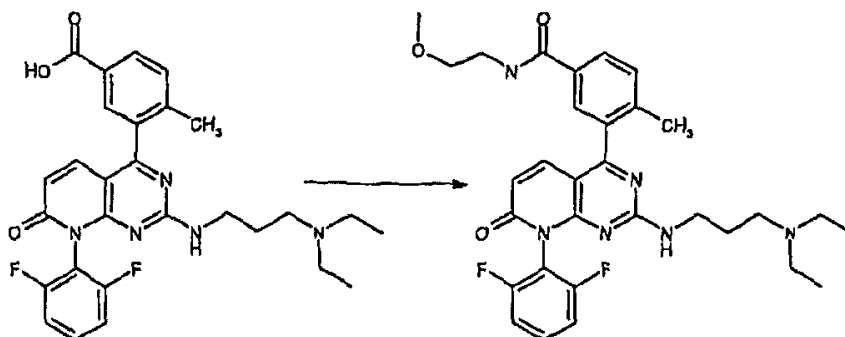


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і 2-фторетанамін гідрохлорид (10 мг, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 32%). РХ-МС m/z 567 (M+H)⁺.

Приклад 134

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-[2-(метоксі)етил]бензамід трифторацетат



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і 2-(метилоксі)етанамін (8,6 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протя-

гом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (11 мг, 38%). РХ-МС m/z 579 (M+H)⁺.

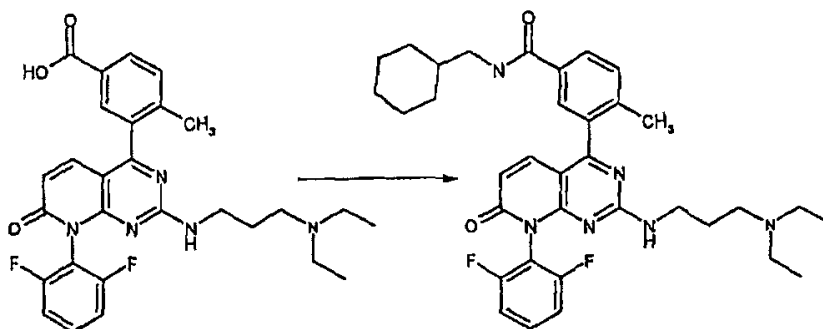
Приклад 135

N-(Циклогексилметил)-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід трифторацетат

231

95444

232

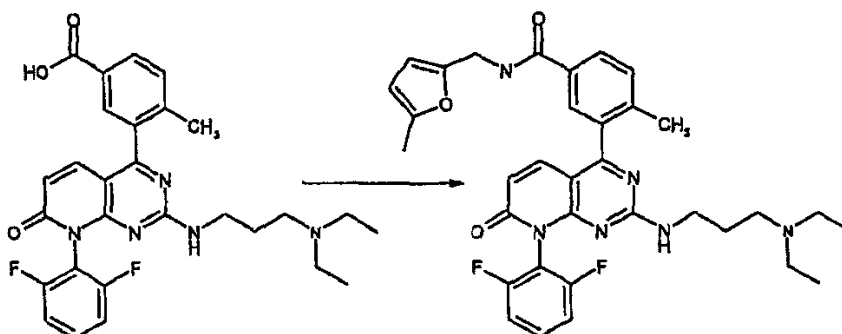


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і (циклогексилметил)амін (13,0 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 32%). РХ-МС m/z 617 ($M+H$)⁺.

Приклад 136

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-[(5-метил-2-фураніл)метил]бензамід трифторацетат

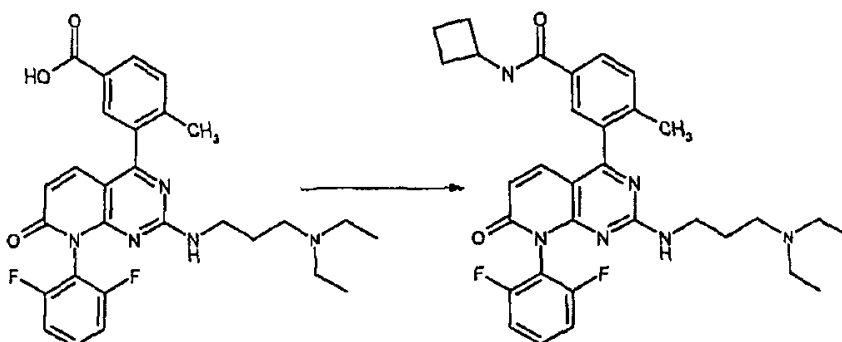


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і [(5-метил-2-фураніл)метил]амін (11,2 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (13 мг, 42%). РХ-МС m/z 615 ($M+H$)⁺.

Приклад 137

N-Циклобутил-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід трифторацетат



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і циклобутиламін (8,5 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемі-

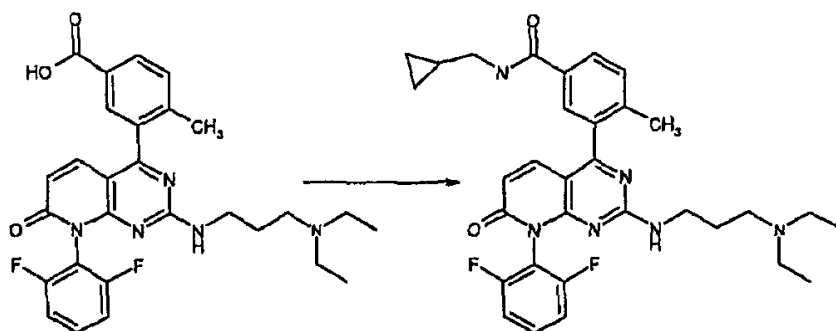
шували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 35%). РХ-МС m/z 575 ($M+H$)⁺.

Приклад 138

N-(Циклопропілметил)-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-

7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-

метилбензамід трифторацетат

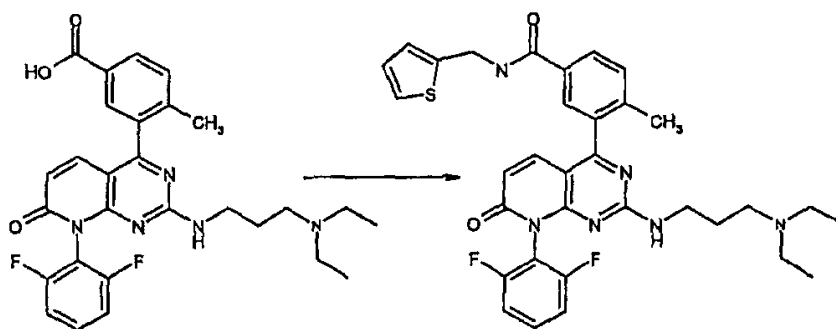


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і (циклопропілметил)амін (10,3 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 31%). РХ-МС m/z 575 ($M+H$)⁺.

Приклад 139

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-тієнілметил)бензамід трифторацетат

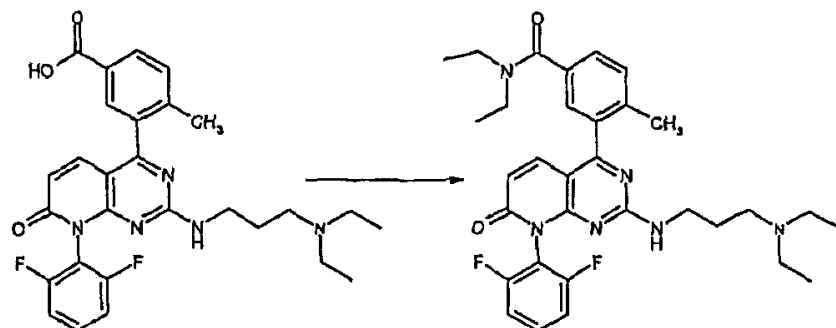


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і (2-тієнілметил)амін (15,1 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протя-

гом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (11 мг, 36%). РХ-МС m/z 617 ($M+H$)⁺.

Приклад 140

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N,N-діетил-4-метилбензамід трифторацетат



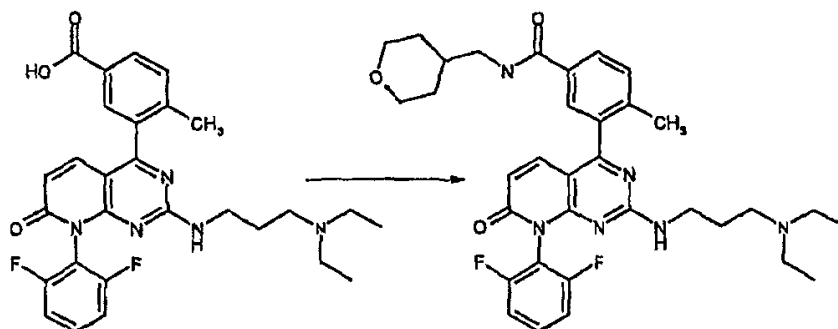
До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і діе-

тиламін (7,4 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (7 мг, 24%). РХ-МС m/z 577 ($M+H$)⁺.

Приклад 141

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-

d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)бензамід трифторацетат

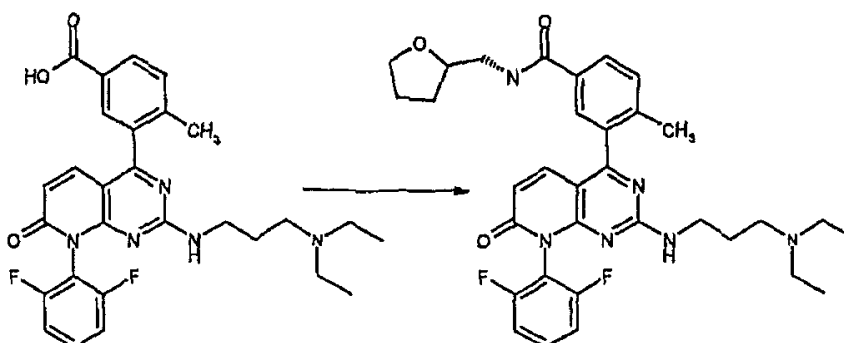


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і (тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)амін (15,4 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (8 мг, 26%). РХ-МС m/z 617 ($M+H$)⁺.

Приклад 142

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(тетрагідро-2-фуранілметил)бензамід трифторацетат

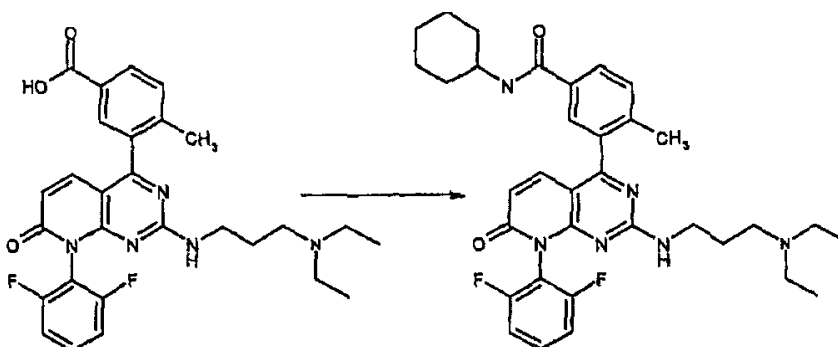


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і (тетрагідро-2-фуранілметил)амін (10,3 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 30%). РХ-МС m/z 605 ($M+H$)⁺.

Приклад 143

N-Циклогексил-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

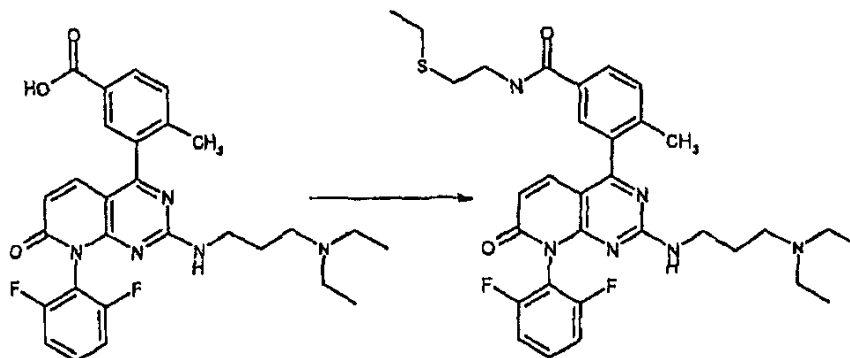


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у

ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і циклогексанамін (11,5 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 30%). РХ-МС m/z 603 ($M+H$)⁺.

Приклад 144



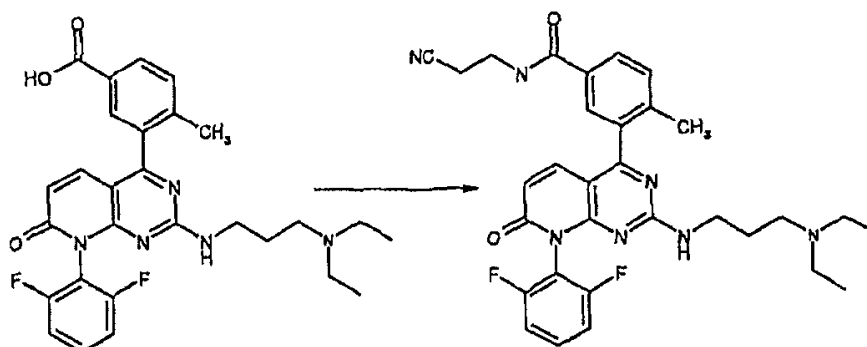
До сполуки 3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали HBTU (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і [2-(етилтіо)етил]амін гідрохлорид (14,2 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із

3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-[2-(етилтіо)етил]-4-метилбензамід

використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (7 мг, 23%). РХ-МС m/z 607 ($M+H$)⁺.

Приклад 145

N-(2-ціаноетил)-3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

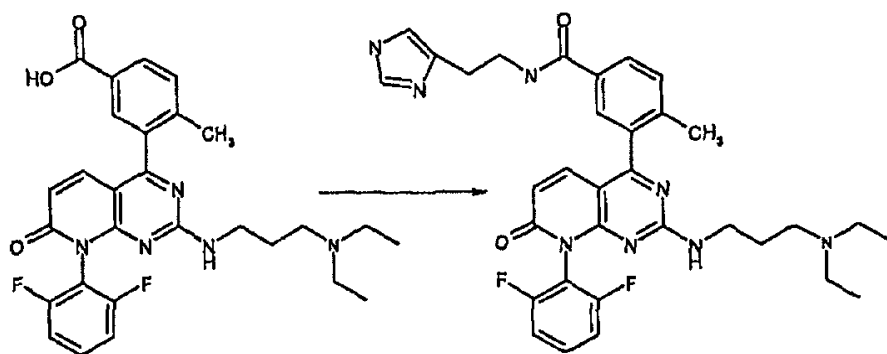


До сполуки 3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали HBTU (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і 3-амінопропаннітрил гідрохлорид (9,3 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із вико-

ристанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (6 мг, 21%). РХ-МС m/z 560 ($M+H$)⁺.

Приклад 146

3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-[2-(1*H*-імідазол-4-іл)етил]-4-метилбензамід

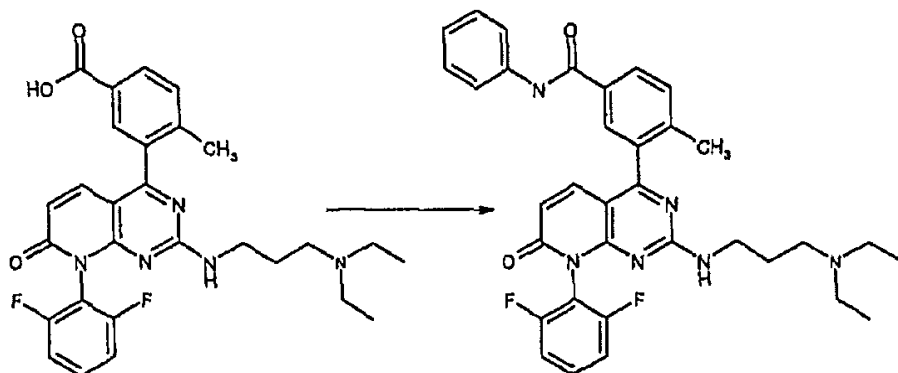


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і [2-(1*H*-імідазол-4-іл)етил]амін (22,2 мг, 0,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (26 мг, 85%). РХ-МС m/z 615 ($M+H$)⁺.

Приклад 147

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-фенілбензамід

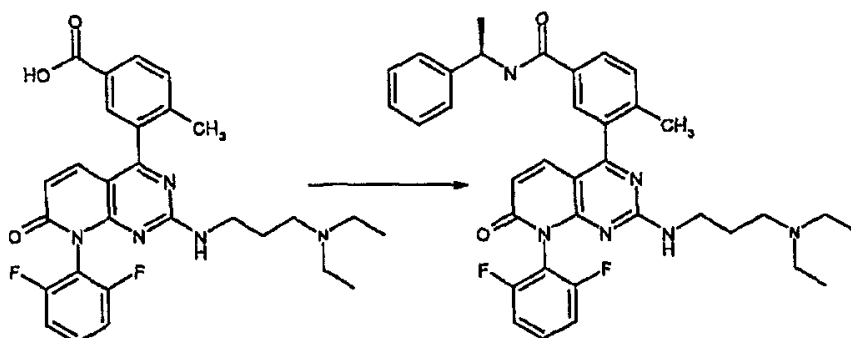


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і анілін (9,1 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали 5 мл дихлорметану й 2 мл води, перемішували протягом 3 хв. Органічний шар наноси-

ли на колонку з силікагелем. Хроматографія (суміш 90% метиленхлорид/7% MeOH/3% аміак) давала зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 30%). РХ-МС m/z 597 ($M+H$)⁺.

Приклад 148

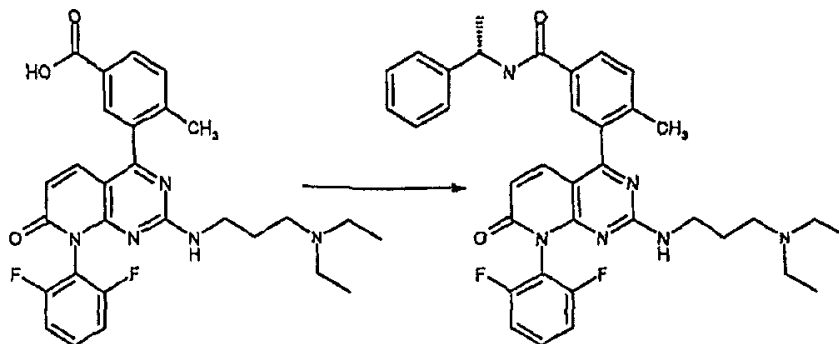
3-[2-[[3-{Діетиламіно}пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-*N*-[(1*R*)-1-фенілетил]бензамід



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-

метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і

[(1R)-1-фенілетил]амін (12,9 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (14 мг, 45%). РХ-МС m/z 625 (M+H)⁺.



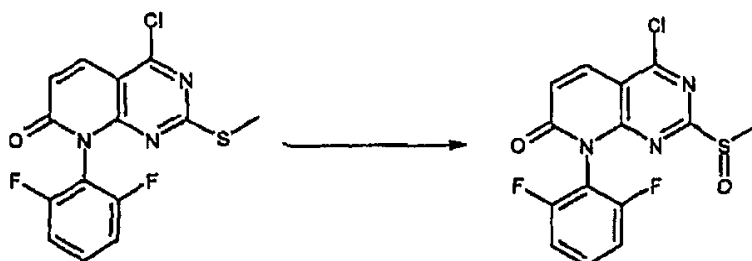
До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і [(1S)-1-фенілетил]амін (12,9 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картри-

Приклад 149
3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-[(1S)-1-фенілетил]бензамід

джі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (14 мг, 45%). РХ-МС m/z 625 (M+H)⁺.

Приклад 150
3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-2-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

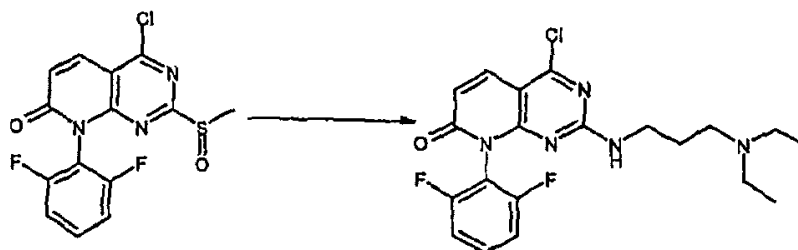
150a) 4-Хлор-8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он



До сполуки 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)піrido[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (1,70 г, 5,0 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали *m*-CPBA (1,16 г, 7,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Хрома-тографія з використанням суміші гек-

сан/етилцетат давала зазначену в заголовку сполуку (1,59 г, 89%). РХ-МС m/z 356 (M+H)⁺.

150b) 4-Хлор-2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)піrido[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-он

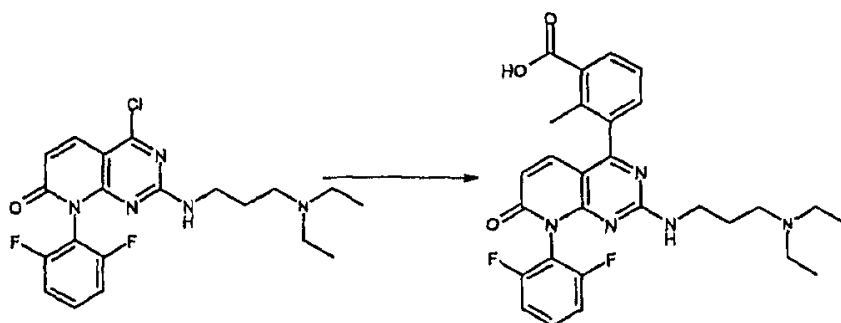


До сполуки 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (1,59г, 4,47 ммоль) у дихлорметані (89,4 мл) додавали N,N-діетил-1,3-пропандіамін (0,845 мл, 5,36 моль) і триетиламін (1,26 мкл, 8,94 ммоль).

Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Під час реакції випадала деяка кількість осаду білого кольору. Фільтрування з наступним промиванням сумішшю етилацетат/дихлорметан/метанол давало зазначену в

заголовку сполуку (1,028г, 60%). PX-МС m/z 383 ($M+H$)⁺.

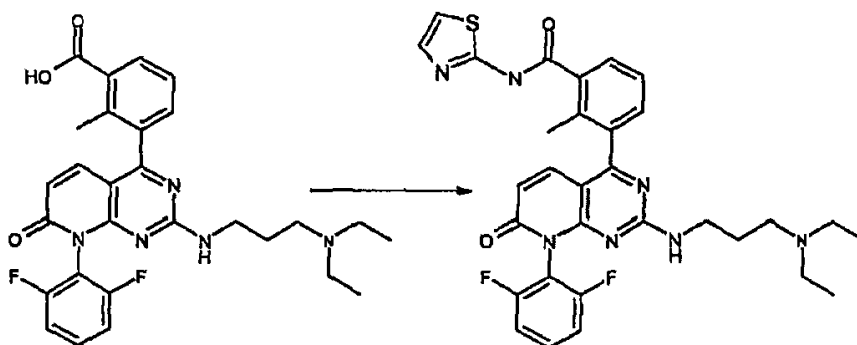
150с) 3-[2-{{3-(Діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойна кислота



До сполуки 4-хлор-2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (176 мг, 0,418 ммоль) у діоксані (4,5 мл) і воді (1,5 мл) додавали 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту (173 мг, 0,626 ммоль), карбонат калію (289 мг, 2,09 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (24,2 мг, 0,0259 ммоль). Суміш нагрівали в мікро-

хвильовому реакторі при 150°C протягом 15 хв. Суміш фільтрували. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (238 мг, 99%). PX-МС m/z 522 ($M+H$)⁺.

150d) 3-[2-{{3-(Діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

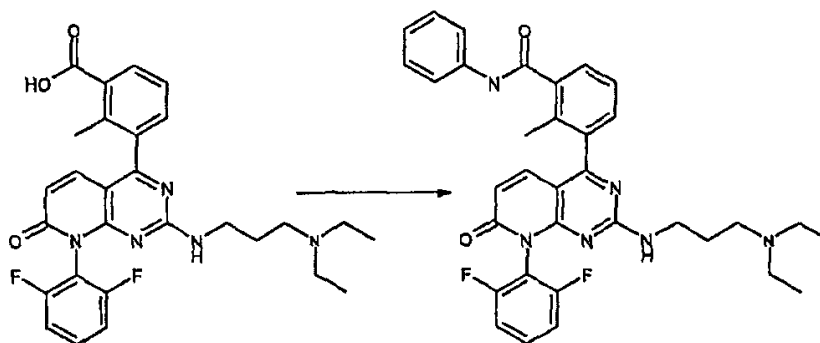


До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і 1,3-тіазол-2-амін (10,0 мг, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 30%). PX-МС m/z 604 ($M+H$)⁺.

Приклад 151

3-[2-{{3-(Діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метил-N-фенілбензамід



До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-

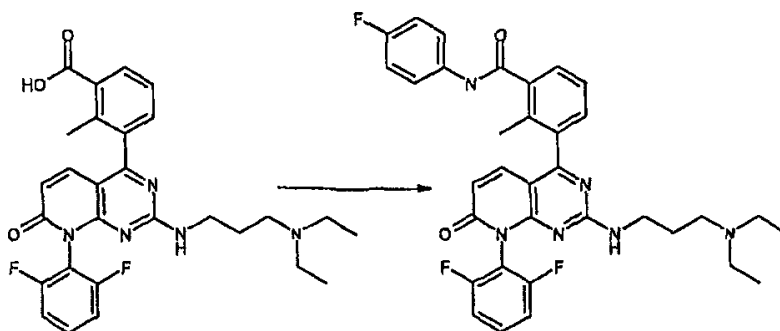
7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у

ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і анілін (9,1 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначе-

ну в заголовку сполуку (18 мг, 60%). РХ-МС m/z 597 (M+H)⁺.

Приклад 152

3-[2-{{3-(Діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-2-метилбензамід

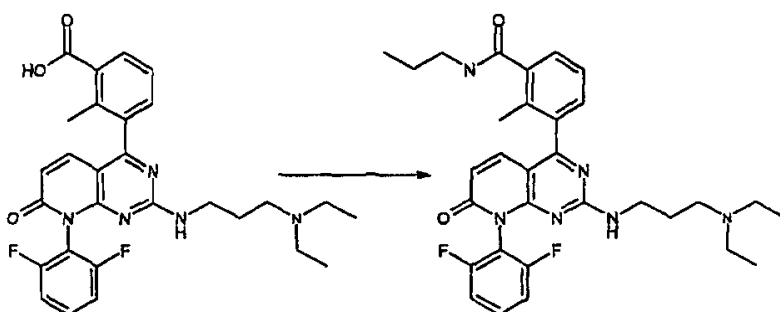


До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і 4-фторанілін (9,6 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (14 мг, 46%). РХ-МС m/z 615 (M+H)⁺.

Приклад 153

3-[2-{{3-(Діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метил-N-пропілбензамід

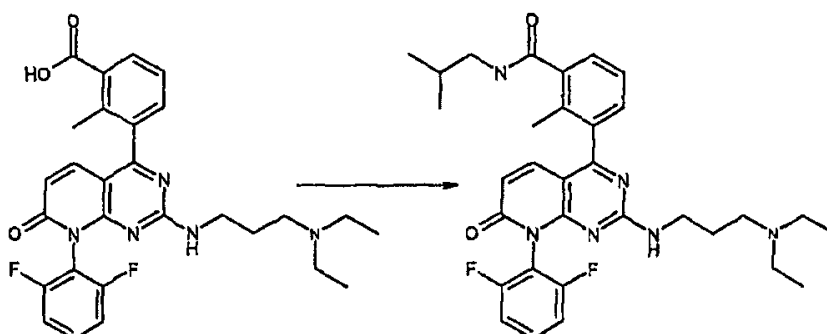


До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і пропіламін (8,2 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною

нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (15 мг, 53%). РХ-МС m/z 563 (M+H)⁺.

Приклад 154

3-[2-{{3-(Діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метил-N-(2-метилпропіл)бензамід

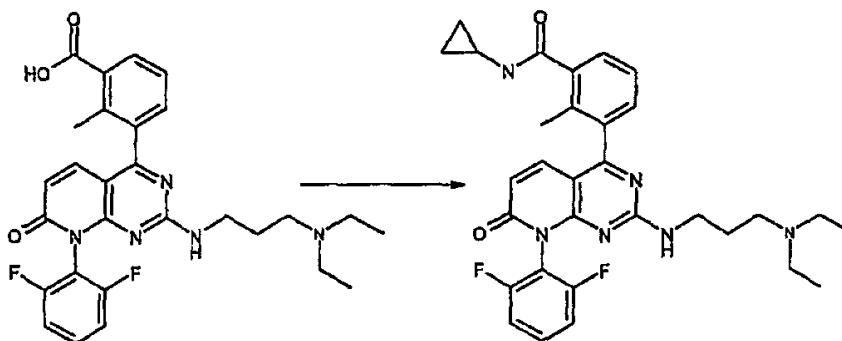


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) та ізобутиламін (10,0 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (12,6 мг, 44%). РХ-МС m/z 577 ($M+H$)⁺.

Приклад 155

N-Циклопропіл-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензамід

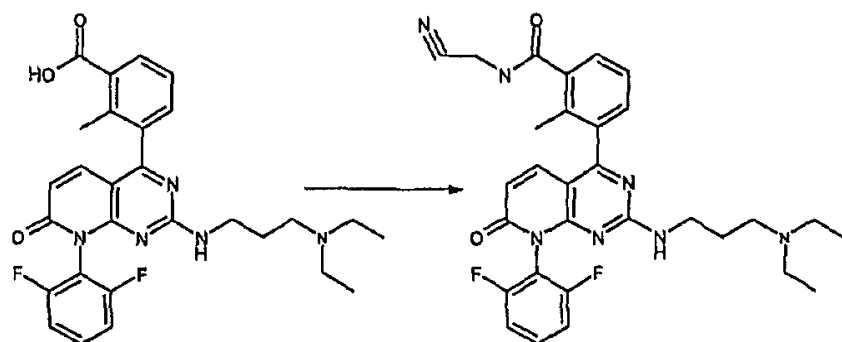


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і циклопропіламін (6,9 мкл, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (13,5 мг, 48%). РХ-МС m/z 561 ($M+H$)⁺.

Приклад 156

N-(Ціанометил)-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензамід



До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-2-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і аміноацетонітрил (9,3 мг, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з насту-

пною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9,1 мг, 33%). РХ-МС m/z 560 ($M+H$)⁺.

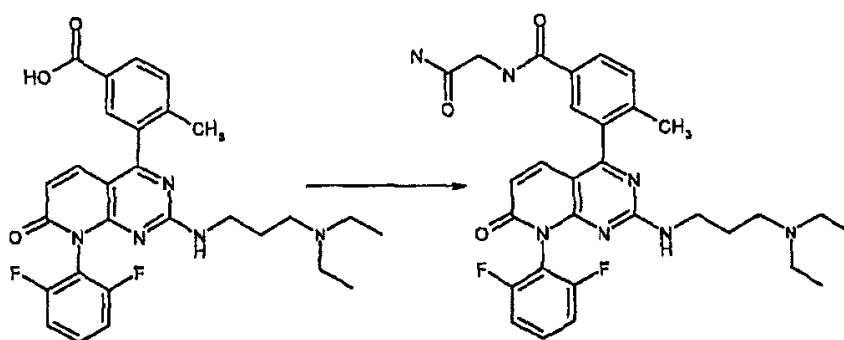
Приклад 157

N-(2-Аміно-2-оксоетил)-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

249

95444

250

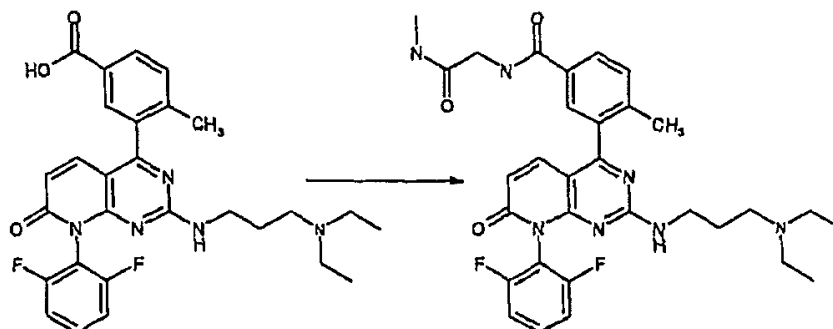


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і гліцинамід (11,1 мг, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною

нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 31%). РХ-МС m/z 578 ($M+H$)⁺.

Приклад 158

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]бензамід

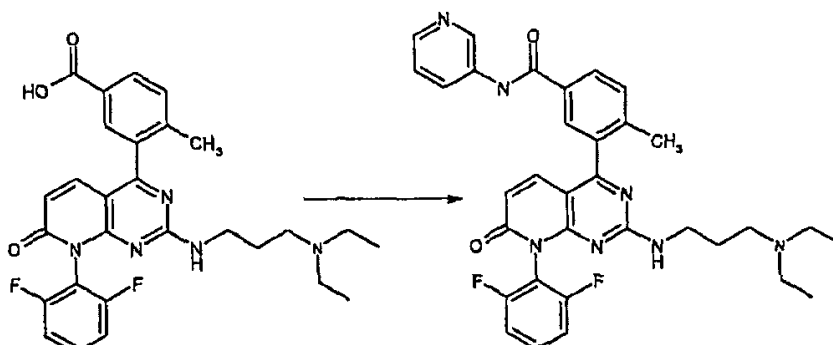


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (26 мг, 0,05 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (28 мг, 0,075 ммоль), триетиламін (21,1 мкл, 0,15 ммоль) і N¹-метилгліцинамід (12,5 мг, 0,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9 мг, 30%). РХ-МС m/z 592 ($M+H$)⁺.

Приклад 159

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-3-піридинілбензамід

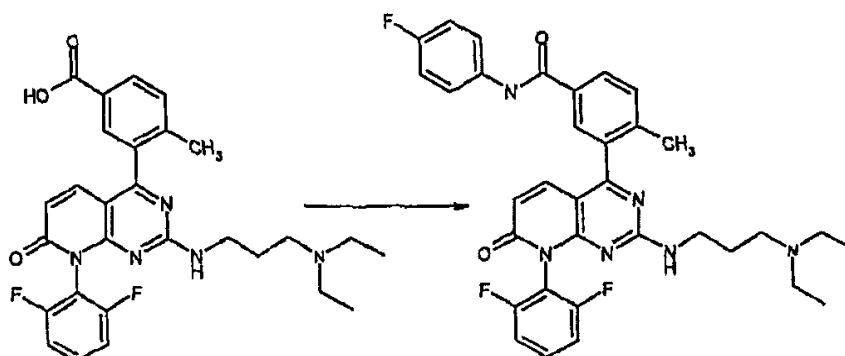


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,3 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27,3 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і 3-

амінопіридин (11,3 мг, 0,08 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (3,3 мг, 9%). РХ-МС m/z 598 ($M+H$)⁺.

Приклад 160
3-[2-([3-(Діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-

d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

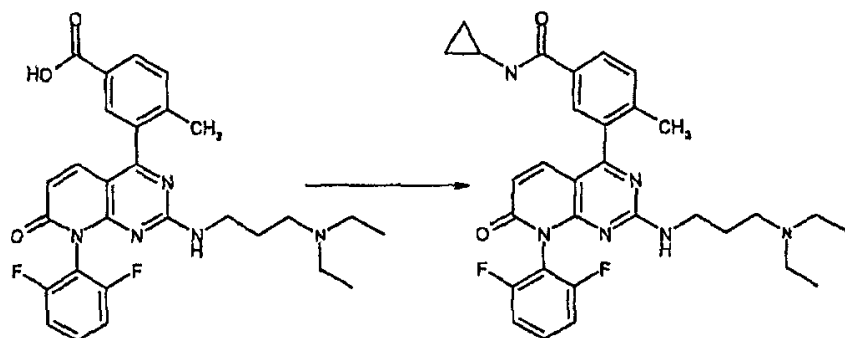


До сполуки 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,3 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27,3мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і 4-фторанілін (8,64 мкл, 0,08 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 27%). РХ-МС m/z 615 (M+H)⁺.

Приклад 161

N-Циклопропіл-3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

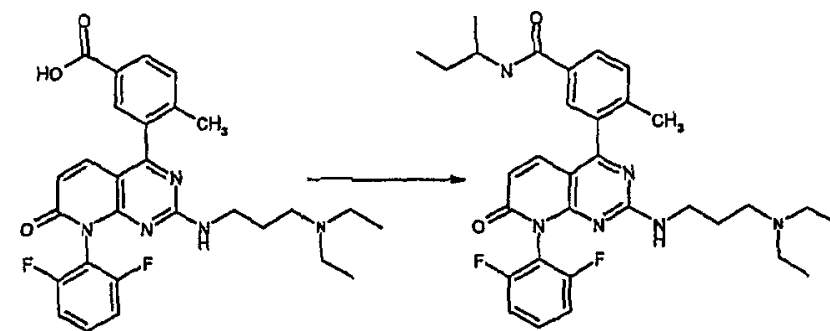


До сполуки 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,3 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27,3мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і циклопропіламін (6,24 мкл, 0,08 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 30%). РХ-МС m/z 562 (M+H)⁺.

Приклад 162

3-[2-([3-(Діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилпропіл)бензамід



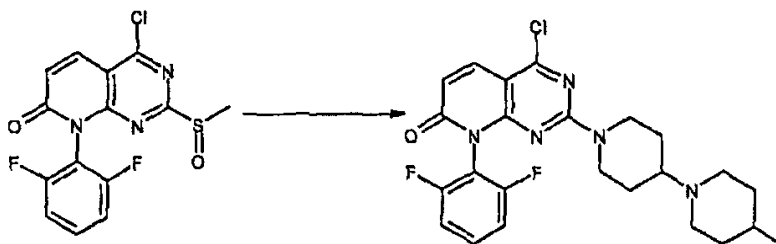
До сполуки 3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,3 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали HBTU (27,3 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і вторинний бутиламін (12,12 мкл, 0,08 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-

амін давало зазначену в заголовку сполуку (3,2 мг, 9%). РХ-МС m/z 577 (M+H)⁺.

Приклад 163

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

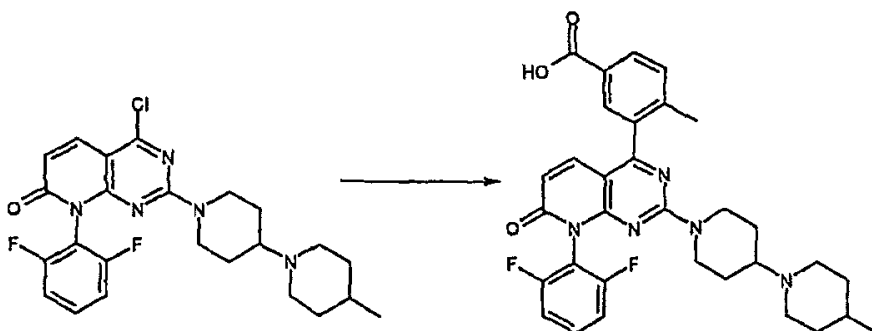
163a) 4-Хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он



До сполуки 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (1,39 г, 3,9 ммоль) у дихлорметані (80 мл) додавали 4-метил-1,4'-біпіперидин (0,75 г, 5,85 ммоль) і триетиламін (1,03 мл, 11,7 ммоль). Суміш перемішували при -20°C протягом ночі. Після фільтрування з наступним концентрування сиру ре-

човину очищували флеш-хроматографією з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,904 г, 51%). РХ-МС m/z 474 (M+H)⁺.

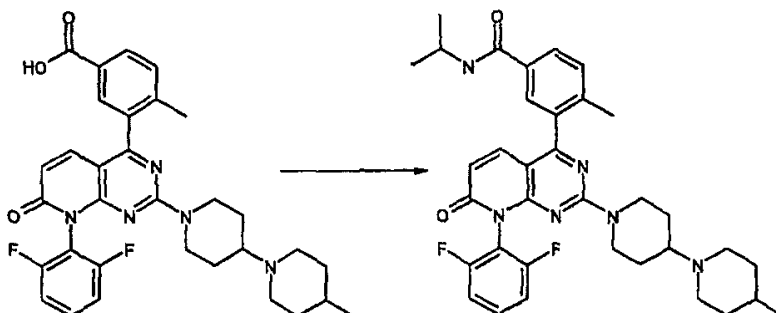
163b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойна кислота (GSK1080365A)



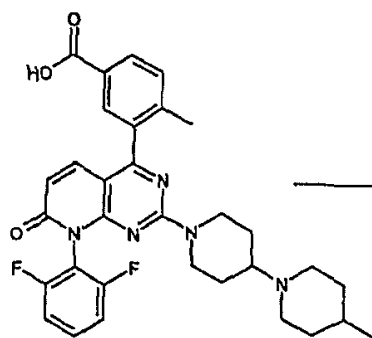
До сполуки 4-хлор-8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)піrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (47,5 мг, 0,1 ммоль) у діоксані (3 мл) і воді (1 мл) додавали 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту (38,4 мг, 0,15 ммоль), карбонат калію (83 мг, 0,6 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (4,6 мл, 0,005 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому реа-

кторі при 150°C протягом 15 хв. Суміш концентрували, потім додавали ДМСО (0,75 мл) і воду (0,25 мл). Розділення ВЕРХ давало зазначену в заголовку сполуку (39 мг, 68%). РХ-МС m/z 574 (M+H)⁺.

163c) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід



До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і ізопропіламін (7,03 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення

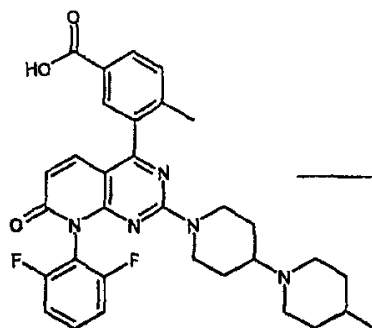


ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (16,4 мг, 48,5%). РХ-МС m/z 615 ($M+H$)⁺.

Приклад 164

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N,4-диметилбензамід

До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і метиламін (41,3 мкл, 0,0825 ммоль, 2М розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.



Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (7,2 мг, 22%). РХ-МС m/z 587 ($M+H$)⁺.

Приклад 165

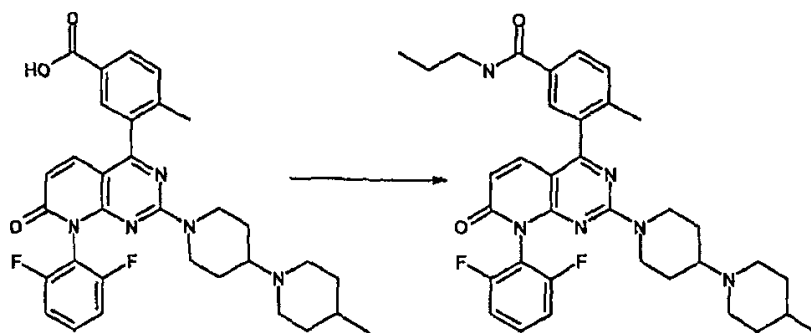
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N,N,4-триметилбензамід

До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і диметиламін (41,3 мкл, 0,0825 ммоль, 2М розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (11,5 мг, 35%). РХ-МС m/z 601 ($M+H$)⁺.

Приклад 166

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-пропілбензамід

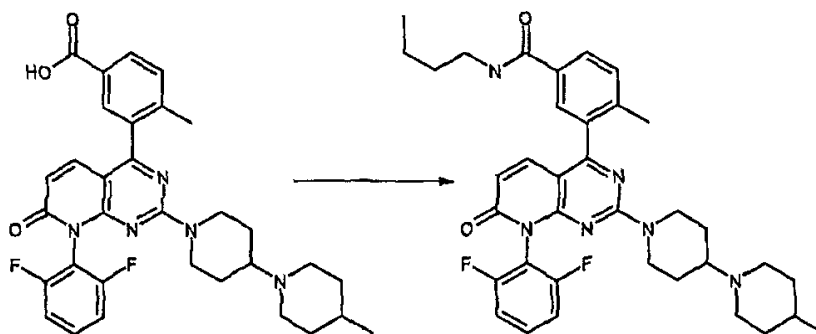


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і пропіламін (6,78 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією

на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (18,6 мг, 55%). РХ-МС m/z 615 ($M+H$)⁺.

Приклад 167

N-Бутил-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

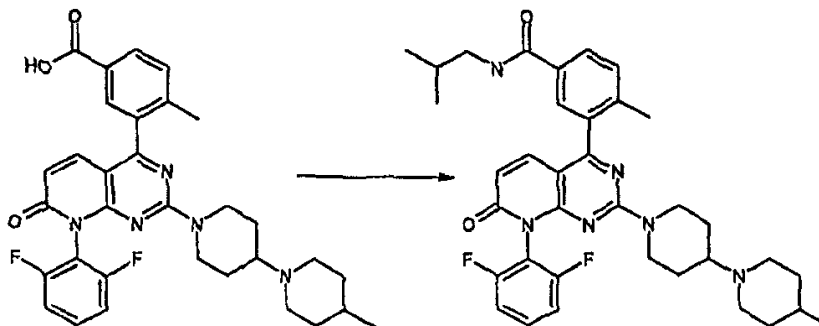


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і бутиламін (8,19 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією

на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (18,7 мг, 55%). РХ-МС m/z 629 ($M+H$)⁺.

Приклад 168

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-метилпропіл)бензамід

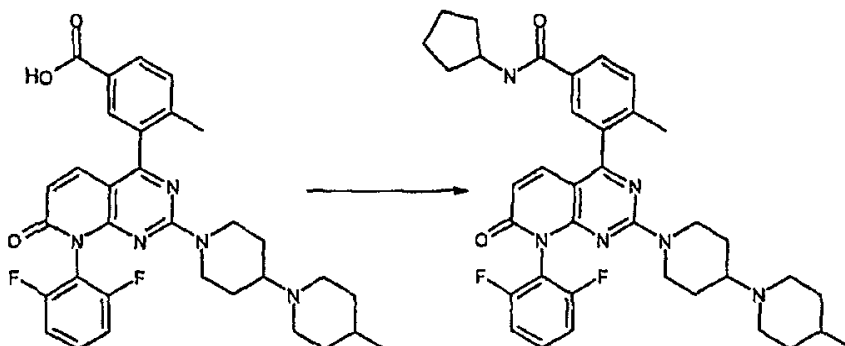


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетила-

мін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) та ізобутиламін (8,28 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначе-

ну в заголовку сполуку (18,4 мг, 53%). PX-МС m/z 629 (M+H)⁺.

Приклад 169



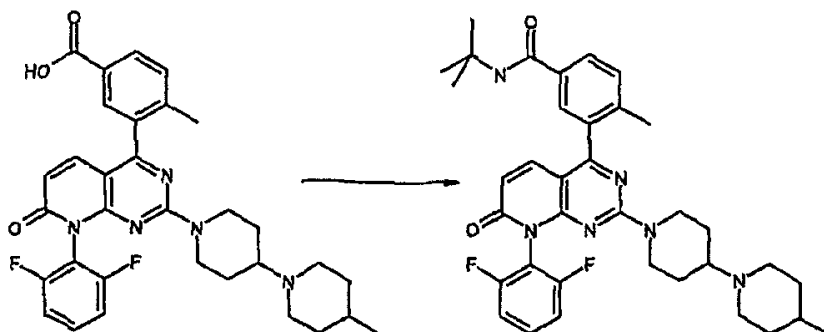
N-Циклопентил-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і циклопентанамін (8,15 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною

нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (16,9 мг, 48%). PX-МС m/z 641 (M+H)⁺.

Приклад 170

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(1,1-Диметилетил)-4-метилбензамід

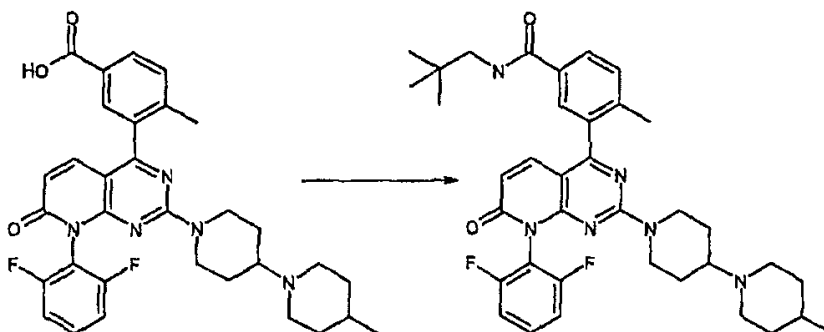


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і трет-бутиламін (8,71 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтра-

лізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (17,6 мг, 51%). PX-МС m/z 629 (M+H)⁺.

Приклад 171

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(2,2-диметилпропіл)-4-метилбензамід

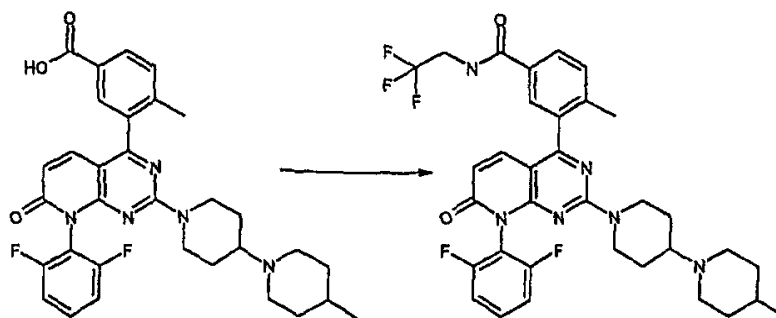


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 2,2-диметил-1-пропанамін (8,65 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (17,8 мг, 50%). РХ-МС m/z 643 ($M+H$)⁺.

Приклад 172

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

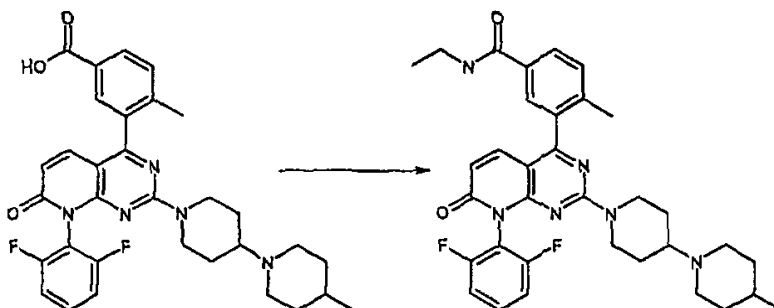


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 2,2,2-трифторетанамін (6,56 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (24,6 мг, 68%). РХ-МС m/z 655 ($M+H$)⁺.

Приклад 173

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-етил-4-метилбензамід

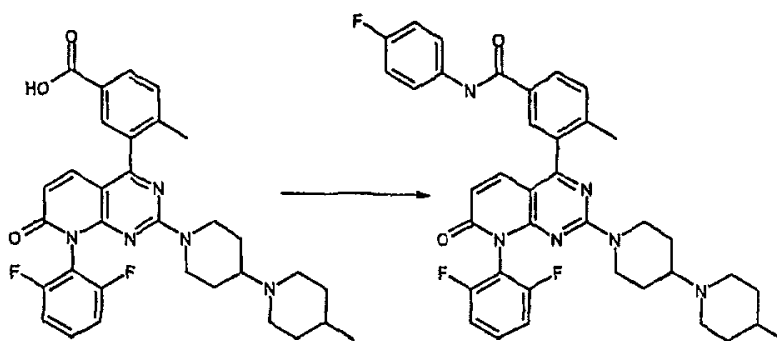


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і етиламін (41,3 мкл, 0,0825 ммоль, 2М розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступ-

ною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (26,2 мг, 78%). РХ-МС m/z 601 ($M+H$)⁺.

Приклад 174

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

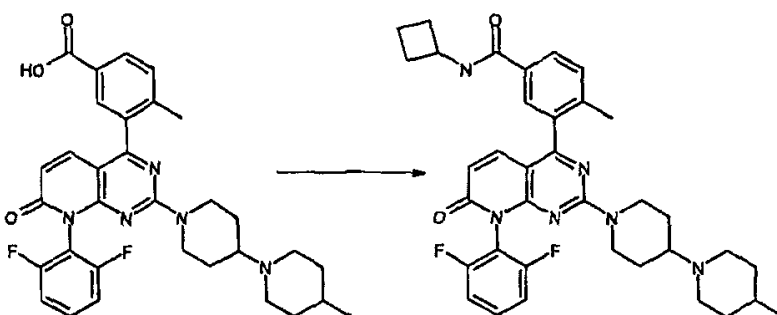


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 4-фторанілін (7,92 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтра-

лізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (26,4 мг, 72%). РХ-МС m/z 667 (M+H)⁺.

Приклад 175

N-Циклобутил-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід

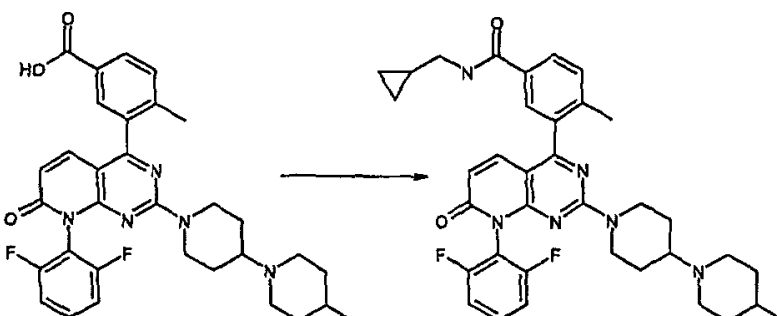


До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і циклобутанамін (7,04 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтра-

лізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (24,8 мг, 72%). РХ-МС m/z 627 (M+H)⁺.

Приклад 176

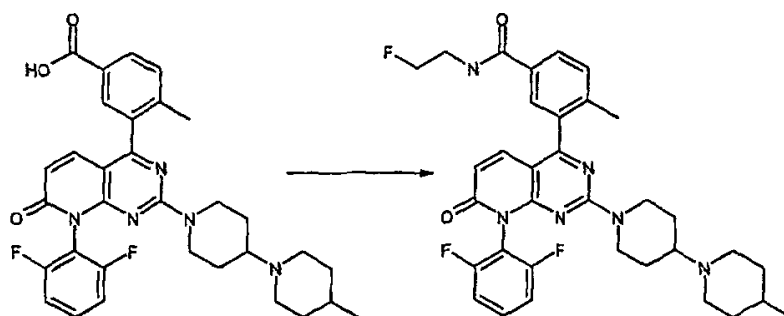
N-(Циклопропілметил)-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 1-

циклопропілметанамін (7,15 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (6,2 мг, 18%). РХ-МС m/z 627 (M+H)⁺.

Приклад 177



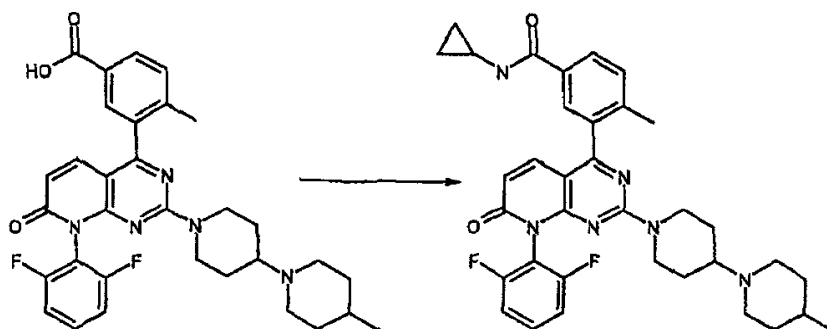
До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 2-фторетиламін гідрохлорид (8,09 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з

3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(2-фторетил)-4-метилбензамід

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (11,1 мг, 33%). РХ-МС m/z 619 ($M+H$)⁺.

Приклад 178

N-Циклопропіл-3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензамід



До сполуки 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(4-метил-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (31,6 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і циклопропіламін (5,71 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначе-

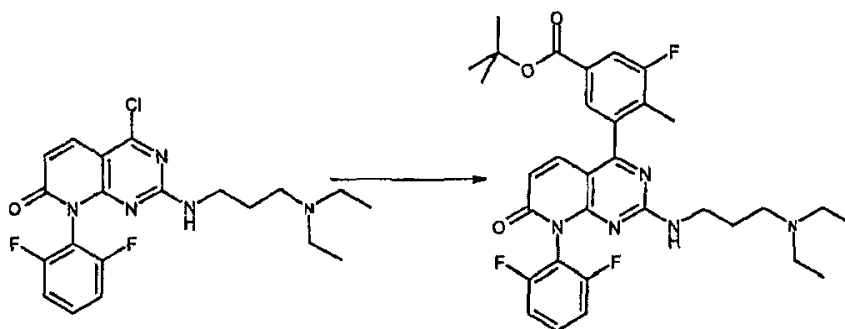
ну в заголовку сполуку (13,8 мг, 41%). РХ-МС m/z 613 ($M+H$)⁺.

Приклад 179

3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

179a)

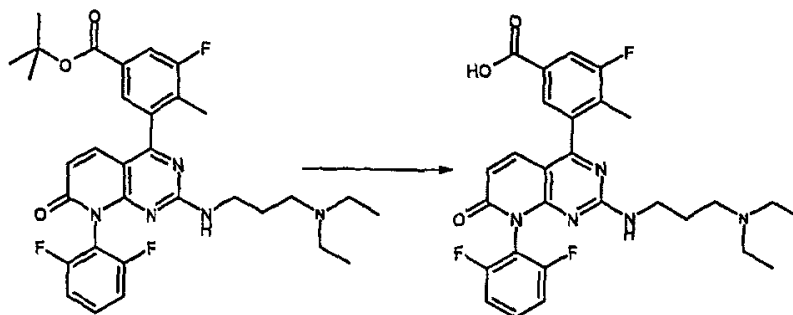
1,1-Диметилетил-3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензоаттрифторацетат



До сполуки 4-хлор-2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)піридо[2,3-d]піримідин-7(8H)-ону (600 мг, 1,422 ммоль) у діоксані (15 мл) і воді (5 мл) додавали 1,1-диметилетил 3-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат (542 мг, 2,132 ммоль), карбонат калію (590 мг, 4,26 ммоль) і тетра-кис(трифенілфосфін)паладій(0) (82 мг, 0,071

ммоль). Суміш нагрівали в мікровильовому реакторі при 150°C протягом 15 хв. Суміш фільтрували. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА давало сиру зазначену в заголовку сполуку.

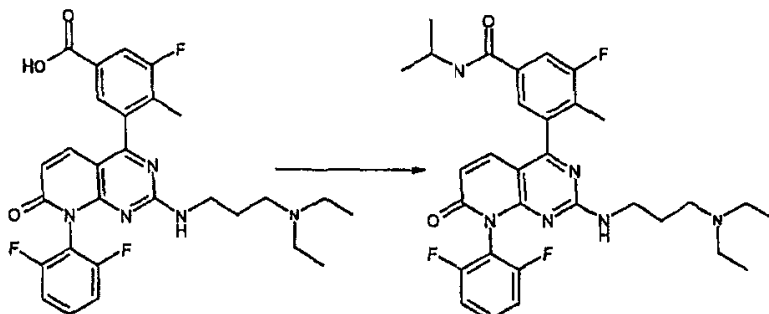
179b) 3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойна кислота трифторацетат



До сирової сполуки 1,1-диметилетил 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензоату трифторацетату в дихлорметані (1,5 мл, 23,3 ммоль) додавали ТФА (0,703 мл, 9,5 ммоль) і триетилсилан (0,281 мл, 1,82 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з

використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (301 мг, 40%, вихід із двох стадій). РХ-МС m/z 540 ($M+H$)⁺.

179c) 3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-(1-метилетил)бензамід

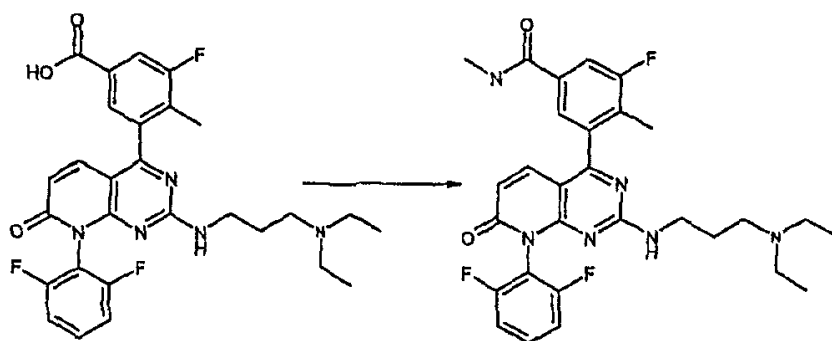


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти трифторацетату (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) та ізопропіламін (7,03мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з

з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (19,3 мг, 60%). РХ-МС m/z 581 ($M+H$)⁺.

Приклад 180

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-N,4-диметилбензамід

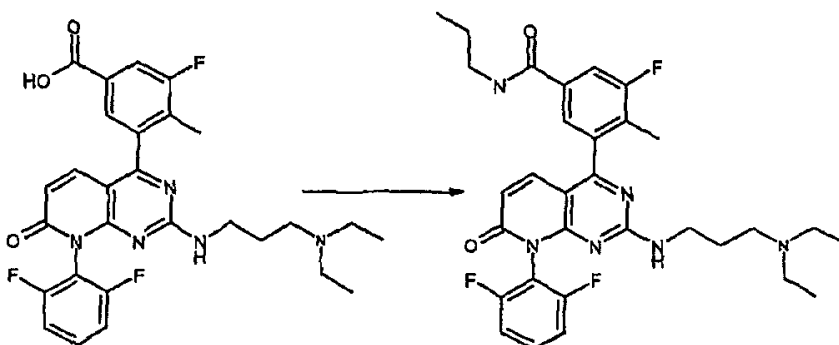


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і метиламін (41,5 мкл, 0,0825 ммоль, 2 г розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з викори-

станням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9,6 мг, 31,5%). РХ-МС m/z 553 ($M+H$)⁺.

Приклад 181

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-пропілбензамід

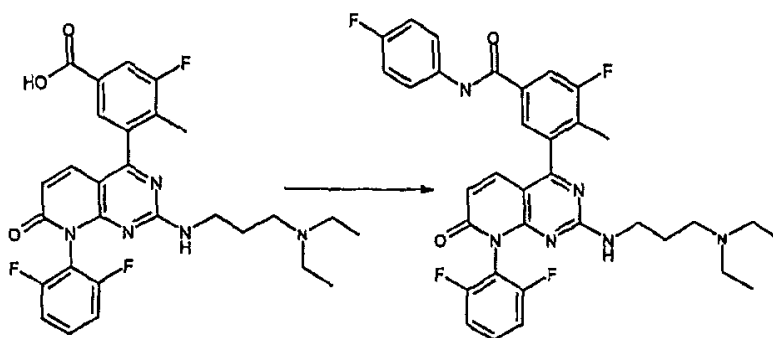


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і пропіламін (6,78 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з

наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (18,7 мг, 58%). РХ-МС m/z 581 ($M+H$)⁺.

Приклад 182

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-N-(4-фторфеніл)-4-метилбензамід

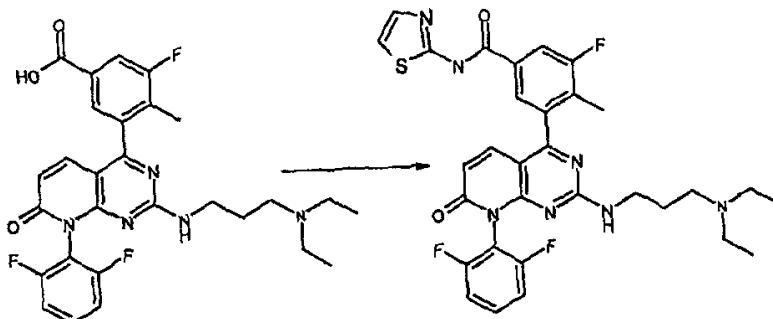


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг,

0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 4-фторанілін (7,92 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-

амін давало зазначену в заголовку сполуку (20,1 мг, 58%). РХ-МС m/z 633 (M+H)⁺.

Приклад 183



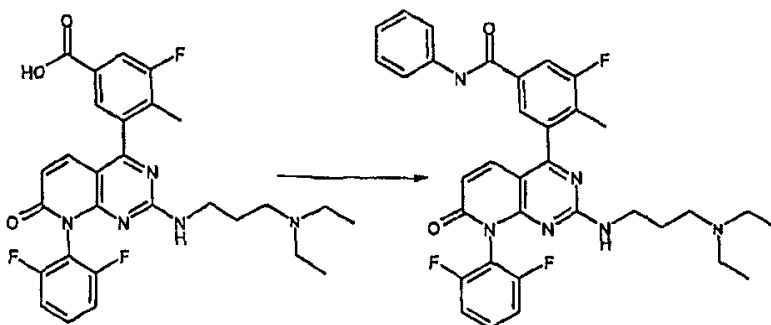
3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід

До сполуки 3-[2-((діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 2-амінотіазол (8,26 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА

з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (15,6 мг, 46%). РХ-МС m/z 622 (M+H)⁺.

Приклад 184

3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метил-N-фенілбензамід

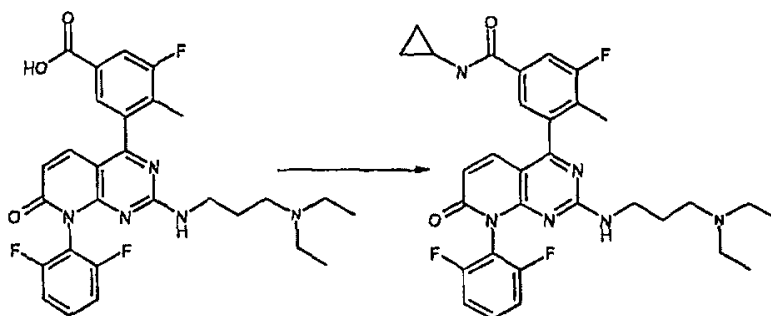


До сполуки 3-[2-((діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і анілін (7,51 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступ-

ною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (14,1 мг, 42%). РХ-МС m/z 615 (M+H)⁺.

Приклад 185

N-Циклопропіл-3-[2-((3-(діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензамід



До сполуки 3-[2-((діетиламіно)пропіл)аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055

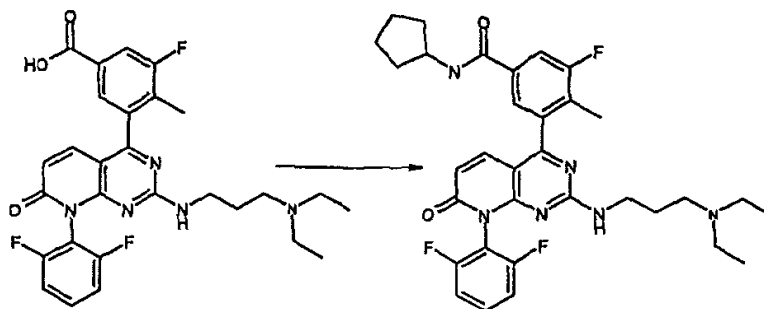
ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і N-циклопропілбензамід (7,51 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступ-

ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і циклопропіламін (5,71 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-

амін давало зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 60%). РХ-МС m/z 579 ($M+H$)⁺.

Приклад 186

N-Циклопентил-3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензамід

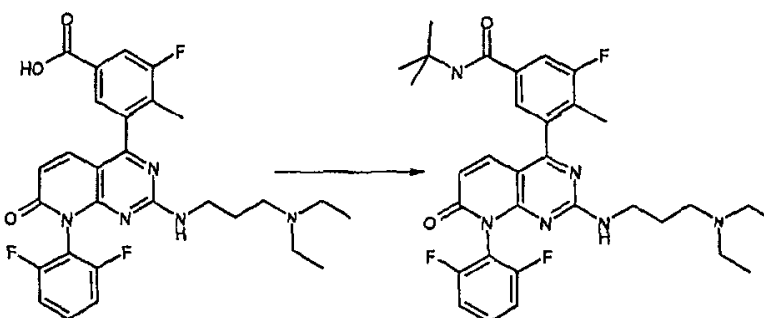


До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і циклопентанамін (8,15 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням

ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (18,2 мг, 56%). РХ-МС m/z 607 ($M+H$)⁺.

Приклад 187

3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(1,1-диметилетил)-5-фтор-4-метилбензамід



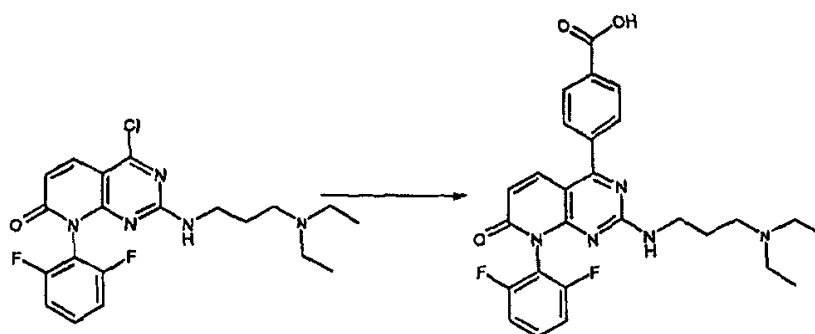
До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-5-фтор-4-метилбензойної кислоти (30 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і трет-бутиламін (8,71 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-

амін давало зазначену в заголовку сполуку (14,8 мг, 46%). РХ-МС m/z 595 ($M+H$)⁺.

Приклад 188

4-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-пропілбензамід

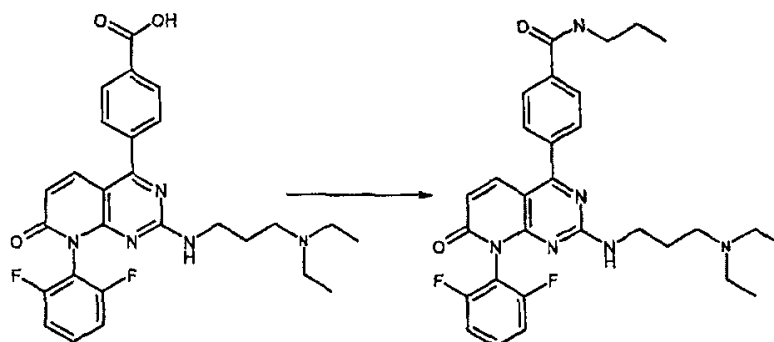
188a) 4-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойна кислота



До сполуки 4-хлор-2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (168,75 мг, 0,40 ммоль) у діоксані (12 мл) і воді (4 мл) додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту (148,85 мг, 0,60 моль), карбонат калію (208 мг, 1,20 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (23 мг, 0,020 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильово-

му реакторі при 150°C протягом 15 хв. Суміш фільтрували. Її змішували з ДМСО (0,75 мл) і водою (0,25 мл). Розділення ВЕРХ давало зазначену в заголовку сполуку (147 мг, 72%). РХ-МС m/z 508 ($M+H$)⁺.

188b) 4-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-пропілбензамід

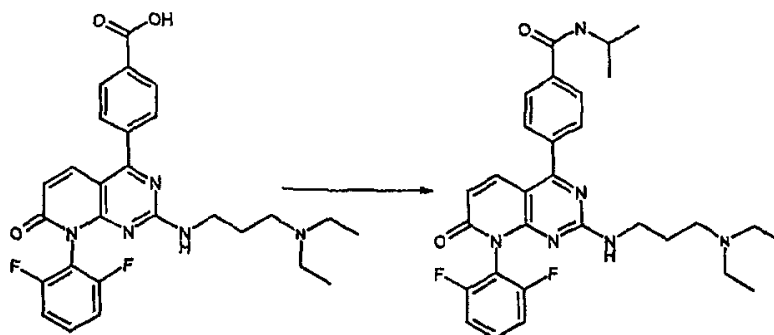


До сполуки 4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (28 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і пропіламін (6,78 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Розділення ВЕРХ із використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (16,1 мг, 53%). РХ-МС m/z 549 ($M+H$)⁺.

Приклад 189

4-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-(1-метилетил)бензамід

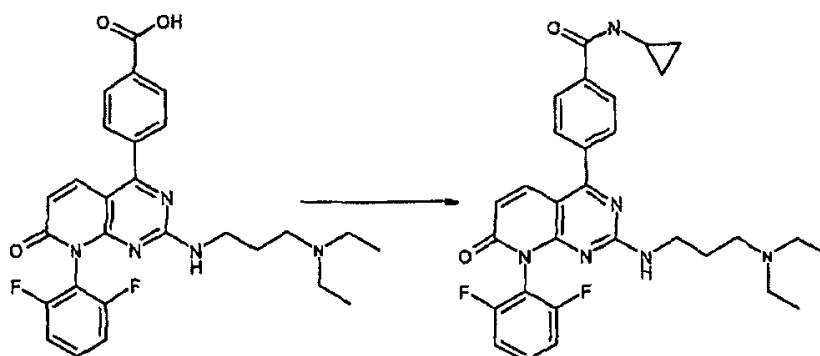


До сполуки 4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (28 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і ізо-

пропіламін (7,03 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (16,1 мг, 53%). РХ-МС m/z 549 ($M+H$)⁺.

Приклад 190
N-Циклопропіл-4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-

7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензамід

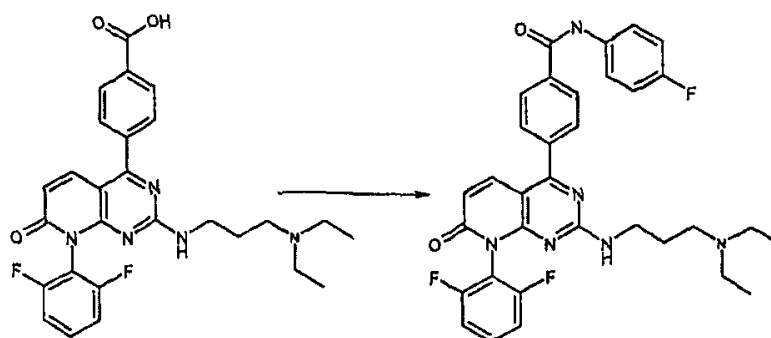


До сполуки 4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (28 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і циклопропіламін (5,71 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протя-

гом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (17,8 мг, 59%). РХ-МС m/z 547 ($M+H$)⁺.

Приклад 191

4-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(4-фторфеніл)бензамід

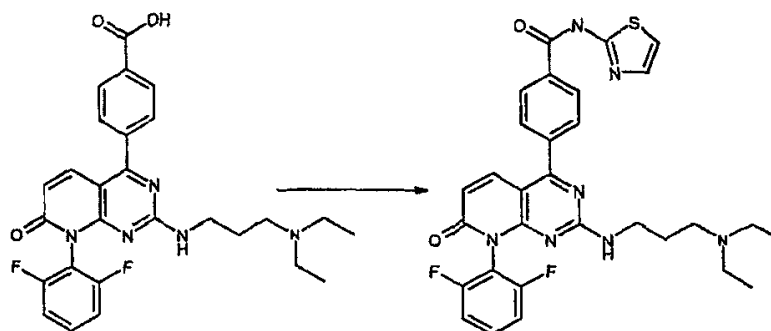


До сполуки 4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (28 мг, 0,055 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 4-фторанілін (7,92 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (15,8 мг, 48%). РХ-МС m/z 601 ($M+H$)⁺.

Приклад 192

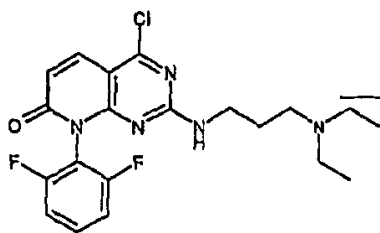
4-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-1,3-тіазол-2-ілбензамід



До сполуки 4-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-

7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (28 мг, 0,055 ммоль) у

ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (25 мг, 0,066 ммоль), триетиламін (15,5 мкл, 0,11 ммоль) і 2-амінотіазол (8,26 мкл, 0,0825 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (5,8 мг, 18%). РХ-МС m/z 590 ($M+H$)⁺.

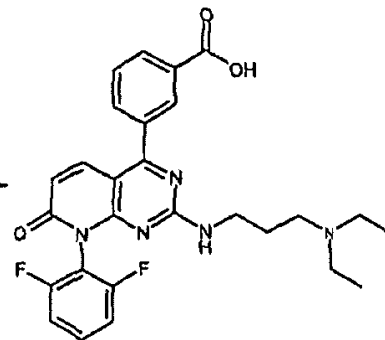


До сполуки 4-хлор-2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8H)-ону (210,5 мг, 0,50 ммоль) у діоксані (15 мл) і воді (5 мл) додавали 3(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту (125 мг, 0,75 моль), карбонат калію (210 мг, 1,20 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (29 мг, 0,025 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильово-

Приклад 193

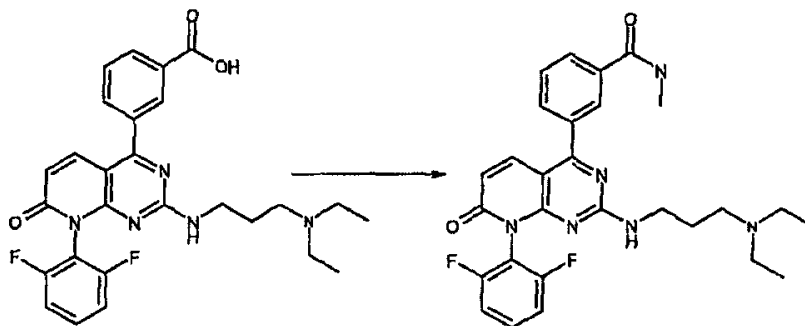
3-[2-([3-(Діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-метилбензамід

193a) 3-[2-([3-(Діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойна кислота (GSK1120344A)



му реакторі при 150°C протягом 15 хв. Суміш концентрували, змішували з ДМСО (0,75 мл) і водою (0,25 мл). Розділення ВЕРХ з використанням ТФА давало зазначену в заголовку сполуку (467 мг, 32%). РХ-МС m/z 508 ($M+H$)⁺.

193b) 3-[2-([3-(Діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-метилбензамід

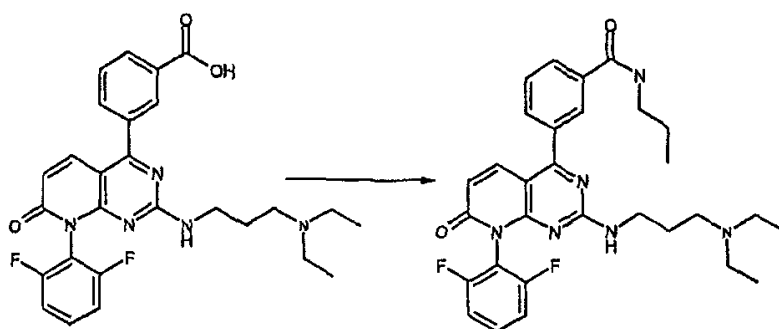


До сполуки 3-[2-([3-(діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і метиламін (45 мкл, 0,09 ммоль, 2М розчин у ТГФ). Суміш перемішували при кімнатній температурі протя-

гом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (9,6 мг, 31%). РХ-МС m/z 521 ($M+H$)⁺.

Приклад 194

3-[2-([3-(Діетиламіно)пропіл]аміно)-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-пропілбензамід

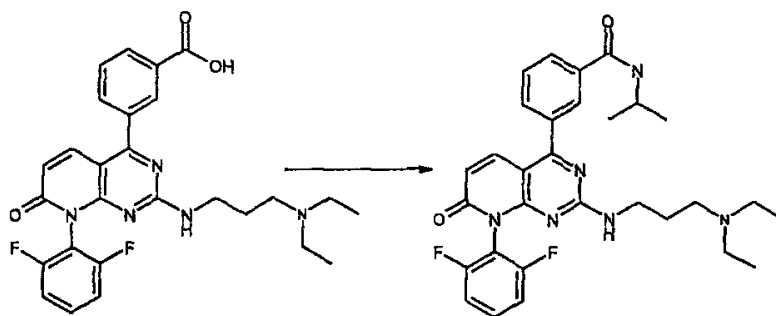


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і пропіламін (7,40 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення

ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (20,8 мг, 63%). РХ-МС m/z 549 ($M+H$)⁺.

Приклад 195

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-(1-метилетил)бензамід

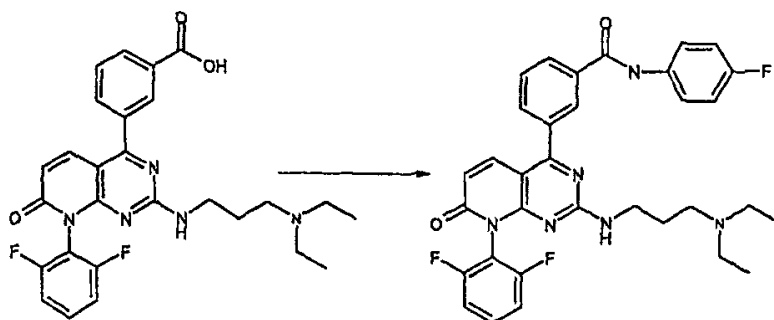


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) та ізопропіламін (7,67 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Роз-

ділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (20,5 мг, 62%). РХ-МС m/z 549 ($M+H$)⁺.

Приклад 196

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-(4-фторфеніл)бензамід

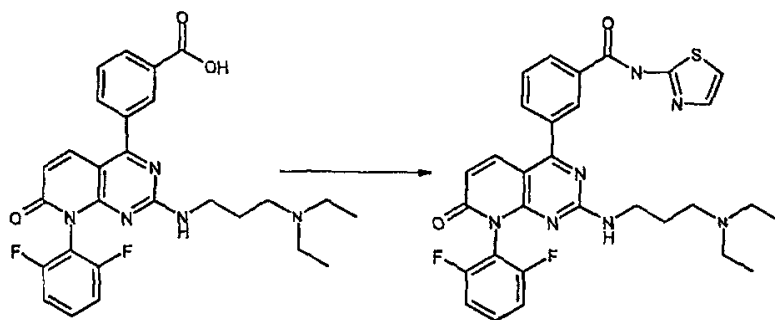


До сполуки 3-[2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і 4-фторанілін (8,64 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення

ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (20 мг, 55,5%). РХ-МС m/z 601 ($M+H$)⁺.

Приклад 197

3-[2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-*N*-1,3-тіазол-2-ілбензамід

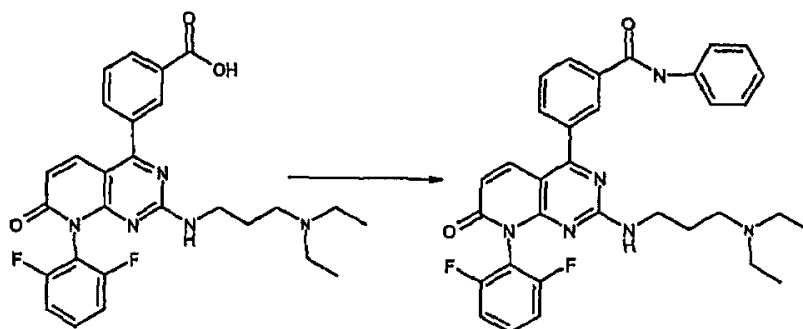


До сполуки 3-2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і 2-амінотіазол (9,01 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (20,5 мг, 58%). РХ-МС m/z 590 (M+H)⁺.

Приклад 198

3-2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-фенілбензамід

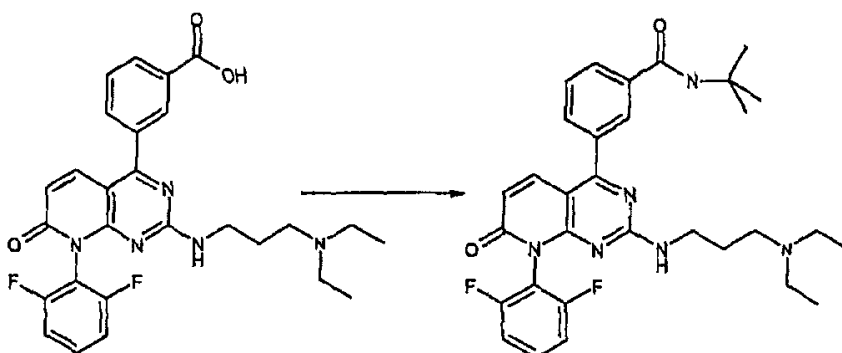


До сполуки 3-2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і анілін (8,21 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (17,2 мг, 49%). РХ-МС m/z 583 (M+H)⁺.

Приклад 199

3-2-[[3-(Діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-N-(1,1-диметилетил)бензамід



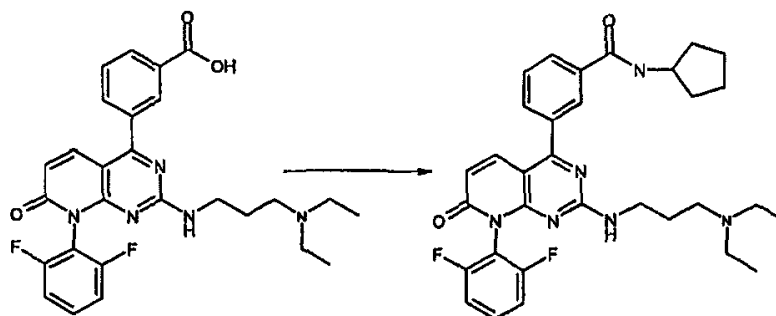
До сполуки 3-2-[[3-(діетиламіно)пропіл]аміно]-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і трет-бутиламін (9,54 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемі-

шували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (17,4 мг, 52%). РХ-МС m/z 563 (M+H)⁺.

Приклад 200

N-Циклопентил-3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-

7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензамід

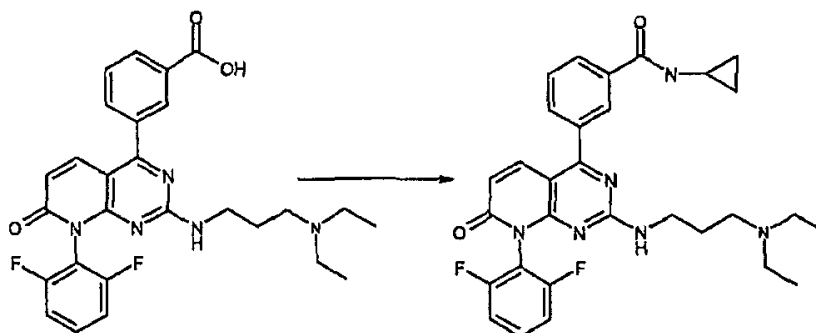


До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і цикlopentанамін (8,91 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною

нейтралізацією на картриджі SPE-амін давало зазначену в заголовку сполуку (6,0 мг, 17%). РХ-МС m/z 575 (M+H)⁺.

Приклад 201

N-Циклопропіл-3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензамід



До сполуки 3-[2-{{3-(діетиламіно)пропіл}аміно}-8-(2,6-дифторфеніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]бензойної кислоти (30 мг, 0,06 ммоль) у ДМФА (0,5 мл) додавали НВТУ (27 мг, 0,072 ммоль), триетиламін (16,9 мкл, 0,12 ммоль) і циклопропіламін (6,24 мкл, 0,09 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розділення ВЕРХ з використанням ТФА з наступною

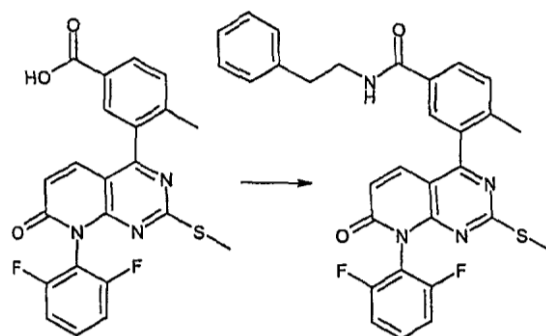
зазначену в заголовку сполуку (15 мг, 46,6%). РХ-МС m/z 547 (M+H)⁺.

Приклад 202

1,1-Диметилетил (2-{{8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-{{(2-фенілетил)аміно}карбоніл}феніл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл}аміно)етилметилкарбамат

202a)

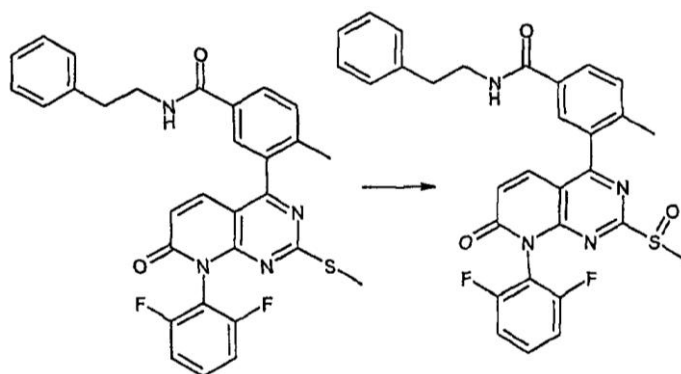
3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метилбензойної кислоти (220 мг, 0,50 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали (2-фенілетил)амін (69,1 мкл, 0,55 ммоль), EDC (105 мг, 0,55 ммоль), HOBT (6,8 мг, 0,05 ммоль) і Et₃N (281 мкл, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20

год. Потім її гасили H₂O, екстрагували DCM, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і піддавали флеш-хроматографії з одержанням 202 мг (74%) зазначеної в заголовку сполуки.

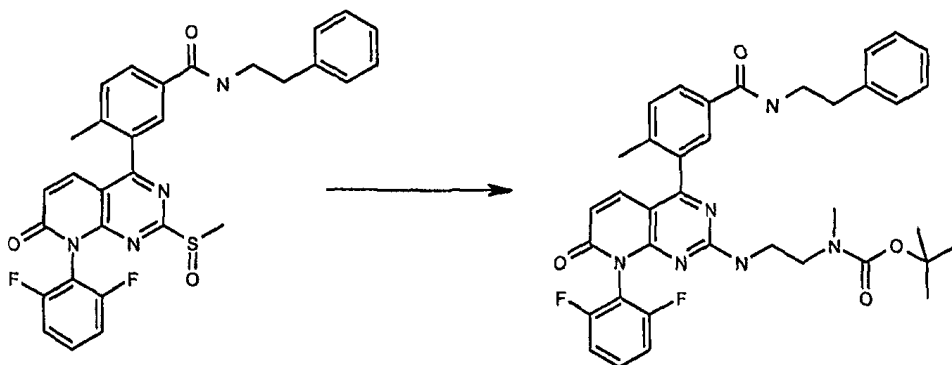
202b) 3-[8-(2,6-Дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-фенілетил)бензамід



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-фенілетил)бензаміду (200 мг, 0,369 ммоль) у дихлорметані (7 мл) додавали m-CPBA (86,1 мг, 0,553 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім реа-

кційну суміш піддавали флеш-хроматографії з одержанням 157 мг (76%) зазначеної в заголовку сполуки.

202с) 1,1-Диметилетил (2-[[8-(2,6-дифторфеніл)-4-(2-метил-5-[[2-фенілетил]аміно]карбоніл)феніл]-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іл]аміно)етил)метилкарбамат



До розчину 3-[8-(2,6-дифторфеніл)-2-(метилсульфініл)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-4-іл]-4-метил-N-(2-фенілетил)бензаміду (156 мг, 0,28 ммоль) у дихлорметані (11 мл) додавали 1,1-диметилетил(2-аміноетил)метилкарбамат (75 мкл, 0,42 ммоль) і триетиламін (78,7 мкл, 0,56 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год, потім піддавали флеш-хроматографії з одержанням 147 мг (79%) зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС m/z 669 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (MeOD) 1,30 (м, 9H), 2,31 (м, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,92 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 6,35 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,26 (м, 5H), 7,43 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,97 (м, 1H).

Способи лікування

Сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) та їхню фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи фізіологічно функціональну похідну можна використовувати у виробництві лікарського препарату для профілактичного й терапевтичного лікування будь-якого захворювання в людини чи іншого ссавця, що загострюється чи виникає в результаті надлишкової чи нерегульованої продукції клітинами ссавця, такими, але не обмежуючись цим, як моноцити і/чи макрофаги.

Для даних цілей сполуки формул (I) і (Ia), (II) і (IIa), (III) і (IIIa), (IV) і (IVa), (V) і (Va), (VIa-VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) і (B1) усі будуть далі стосуватися сполук формули (I), якщо не зазначено інакше.

Сполуки формули (I) мають здатність інгібувати цитокини прозапалення, як-от IL-1, IL-6, IL-8 і TNF, і, отже, придатні для лікування. IL-1, IL-6, IL-8 і TNF впливають на широкий ряд клітин і тканин, і дані цитокини, а також інші продуковані лейкоцитами цитокини є важливими і ключовими медіаторами запалення при різноманітних захворюваннях і станах. Інгібування даних цитокінів прозапалення має лікувальний вплив при купіруванні, придушенні й послабленні багатьох даних захворювань.

Отже, даний винахід відноситься до способу лікування опосередкованого цитокінами захворювання, що включає введення ефективної, що має негативний вплив на цитокини, кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки формули (I) мають здатність придушувати індуквані білки прозапалення, такі як COX-2, що також мають багато інших назв, такі як ендопероксид-синтаза-2 простагландинів (PGHS-2), і, отже, їх можна використовувати для лікування. Дані ліпідні медіатори прозапалення шляху за участю циклооксигенази (CO) продукуються індукваним ферментом COX-2. Отже, регуляція COX-2, відповідальна за вироблення даних продуктів, похідні арахідонової кислоти, як-от простагландини, що мають вплив на різні клітини і тканини, є важливими і ключовими медіаторами запалення при широкому ряді захворювань і станів. Сполуки формули (I) не впливають на експресію COX-1. Дане вибіркове придушення COX-2 може привести до послаблення чи зниження ульсерової активності, пов'язаної з придушенням COX-1, інгібуючи тим самим простагландини, важливі для цитопротективної дії. Таким чином, інгібування аних медіаторів прозапалення має лікувальну дію при купіруванні, придушенні й послабленні даних захворювань. Найбільше примітно, що дані медіатори запалення, зокрема простагландини, беруть участь у розвитку болючої реакції, наприклад, у сенсibiliзації болючих рецепторів, чи набряку. Отже, даний аспект регуляції болю включає лікування нейром'язового болю, головного болю, болів при злоякісних захворюваннях і болю при артриті. Сполуки формули (I) чи їхні фармацевтично прийнятні солі придатні для профілактики чи лікування людини чи іншого ссавця за допомогою придушення синтезу ферменту COX-2.

Отже, даний винахід відноситься до способу придушення синтезу COX-2, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід також відноситься до способу профілактичного лікування людини чи іншого ссавця придушенням синтезу ферменту COX-2.

Зокрема, сполуки формули (I) чи їхні фармацевтично прийнятні солі придатні для профілактики чи лікування захворювання в людини чи іншого ссавця, що розвивається чи виникає в результаті надлишкової чи нерегульованої продукції IL-1, IL-6, IL-8 і TNF клітинами ссавця, такими, але не обмежуючись цим, як моноцити і/чи макрофаги.

Отже, в іншому аспекті даний винахід відноситься до способу придушення продукції IL-1 у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі.

Існує багато захворювань, у розвитку чи виникненні яких бере участь надлишкова чи нерегульована продукція IL-1. Такі включають ревматоїдний артрит, остеоартрит, менінгіт, інсульт у результаті ішемії і крововиливу, нейротравму/закриту травму голови, інсульт, ендотоксемію і/чи синдром токсичного шоку, інші гострі й хронічні запальні захворювання, такі як запальна реакція, викликана ендотоксином, чи запальне захворювання кишечника, туберкульоз, атеросклероз, дегенерацію м'язів, розсіяний склероз, кахексію, резобіцію кісток, псоріатичний артрит, синдром Рейтера, подагру, травматичний артрит, артрит при коревій краснусі і гострий синовит. Нещодавно встановлені факти дозволяють зв'язати активність IL-1 з діабетом, патологією β-клітин підшлункової залози і хворобою Альцгеймера.

Застосування інгібітору CSAID для лікування опосередкованих CSBP захворювань може включати, але не обмежується цим, лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера (згадувалася вище), хвороби Паркінсона і розсіяного склерозу тощо.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до способу придушення продукції TNF у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі.

Надлишкова чи нерегульована продукція TNF може брати участь у опосередкуванні чи розвитку ряду захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, ревматоїдний спонділіт, остеоартрит, подагричний артрит та інші типи артритів, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, сепсис, викликаний грам-негативними бактеріями, синдром токсичного шоку, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, хронічне запальне захворювання легень і хронічне обструктивне захворювання легень, силікоз, саркоїдоз легень, резорбтивні захворювання кісток, такі як остеопороз, реперфузійне ушкодження серця, мозку і нирок, синдром трансплантат проти хазяїна, відторгнення алотрансплантатів, лихоманку й міалгію в результаті інфекції, як-от грип, інфекції мозку, включаючи енцефаломієліт (у тому числі, форми, індуквані ВІЛ), церебральну малярію, менінгіт, інсульт у результаті ішемії і крововиливу, кахексію, вторинну стосовно інфекції і злоякісного захворювання, кахексію, вторинну стосовно синдрому придбаного імунodefіциту (СНІД), СНІД, ARC (комплекс, зв'язаний зі СНІДом), утворення келоїдів, утворення рубців тканини, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт і пірез.

Сполуки формули (I) є також придатними для лікування вірусних інфекцій, коли такі віруси є чутливими до позитивної регуляції під дією TNF

чи продукують TNF в умовах *in vivo*. Вірусними захворюваннями, що передбачаються, для лікування є інфекції, збудники яких продукують TNF у результаті інфікування чи які чутливі до придушення, наприклад, зі зниженням реплікації прямо чи опосередковано під дією інгібуючих продукцію TNF сполук формули (I). Такі віруси включають, але не обмежуються цим, ВІЛ-1, ВІЛ-2, ВІЛ-3, цитомегаловірус (CMV), вірус грипу, аденовірус і герпес віруси, такі, але не обмежуючись цим, як вірус оперізувального лишая, і простий герпес вірус. Отже, в додатковому аспекті винахід відноситься до способу лікування ссавця, ураженого вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), що включає введення такому ссавцю ефективної, придушуючої продукцію TNF кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі.

Також відомо, що обое IL-6 і IL-8 продукуються під час інфекцій, викликаних риновірусом (HRV), і роблять свій внесок у патогенез звичайної застуди і загострюють перебіг астми, асоційованої з HRV (Turner et al. (1998), Clin. Infect. Dis., Vol. 26, p. 240; Teren et al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 155, p. 1362; Grunberg et al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 156, p. 609; Zhu et al., J. Clin. Invest. (1996), 97:421). Також було показано, що в умовах *in vitro* інфікування епітеліальних клітин дихальних шляхів ВІЛ приводить до продукції IL-6 і IL-8 (Subauste et al., J. Clin. Invest. 1995, 96: 549). Епітеліальні клітини є первинним місцем інфікування ВІЛ. Отже, іншим аспектом даного винаходу є спосіб лікування з придушенням запалення, асоційованого з інфекцією, викликаною риновірусом, без необхідності в прямій дії на сам вірус.

Сполуки формули (I) також можна використовувати у ветеринарії для лікування ссавців, що потребують інгібування продукції TNF. Опосередковані TNF захворювання для лікування, терапевтичного чи профілактичного, у тварин включають захворювання, згадані вище, і зокрема вірусні інфекції. Приклади таких вірусних захворювань включають, але не обмежуються цим, інфекції, викликані лентівірусами, як-от вірусна інфекційна анемія коней, вірусний артрит у собак, інфекції, викликані вісн вірусом чи маєді вірусом, чи ретровірусні інфекції, такі як, але не обмежені цим, викликані вірусом імунodefіциту кішок (FIV), вірусом імунodefіциту великої рогатої худоби чи вірусом імунodefіциту в собак та інші ретровірусні інфекції.

Сполуки формули (I) також можна використовувати місцево при лікуванні чи профілактиці зовнішніх захворювань, опосередкованих чи що загострюються при надлишковій продукції цитокінів, відповідно, таких як IL-1 чи TNF, наприклад, запалених суглобів, екземи, псоріазу та інших запальних станів шкіри, як-от сонячний опік; запальних захворювань очей, включаючи кон'юнктивіт; піреш, біль та інших захворювань, зв'язаних із запаленням. У розвитку періодонтальних захворювань також бере участь продукція цитокінів, місцево чи системно. Отже, застосування сполук формули (I) для лікування запалення, зв'язаного з продукцією цитокінів при захворюваннях рото-

вої порожнини, як-от гінгівіт і періодонтит, є ще одним аспектом даного винаходу.

Також було показано, що сполуки формули (I) придушують продукцію IL-8 (інтерлейкіну-8, NAP). Отже, у додатковому аспекті даний винахід відноситься до способу придушення продукції IL-8 у ссавця, що цього потребує, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі.

Існує багато захворювань, у загостренні чи виникненні яких бере участь надлишкова чи нерегульована продукція IL-8. Для даних захворювань характерна масивна інфільтрація нейтрофілів, це - такі захворювання як псоріаз, запальне захворювання кишечника, реперфузійне ушкодження серця, мозку і нирок, респіраторний дистрес синдром у дорослих, тромбоз і гломерулонефрит. Усі ці захворювання асоційовані з підвищеною продукцією IL-8, що відповідальний за хемотаксис нейтрофілів у місце інфекції. На противагу іншим цитокінам запалення (IL-1, TNF і IL-6) IL-8 має унікальну властивість, що полягає в його сприянні хемотаксису й активації нейтрофілів. Отже, придушення продукції IL-8 буде приводити до безпосереднього зниження інфільтрації нейтрофілів.

Сполуки формули (I) уводять у кількості, достатній для придушення продукції цитокінів, зокрема, IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF, так що вона зменшується до нормальних чи в деяких випадках до субнормальних рівнів, для послаблення чи профілактики в такий спосіб захворювання. Аномальні рівні IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF у контексті даного винаходу означають: (i) концентрації вільних (не зв'язаних із клітинами) IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF вищі за чи рівні 1 пкг на мл; (ii) IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF, асоційовані з будь-якими клітинами чи (iii) присутність мРНК IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF вище фонового рівня в клітинах чи тканинах, у яких відповідно прокуються IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF.

Відкриття того, що сполуки формули (I) є інгібіторами цитокінів, зокрема, IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF, засновано на дії сполук формули (I) у відношенні продукції IL-1, IL-8, чи TNF у тестах в умовах *in vitro*, що тут описані.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «придушення продукції IL-1 (IL-6, IL-8 чи TNF)» стосується:

а) зниження надлишкових рівнів цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF) в умовах *in vivo* у людини до нормальних чи субнормальних рівнів придушенням вивільнення цитокінів усіма клітинами, включаючи, але не обмежуючись, моноцитами чи макрофагами;

б) негативної регуляції на геномному рівні надлишкових рівнів цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF) в умовах *in vivo* у людини до нормальних чи субнормальних рівнів;

с) негативної регуляції за допомогою придушення прямого синтезу цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF) у вигляді посттрансляційної події; чи

д) негативної регуляції на рівні трасляції надлишкових рівнів цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8 чи TNF)

в умовах *in vivo* у людини до нормальних чи субнормальних рівнів.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «опосередковане TNF захворювання чи хворобливий стан» стосується будь-якого чи всіх захворювань, при яких TNF відіграє роль, або у відношенні продукції самого TNF, або впливу TNF на вивільнення іншого монокіну, такого, але не обмежуючись цим, як IL-1, IL-6 чи IL-8. Захворювання, при якому, наприклад, IL-1 є основним компонентом, і його продукція чи дія підсилюється, чи він секретується у відповідь на TNF, отже, буде розглядатися як захворювання, опосередковане TNF.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін «цитокін» стосується будь-якого секретованого поліпептиду, що впливає на функцію клітин і є молекулою, що модулює взаємодії між клітинами при імунній, запальній і гематопоетичній відповідній реакції. Цитокін включає, але не обмежується цим, монокіни і лімфокіни, незалежно від того, які клітини їх продукують. Наприклад, звичайно монокіном називають такий, що продукується чи секретується моноклеарною клітиною, як-от макрофаг і/чи моноцит. Однак багато інших клітин також продукують монокіни, як-от природні клітини-кілери, фібробласти, базофіли, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, астроцити мозку, стромальні клітини кісткового мозку, епідермальні кератиноцити і В-лімфоцити. Як правило, до лімфокінів належать такі, що продукуються лімфоцитами. Приклади цитокінів включають, але не обмежуються цим, інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8), фактор-альфа некрозу пухлин (TNF- α) і фактор-бета некрозу пухлин (TNF- β).

У тому сенсі, у якому він тут використовується, термін «інтерферуюча цитокін кількість» чи «придушуюча цитокін кількість» стосується ефективної кількості сполуки формули (I), що буде приводити до зниження в умовах *in vivo* рівнів цитокіну до нормального чи субнормального рівня при введенні пацієнту для профілактики чи лікування захворювання, у загостренні чи виникненні якого бере участь надлишкова чи нерегульована продукція цитокінів.

У тому сенсі, в якому він тут використовується, термін цитокін, у виразі «придушення цитокіну для застосування в лікуванні ВІЛ-інфікованої людини», представляє цитокін, що бере участь у (а) ініціації і/чи підтримці активації Т-клітин і/чи експресії опосередкованого активованими Т-клітинами гену ВІЛ, і/чи (б) у будь-якій проблемі, асоційованій з опосередкованим цитокіном захворюванням, таким як кахексія чи дегенерація м'язів.

Оскільки TNF- β (також відомий як лімфотоксин) має високу структурну гомологію з TNF- α (також відомим як кахектином) і оскільки обоє індують аналогічні біологічні відповідні реакції і зв'язуються з тим самим клітинним рецептором, обоє TNF- β і TNF- α інгібуються під дією сполук за даним винаходом й у такий спосіб відносяться тут у цілому до «TNF», якщо конкретно не зазначено інакше.

Декількома лабораторіями незалежно одне від одного був ідентифікований член сімейства кіназ MAP, альтернативно названий CSBP, p38 чи RK. Спостерігали активацію даної нової протеїнкінази за допомогою подвійного фосфорилювання в різних клітинних системах при стимуляції широким рядом стимуляторів, таких як фізико-хімічний стрес і обробка ліполісахаридом чи цитокінами прозапалення, такими як інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлин. Було встановлено, що інгібітори біосинтезу цитокінів за даним винаходом, тобто сполуки формули (I), являють собою сильні й вибіркові інгібітори активності кінази CSBP/p38/RK. Було виявлено, що деякі зі сполук формули (I) виявляють оборотне залежне від часу інгібування кінази p38 за рахунок повільної кінетики зв'язування і/чи повільної кінетики дисоціації, що приводить до підвищеного значення удаваної IC₅₀, коли сполука попередньо інкубували з ферментом чи клітинами. Така здатність до повільного міцного зв'язування може робити свій внесок у підвищену ефективність даних сполук в умовах *in vitro* та *in vivo*.

Дані інгібітори можуть допомогти у встановленні шляхів передачі сигналів при запальних реакціях. Зокрема, вперше даний шлях передачі сигналів можна віднести за рахунок дії ліполісахариду при продукції цитокінів у макрофагах. На додаток до лікування вже згаданих захворювань також можна включити лікування інсульту, нейротравми, реперфузійного ушкодження серця і нирок, застійної серцевої недостатності, операцію з приводу коронарного шунтування (CABG), хронічної ниркової недостатності, ангіогенезу і зв'язаних процесів, як-от злоякісна пухлина, тромбоз, гломерулонефрит, діабет і патологію β -клітин підшлункової залози, розсіяного склерозу, екземи, псоріазу, сонячного опіку і кон'юнктивіту.

Інгібітори CSBP потім тестували на ряді тваринних моделей у відношенні протизапальної активності. Були вибрані моделі, що є відносно нечутливими до інгібіторів циклооксигенази для виявлення унікальної активності придушуючих цитокіни сполук. Найбільш примітною є їхня активність на моделі індукованого колагеном артриту у придушення продукції TNF на моделі ендотоксичного шоку. В останньому дослідженні зниження концентрації TNF у плазмі крові корелювало з виживаністю й попередженням смертності в результаті ендотоксичного шоку. Також дуже важливою є ефективність сполук у придушенні резорбції кісткової тканини в культуральній системі довгих кісток щурячих ембріонів в умовах *in vitro*. Griswold et al., (1988), *Arthritis Rheum.* 31:1406-1412; Badger et al. (1989) *Circ. Shock* 27:51-61; Votta et al. (1994). *Bone* 15, 533-538; Lee et al. (1993). *B. Ann. N. Y. Acad. Sci.* 696, 149-170.

Хронічними захворюваннями, при яких є присутнім неадекватний ангіогенний компонент, є різні реваскуляризації очей, такі як діабетична ретинопатія і дегенерація жовтої плями. Іншими хронічними захворюваннями, для яких характерна надлишкова чи підвищена проліферація судинної мережі, є пухлини і метастази, атеросклероз і деякі типи артриту. Отже, інгібітори CSBP

кінази будуть мати застосовність у блокуванні ангіогенного компоненту даних захворювань.

Термін «надлишкова чи підвищена проліферація невідповідного ангіогенезу судинної мережі», в тому сенсі, в якому тут використовується даний термін, включає, але не обмежується цим, захворювання, для яких характерні гемангіоми й очні захворювання.

Термін «невідповідний ангіогенез», у тому сенсі, в якому він тут використовується, включає, але не обмежується цим, захворювання, для яких характерна везикулярна проліферація, що супроводжується проліферацією тканин, тому що це має місце при злоякісних пухлинах, метастазування, артриті й атеросклерозі.

Отже, даний винахід відноситься до способу лікування опосередкованого кіназою CSBP захворювання у ссавця, що цього поєднує, переважно в людини, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі.

Для застосування сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі в терапії, як правило, її варто включити до складу фармацевтичної композиції відповідно до звичайної фармацевтичної практики. Отже, даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить ефективну нетоксичну кількість сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій чи розріджувач.

Сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятні солі й фармацевтичні композиції, що їх включають, можна відповідно вводити будь-яким шляхом, звичайно використовуваним для введення лікарських препаратів, наприклад, перорально, місцево, парентерально чи інгаляційно. Сполуки формули (I) можна вводити у звичайних лікарських формах, приготовлених об'єднанням сполуки формули (I) зі звичайними фармацевтичними носіями з використанням звичайних методів. Сполуки формули (I) також можна вводити у звичайних дозах у комбінації з відомою другою терапевтично активною сполукою. Дані способи включають змішування, гранулювання й пресування чи розчинення інгредієнтів, що відповідає одержанню бажаного препарату. Очевидно, зрозуміло, що форма і характер фармацевтично прийнятної носія чи розріджувача визначаються кількістю активного інгредієнта, з яким вони поєднуються, шляхом введення та іншими відомими змінними факторами. Носій(і) має(ють) бути «прийнятним» у тому сенсі, що він має бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не завадати шкоди реципієнту.

Використовуваний фармацевтичний носій може бути, наприклад, твердим чи рідким. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, аравійська камедь, стеарат магнію, стеаринова кислота тощо. Прикладами рідких носіїв є сироп, кокосова олія, маслинова олія, вода тощо. Аналогічно носій чи розріджувач може включати речовину, що сповільнює всмоктування, відому в даній галузі, як-от

гліцерилмоностеарат чи гліцерилдистеарат, одну чи в поєднанні з воском.

Можна використовувати найрізноманітніші фармацевтичні форми. Так, якщо застосовується твердий носій, то препарат можна таблетувати, помістити у тверду желатинову капсулу у вигляді порошку чи гранул чи використовувати у вигляді пастилок чи лозенджиз. Кількість твердого носія може коливатися в широких межах, але переважно вона буде складати приблизно від 25 мг до приблизно 1 г. У тому випадку, коли носій є рідким, то препарат буде знаходитися у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильного ін'єкційного розчину, наприклад, у ампулі чи неводній рідкій суспензії.

Сполуки формули (I) можна застосовувати місцево, тобто несистемним шляхом. Це включає застосування сполуки формули (I) зовнішньо на епідерміс чи букальну порожнину чи при введенні такої сполуки у вухо, око і ніс, так щоб сполука не надходила в значній мірі у кров'яне русло. На противагу, системне введення відноситься до перорального, внутрішньовенного, внутрішньочеревного і внутрішньом'язового введення.

Композиції, що підходять для місцевого застосування, включають рідкі чи напіврідкі препарати, придатні для проникнення через шкіру до місця запалення, такі як лініменти, примочки, креми, мазі чи пасти, і краплі для введення у вухо, око і ніс. Кількість активного інгредієнта для місцевого застосування може складати від 0,001% до 10% мас./мас., наприклад, від 1% до 2% від маси композиції. Однак вона може дорівнювати 10%, але переважно буде складати менш 5% мас./мас., більш переважно від 0,1% до 1% мас./мас., від маси композиції.

Примочки за даним винаходом включають такі, придатні для аплікації на шкіру чи в очі. Примочка для очей може представляти стерильний водяний розчин, що необов'язково включає бактерицидний засіб, та її можна приготувати методами, відомими для готування крапель. Примочки чи лініменти для аплікації на шкіру можуть також включати засіб, що підсушує й охолоджує шкіру, як-от спирт чи ацетон, і/чи зволожуючий засіб, як-от гліцерин чи олія, наприклад, як касторова олія чи арахісова олія.

Креми, мазі чи пасти за даним винаходом є напівтвердими композиціями активного інгредієнта для зовнішнього застосування. Їх можна приготувати змішуванням активного інгредієнта в дрібно подрібненій формі чи у формі порошку, одного чи в розчині чи суспензії у водяній чи не водяній рідині, за допомогою придатного пристрою, з жирною чи нежирною основою. Основа може включати вуглеводні, як-от твердий, м'який чи рідкий парафін, гліцерин, бджолиний віск, металеве мило; рослинний клей; олія природного походження, як-от мигдальна, кукурудзяна, арахісова, касторова чи маслинова; вовняний жир чи його похідні чи жирну кислоту, таку як стеаринова чи олеїнова кислота, разом зі спиртом, як-от пропіленгліколь чи макроголь. Композиція може включати будь-яку придатну поверхнево-активну речовину, як-от аніоногенну, катіоногенну чи неі-

оногенну поверхнево-активну речовину, як-от сорбітановий ефір чи його поліоксетиленова похідна. Можна включати суспендуючі агенти, як-от природні камеді, похідні целюлози чи неорганічні речовини, як-от кремнієві сполуки та інші інгредієнти, такі як ланолін.

Краплі за даним винаходом можуть представляти стерильні водяні чи масляні розчини чи суспензії, та їх можна приготувати розчиненням активного інгредієнта в придатному водяному розчині бактерицидного і/чи протигрибкового засобу і/чи будь-якого іншого придатного консерванту, й переважно із включенням поверхнево-активної речовини. Отриманий розчин можна освітлити фільтруванням, перенести в придатний контейнер, що його потім герметично закрити й простерилізувати автоклавуванням при 98-100°C протягом напівгодини. Альтернативно, розчин можна піддати стерилізації фільтруванням і перенести в контейнер асептичним методом. Прикладами бактерицидних і протигрибкових засобів, що підходять для включення в краплі, є нітрат чи ацетат фенілртуті (0,002%), бензалконій хлорид (0,01%) і хлоргексидин ацетат (0,01%). Придатні розчинники для готування масляного розчину включають гліцерин, розведений спирт і пропіленгліколь.

Сполуки за винаходом формули (I) можна вводити парентерально, тобто внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, інтраназально, ректально, інтравагінально й внутрішньочеревним способом. Як правило, кращими є форми для підшкірного чи внутрішньом'язового введення. Відповідні лікарські форми для такого введення можна приготувати з використанням звичайних методів. Сполуки формули (I) також можна вводити інгаляційно, тобто інтраназально чи інгаляційно через рот. Придатні для такого введення лікарські форми, такі як аерозоль чи інгалятор з дозованими дозами, можна приготувати звичайними методами.

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки за даним винаходом вводять інгаляційно через рот чи інтраназально. Придатні для такого введення лікарські форми, такі як аерозоль чи інгалятор з дозованими дозами, можна приготувати звичайними методами.

Для інгаляційного введення сполуки можна вводити у вигляді аерозольного спрею з упакування, що знаходяться під тиском, чи розпилювача і при використанні придатного пропелента, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, як-от тетрафторетан чи гептафторпропан, діоксиду вуглецю чи інших придатних газів. У випадку аерозоля під тиском разову дозу можна визначити забезпеченням клапана для вивільнення дозованої кількості. Можна приготувати капсули чи картриджі, наприклад, з желатину, для застосування в інгаляторі чи інсуфляторі, що містять суміш порошку сполуки за винаходом і придатної порошкоподібної основи, як-от лактоза чи крохмаль.

Сухі порошкоподібні композиції для місцевого введення в легені інгаляцією можуть знаходити-

ся, наприклад, у капсулах і картриджах, наприклад, з желатину або білестерах, наприклад, з ламінованої алюмінієвої фольги, для застосування в інгаляторі чи інсуфляторі. Як правило, композиція із суміші порошків містить суміш порошку сполуки за винаходом для інгаляції і придатної порошкоподібної основи (носії/розріджувач/наповнювач), як-от моно-, ди- і полісахариди (наприклад, лактоза чи крохмаль). Застосування лактози є кращим.

Звичайно кожна капсула чи картридж може містити від 20 мкг до 10 мг сполуки формул (I) чи (Ia) необов'язково в комбінації з іншим терапевтично активним інгредієнтом. Альтернативно, сполука за винаходом може знаходитися без наповнювачів.

Відповідно пакувальний/лікувальний розподільний пристрій представляє тип, вибраний з групи, що складається з інгалятора з резервуаром для сухих порошків (RDPI), інгалятора для сухих порошків з багатьма дозами (MDPI) та інгалятора з дозованими дозами (MDI).

Під інгалятором з резервуаром для сухих порошків (RDPI) розуміється інгалятор, що має впакування форми резервуара, що підходить для вміщення багатьох доз (недозованих доз) лікарського препарату у формі сухого порошку, і включає засіб для дозування лікарського препарату з резервуара в положення доставки. Дозування може означати, наприклад, забезпечення дозуючого ковпачка, що пересувається з першого положення, де ковпачок може бути заповнений лікарським препаратом з резервуара в друге положення, де стає доступною відмірена доза лікарського препарату для інгаляції пацієнтом.

Під інгалятором для сухих порошків з багатьма дозами (MDPI) розуміється інгалятор, що підходить для розподілу лікарського препарату у вигляді сухого порошку, в якому лікарський препарат знаходиться всередині упакування з багатьма дозами, що містить (чи забезпечує інакше) множинні, визначені дози (чи частини) лікарського препарату. У кращому аспекті носій має упакування білестера, але він може також мати, наприклад, упакування у формі капсули чи носія, на який нанесений лікарський препарат будь-яким придатним способом, включаючи нанесення у вигляді печатки, малюнка чи вакуумну оклюзію.

У випадку доставки багатьох доз композицію можна заздалегідь дозувати (наприклад, як у Diskus, див. патент Великобританії 2242134, патенти США №№ 6632666, 5860419, 5873360 і 5590645, чи Diskhaler, див. патент Великобританії 21778965, 2129691 і 2169265, патенти США №№ 4778054, 4811731, 5035237, розкриття яких включено тут для інформації) чи дозувати при використанні (наприклад, як у Turbuhaler, див. EP 69715, чи пристрою, описані в патенті США № 6321747, розкриття якого включено тут для інформації). Прикладом пристрою з разовою дозою є Rotahaler (див. патент Великобританії 2064336 і патент США № 4353656, розкриття яких включено тут для інформації).

Інгаляційний пристрій Diskus включає подовжену смужку, утворену з основної пластинки, що

має безліч поглиблень по всій її довжині і покривну пластинку, що герметично, але разом з тим вільно прилягає до неї, з утворенням безлічі контейнерів, де кожен контейнер містить композицію для інгаляції зі сполукою формул (I) чи (Ia) разом з лактозою. Переважно смужка є досить гнучкою для того, щоб її можна було вставити в катушку. Покривна пластинка й основна пластинка переважно мають напрямні кінцеві частини, що не з'єднуються одна з одною герметично, і, щонайменше, одна із зазначених ведучих кінцевих частин сконструйована так, що з'єднується з обмоткою. Також переважно, щоб герметизація між основною і покривною пластинками була по всій ширині. Переважно покривну пластинку можна зрушити від основної пластинки в подовжному напрямку від першого кінця зазначеної основної пластинки.

В одному аспекті мультидозове упаковування являє собою блістер, що містить багато блістерів для лікарського препарату, що знаходиться у вигляді сухого порошку. Як правило, блістери розташовані в регулярному порядку для простоти витягу лікарського препарату з них.

В одному аспекті мультидозове упаковування блістер містить безліч блістерів, розташованих, як правило, у круговому порядку на блістері у формі диска. В іншому аспекті мультидозове упаковування-блістер має подовжену форму, наприклад, що містить смужку чи стрічку.

В одному аспекті мультидозове упаковування блістер знаходиться між двома частинами, що вільно прилягають одна до одної. В патентах США №№ 5860419, 587360 і 5590645 описані упаковування лікарських препаратів даного загального типу. В даному аспекті звичайний пристрій забезпечений відкритим механізмом, що містить рухливий пристрій для витиснення кожної дози лікарського препарату. Відповідно, пристрій адаптований для застосування, що коли рухливі частини представляють подовжені пластинки, що утворюють безліч контейнерів для лікарського препарату по всій своїй довжині, де пристрій має вказівник для індексації контейнерів по черзі. Більш переважно, пристрій адаптований для застосування, коли одна з пластинок, що є основною пластинкою з безліччю вмістищ у ній, та інша з пластинок представляє покривну пластинку, де кожне вмістище і суміжна ділянка покривної пластинки утворюють один з контейнерів, де пристрій містить рухливий механізм для виштовхування з покривної пластинки й основної пластинки роздільно в механізмі, що відкривається.

Під інгалятором з дозованими дозами (MDI) розуміється розподільний пристрій для лікарського препарату, що підходить для розподілу препарату в аерозольній формі, у якому лікарський препарат знаходиться в аерозольному контейнері, що підходить для збирання композиції аерозольного препарату на основі пропеленту. Як правило, аерозольний контейнер має дозуючий клапан, наприклад золотник, для вивільнення аерозольної композиції лікарського препарату для пацієнта. Звичайно аерозольний контейнер призначений для вивільнення заздалегідь визна-

ченої дози лікарського препарату при кожному приведенні в дію клапана, який можна відкрити натисканням на клапан, у той час як контейнер знаходиться в стаціонарному положенні, чи натисканням на контейнер, тоді як клапан знаходиться в стаціонарному положенні.

У тому випадку, коли контейнер з лікарським препаратом представляє контейнер з аерозолем, то, як правило, клапан має корпус затвора із входним отвором, через який аерозольна композиція лікарського препарату може надходити в зазначений корпус затвора, з вихідним отвором, через який аерозоль може виходити з корпусу затвора, і відкриваючим/закриваючим механізмом, за допомогою якого регулюється потік, що проходить через зазначений вихідний отвір.

Клапан може являти собою золотник, у якому відкриваючий/закриваючий механізм містить ущільнювальне кільце, і регульований ущільнювальним кільцем клапанний шток, що має розподільний хід, де клапанний шток рухається всередині кільця від положення клапан-закритий до положення клапан-відкритий, у якому внутрішність корпусу клапана сполучається із зовнішньою частиною корпусу клапана через розподільний хід.

Як правило, клапан являє собою дозуючий клапан. Звичайно дозовані об'єми знаходяться в межах від 10 до 100 мкл, наприклад, складають 25 мкл, 50 мкл чи 63 мкл. Відповідно, корпус клапана має дозуючу камеру для дозування кількості композиції лікарського препарату і відкриваючий/закриваючий механізм, за допомогою якого регулюється потік, що проходить через вхідний отвір у дозуючу камеру. Переважно корпус клапана має сепаратор, з'єднаний із дозуючою камерою за допомогою другого вхідного отвору, де зазначений другий вхідний отвір регулюється за допомогою відкриваючого/закриваючого механізму, тим самим, регулюючи потік композиції лікарського препарату в дозуючу камеру.

Клапан може бути постачаний «клапаном вільного потоку аерозоля», що має камеру й клапанний шток, що йде в камеру і рухається щодо камери між розподільним і нерозподільним положеннями. Клапанний шток має конфігурацію і камера має внутрішню конфігурацію так, щоб дозований об'єм визначається між і під час руху нерозподільного і розподільного положень, щоб клапанний шток послідовно: (i) дозволяв потоку аерозольної композиції вільно надходити в камеру; (ii) обмежував закритий дозований об'єм для аерозольної композиції, що знаходиться під тиском, між зовнішньою поверхнею клапанного штока і внутрішньою поверхнею камери і (iii) рухався із закритим дозованим об'ємом усередині камери без зменшення об'єму закритого дозованого об'єму до того, як дозований об'єм з'єднається із вихідним ходом, дозволяючи тим самим розподілити дозований об'єм аерозольної композиції, що знаходиться під тиском. Клапан даного типу описаний у патенті США № 5772085. Крім того, ефективним є інтраназальне введення сполук за даним винаходом.

Для формулювання ефективної фармацевтичної композиції для інтраназального введення

лікарський препарат можна легко вводити порціями в носову порожнину (тканини-мішені), де він і здійснює свою фармакологічну дію. Крім того, лікарський препарат має залишатися в контакт з тканинами-мішенями протягом відносно тривалого періоду часу. Що довше лікарський препарат залишається в контакт з тканинами-мішенями, то в більшому ступені лікарський препарат має бути здатний витримувати вплив факторів у носових проходах, дія яких спрямована на видалення часток з носової порожнини. Такі фактори відносяться до «очищення за допомогою слизу і вій», і вони є дуже ефективними у швидкому видаленні часток з носа, наприклад, протягом 10-30 хв після потрапляння часток у ніс.

Інші бажані властивості композицій для інтраназального введення полягають у тому, що вони не повинні містити інгредієнти, що викликають дискомфорт, повинні мати задовільну стабільність і період напіввиведення і не повинні включати інгредієнти, шкідливі для навколишнього середовища, наприклад, що руйнують озоновий шар.

Придатною схемою введення композиції за даним винаходом при інтраназальному застосуванні буде глибоке вдихання пацієнтом після очищення носової порожнини. Під час інгаляції композицію варто вдихати в одну ніздрю, затискаючи руками другу ніздрю. Потім дану процедуру слід повторити з другою ніздрею.

Одним пристроєм для застосування композиції за даним винаходом в носові проходи є насос з попереднім стиском. Найбільш переважно, коли насос з попереджувальним стиском представляє модель VP7 виробництва Valois SA. Такий насос є переважним, у тому плані, що при його використанні гарантується, що композиція не буде вивільнятися до застосування достатньої сили, в іншому випадку можуть виділятися менші дози. Інша перевага насоса з попереднім стиском полягає в тому, що гарантується розподіл спрею, оскільки він не буде вивільняти композицію до досягнення граничного тиску, коли стає можливим розподіл. Як правило, модель VP7 можна використовувати з флаконом, що містить 10-50 мл композиції. При кожному акті розпилення, як правило, буде вивільнятися 50-100 мкл такої композиції; отже, модель VP7 здатна забезпечувати, щонайменше, 100 дозованих доз.

Розпорошувати композиції для місцевого застосування в легені за допомогою інгаляції, наприклад, можна формувати у вигляді водяних розчинів чи суспензій, чи у вигляді аерозолів для доставки з упакувань під тиском, як-от інгалятор з дозованими дозами, при використанні придатного рідкого пропелента. Аерозольні композиції, що підходять для інгаляції, можуть знаходитися або у вигляді суспензії, або розчину, і, як правило, вони містять сполуку формул (I) чи (Ia) необов'язково в комбінації з іншим терапевтично активним інгредієнтом і придатним пропелентом, як-от фторвуглець чи водневмісний хлорфторвуглець, чи їхні суміші, зокрема, гідрофторалкани, наприклад дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторметан, особливо 1,1,1,2-

тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан чи їхні суміші. Можна також використовувати діоксид вуглецю чи інший придатний газ як пропелент. Аерозольна композиція може не містити наповнювачів чи може необов'язково містити додаткові наповнювачі для композицій, добре відомі в даній галузі, такі як поверхнево-активні речовини, наприклад, олеїнова кислота чи лецитин, і співрозчинники, наприклад етанол. Композиції під тиском, як правило, будуть знаходитися в банці (наприклад, алюмінієвій банці), закритій клапаном (наприклад, дозуючим клапаном), і міститися у футлярі з мундштуком. Бажано, щоб лікарські препарати для інгаляційного введення мали контрольований розмір часток. Оптимальний розмір часток для інгаляції в бронхи, як правило, складає 1-10 мкм, переважно 2-5 мкм. Частки з розміром вище 20 мкм звичайно є занадто великими для інгаляції для досягнення дрібних ділянок дихальних шляхів. Для досягнення даного розміру часток отримані частки активного інгредієнта можна подрівнити звичайними методами, наприклад, мікронізацією. Бажано фракцію можна відокремити повітряною сепарацією чи просіванням. Відповідно, частки мають бути в кристалічній формі. У тому випадку, коли як наповнювач використовують лактозу, то, як правило, розмір часток наповнювача буде значно більшим у порівнянні з частками лікарського препарату, призначеного для інгаляції, за даним винаходом. Коли наповнювачем є лактоза, то, як правило, вона буде знаходитися у вигляді дрібної лактози, де не більш 85% часток лактози буде мати MMD, рівний 60-90 мкм, і не більш 15% часток буде мати MMD, рівний менш 15 мкм.

Спреї для інтраназального введення можна формувати з водяними і не водяними розчинниками з додаванням таких агентів, як загусники, буферні солі чи кислоти, чи луги для доведення значення pH, речовини, що додають ізотонічності чи антиоксиданти.

Розчини для інгаляції розпиленням можна формувати з водяним розчинником з додаванням таких агентів, як кислота чи луг, буферні солі, речовини, що додають ізотонічності чи антимікробні препарати. Їх можна стерилізувати фільтруванням чи нагріванням в автоклаві, чи вони можуть знаходитися у вигляді нестерильного продукту.

Відповідно, інгаляційне введення може переважно бути спрямоване на орган, що становить інтерес, при респіраторних захворюваннях, тобто легені, і при цьому можна знизити ефективну дозу для введення пацієнту. Крім того, інгаляційне введення може привести до зниження системної дії сполуки, коли при цьому запобігається виявлення ефектів сполуки в інших органах, окрім легень.

Для всіх способів застосування, розкритих тут, сполук формули (I) добові дози для прийому всередину переважно будуть знаходитися в межах приблизно від 0,05 до приблизно 80 мг/кг маси тіла, переважно приблизно від 0,1 до приблизно 30 мг/кг, більш переважно приблизно від 0,5 до 15 мг/кг при введенні один чи більше разів

на добу. Добові дози для парентерального введення будуть знаходитися в межах приблизно від 0,1 до приблизно 80 мг/кг маси тіла, переважно приблизно від 0,2 до 30 мг/кг, більш переважно приблизно від 0,5 до 15 мг/кг при введенні один чи більше разів на добу. Добові дози для місцевого застосування будуть знаходитися в межах приблизно від 0,01 мг до приблизно 150 мг/кг при введенні від одного до чотирьох разів на добу. Добові дози для інгаляційного введення будуть знаходитися в межах приблизно від 0,05 мкг/кг до приблизно 1 мг/кг на добу, переважно приблизно від 0,2 мкг/кг до приблизно 20 мкг/кг при введенні в одній чи більше добових дозах. Фахівцям у даній галузі, певно, зрозуміло, що оптимальна кількість і інтервал між окремими дозами сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі будуть визначатися природою і стадією розвитку захворювання, що піддається лікуванню, формою, шляхом і місцем введення, і з урахуванням конкретного пацієнта, що піддається лікуванню, і що такі оптимуми можна легко визначити з використанням звичайних методів. Фахівцям у даній галузі, певно, зрозуміло, що оптимальний курс лікування, тобто кількість доз сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятної солі на добу протягом певної кількості діб, можуть установити фахівці в даній галузі з використанням тестів для оцінки результатів лікування.

Нові сполуки формули (I) також можна використовувати у ветеринарії для лікування ссавців, що потребують інгібування кінази CSBP/p38 чи цитокінів чи придушення продукції цитокінів. Зокрема, опосередковувані CSBP/p38 захворювання для лікування, терапевтичного чи профілактичного, у тварин включають захворювання, згадані в розділі «Способи лікування», і зокрема, вірусні інфекції. Приклади таких вірусних захворювань включають, але не обмежуються цим, інфекції, викликані лентівірусами, такі як вірусна інфекційна анемія коней, вірусний артрит у собак, інфекції, викликані вісною вірусом чи маєді вірусом, чи ретровірусні інфекції, як-от, але не обмежуючись цим, викликані вірусом імунодефіциту кішок (FIV), вірусом імунодефіциту великої рогатої худоби чи вірусом імунодефіциту в собак чи інші ретровірусні інфекції.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб лікування звичайної чи застуди респіраторної вірусної інфекції, викликані людським риновірусом (HRV), іншими ентеровірусами, коронавірусом, вірусом грипу, вірусом парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом чи аденовірусом у людини, що цього потребує, де спосіб включає введення зазначеній людині ефективної кількості інгібітору CSBP/p38.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування, включаючи профілактику, викликані грипом пневмонії в людини, що цього потребує, де даний спосіб включає введення зазначеній людині ефективної кількості інгібітору CSBP/p38.

Даний винахід також відноситься до застосування інгібітору кінази CSBP/p38 для лікування, включаючи профілактику, запалення, зв'язаного з вірусною інфекцією, викликані людським рино-

вірусом (HRV), іншими ентеровірусами, коронавірусом, вірусом грипу, вірусом парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом чи аденовірусом.

Зокрема, даний винахід відноситься до лікування вірусної інфекції в людини, що викликана людським риновірусом (HRV), іншими ентеровірусами, коронавірусом, вірусом грипу, вірусом парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом чи аденовірусом. Зокрема, винахід стосується респіраторних вірусних інфекцій, що загострюють перебіг астми (викликані такими інфекціями), хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень, середнього отиту й синуситу. Незважаючи на те, що може бути відомим, що придушення IL-8 чи інших цитокінів може мати лікувальну дію, вважають, що застосування інгібітору кінази p38 для лікування HRV та інших респіраторних вірусних інфекцій, що викликають звичайну застуду, є новим.

Слід зазначити, що респіраторна вірусна інфекція, призначена для лікування тут, може бути також асоційована із вторинною бактеріальною інфекцією, такий як середній отит, синусит чи пневмонія.

Для застосування дане лікування може включати профілактику для застосування в групі, чутливій до даних інфекцій. Також воно може включати зменшення симптомів, послаблення симптомів, зниження ваги, зниження частоти чи будь-яку іншу зміну в стані пацієнта, що підвищує результативність лікування.

Слід зазначити, що дане лікування не спрямоване на елімінацію чи знищення самого вірусу, а спрямоване на лікування респіраторної вірусної інфекції, що загострює перебіг інших захворювань чи симптомів захворювання, як-от астма (викликана такими інфекціями), хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, середній отит і синусит.

Очевидно, зрозуміло, що на додаток до вищезгаданих інгредієнтів, композиції за даним винаходом можуть містити інші засоби, звичайні застосовувані в даній галузі для даного типу композицій, наприклад, такі, придатні для перорального введення, можуть включати смакові речовини.

Сполуки й фармацевтичні композиції за винаходом можна використовувати в комбінації чи із включенням одного чи більше терапевтичних засобів, наприклад, вибраних із протизапальних препаратів, антихолінергічних препаратів (зокрема, антагоністів M₁, M₂, M₁/M₂ чи M₃ рецепторів), агоністів β₂-адренорецепторів, протиінфекційних препаратів (наприклад, антибіотиків, противірусних препаратів) і антигістамінних препаратів. Таким чином, винахід стосується в додатковому аспекті комбінації, що містить сполуку формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи фізіологічно функціональну похідну, з одним чи більше іншими терапевтично активними засобами, наприклад, вибраними з протизапальних препаратів (наприклад, кортикостероїдів чи НПВС), антихолінергічного препарату, агоністу β₂-адренорецепторів, протиінфекційного препарату (наприклад, антибіотику чи противірусного

препарату) чи антигістамінного препарату. Одним аспектом даного винаходу є комбінації, що містять сполуку формули (I) чи її фармацевтично прийнятну сіль, сольват чи фізіологічно функціональну похідну, разом з кортикостероїдом і/чи антихолінергічним препаратом, і/чи інгібітором PDE-4. Кращими комбінаціями є такі, що містять один чи два інші терапевтичні препарати.

Фахівці в даній галузі, певно, розуміють, що там, де це підходить, інший терапевтичний інгредієнт(и) можна використовувати у формі солей (наприклад, солі лужного металу чи аміну, чи адитивні солі кислоти) чи проліків, чи ефірів (тобто нижчих алкілових ефірів), чи сольватів (наприклад, гідратів) для оптимізації прояву активності і/чи стабільності, і/чи фізичних властивостей (наприклад, розчинності) терапевтичного інгредієнта. Також, мабуть, зрозуміло, що там, де підходить, терапевтичні інгредієнти можна використовувати в оптично чистій формі.

Одна придатна комбінація за даним винаходом включає сполуку за винаходом разом з агоністом β_2 -адренорецептору.

Приклади агоністів β_2 -адренорецепторів включають сальметерол (який може бути у вигляді рацемату чи окремого енантіомеру, такого як R-енантіомер), сальбутамол, формотерол, сальмефамол, фенотерол чи тербуталін і їхні солі, наприклад, ксинафоат сальметеролу, сульфат чи вільна основа сальбутамолу, чи фумарат формотеролу. Кращими є довгостроково діючі агоністи β_2 -адренорецепторів, особливо з терапевтичною дією, що триває протягом 24 год, такі як сальметерол чи формотерол.

Придатні агоністи β_2 -адренорецепторів з тривалою дією включають описані в заявках WO02/66422A, WO02/270490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO02/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO07/42193 і WO03/042160, розкриття яких включено тут для інформації.

Кращими довгостроково діючими агоністами β_2 -адренорецепторів 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-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол;

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(циклопентилсульфоніл)феніл]бутоксі}гексил)аміно]-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол;

N-[2-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[2-4-[(2R)-2-гідрокси-2-феніле-

тил]аміно]феніл)етил]аміно]феніл]фораміді

N-2-[2-[4(3-феніл-4-метоксифеніл)амінофеніл]етил]-2-гідрокси-2-(8-гідрокси-2-(1H)-хінолінон-5-іл)етил]амінін.

Придатні протизапальні препарати включають кортикостероїди. Придатні кортикостероїди, які можна використовувати в комбінації зі сполуками за винаходом, представляють такі, що застосовують усередину чи інгаляційно, та їхні проліки, що мають протизапальну активність. Приклади включають метилпреднізолон, преднізолон, дексаметазон, флутиказон пропіонат, S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти, S-(2-оксотетрагідрофуран-3S-іловий) ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропінілоксіандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти, S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-17 α -(1-метилциклопропілкарбоніл)окси-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти, ціанометиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -(2,2,3,3-тетраметилциклопропілкарбоніл)оксіандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти, беклометазонів ефіри (такі як 17-пропіонат чи 17,21-дипропіонат), будезонід, флунізолід, мометазонові ефіри (такі як фуроат), триамцинолон ацетонід, рофлелонід, циклезонід, (16 α ,17-[[[(R)-циклогексилметил]біс(окси)]-11 β ,21-дигідропрегна-1,4-дієн-3,20-діон]), бутіксокорт пропіонат, RPR-106541 і ST-126. Кращі кортикостероїди включають флутиказон пропіонат, 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-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти і S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти, більш переважно S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти.

Нестероїдні препарати, що мають агоністичну активність глюкокортикоїдів, що можуть мати вибірккову дію у відношенні трансрепресії в порівнянні з трансактивацією і які можуть бути придатними для комбінованої терапії, включають такі, розкриті в наступних патентах: 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, WO03/082777.

Придатні протизапальні засоби включають нестероїдні протизапальні препарати (НПВС).

Придатні НПВС включають хромоглікат натрію, натрієву сіль недокромілу, інгібітори фосфодіестерази (PDE) (наприклад, теофілін, інгібітори PDE4 чи змішані інгібітори PDE3/PDE4), антагоністи лейкотрієну, інгібітори синтезу лейкотрієну (наприклад, монтелукаст), інгібітори iNOS, інгібітори триптази і еластази, антагоністи інтег-

рину бета-2 і агоністи чи антагоністи рецептора аденозину (наприклад, агоністи аденозину 2a), антагоністи цитокінів (наприклад, антагоністи хемокіну, такі як антагоніст CCR3) чи інгібітори синтезу цитокінів чи інгібітори 5-ліпоксигенази. Придатні агоністи β_2 -адренорецепторів включають сальметерол (наприклад, у вид ксинафоату), сальбутамол (наприклад, у вигляді сульфату чи вільної основи), формотерол (наприклад, у вигляді фумарату), фенотерол або тербуталін та їхні солі. Краще використовувати інгібітори iNOS (інгібітор індукованої синтази оксиду азоту) для перорального введення. Придатні інгібітори iNOS включають описані в WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 і WO99/62875. Придатні інгібітори CCR3 включають розкриті в WO02/26722.

Іншим варіантом здійснення винаходу є застосування сполуки формул (I) чи (Ia) у комбінації з інгібітором фосфодіестерази 4 (PDE4) чи змішаного інгібітору PDE3/PDE4. Специфічний у відношенні PDE4 інгібітор, придатний для даного аспекту винаходу, може представляти будь-як сполуку, відому як інгібітор ферменту PDE4 чи про яку встановлено, що вона функціонує як інгібітор PDE4, і які є не тільки інгібіторами PDE4, але й сполуками, що інгібують інші члени сімейства PDE, а також PDE4. Як правило, краще застосовувати інгібітор PDE4, що має співвідношення IC_{50} , рівне приблизно 0,1 чи вище, стосовно до IC_{50} для каталітичної форми PDE4, що зв'язується з роліпрамом з високою афінністю, поділене на IC_{50} для форми, що зв'язується з роліпрамом з низькою афінністю. Для цілей даного розкриття каталітичний сайт цАМФ, що зв'язується з R- і S-роліпрамом, з низькою афінністю, позначається як сайт зв'язування з «низькою афінністю» (LPDE4), та інша форма даного каталітичного сайту, що зв'язується з роліпрамом з високою афінністю, позначається як сайт зв'язування з «високою афінністю» (HPDE4). Даний термін «HPDE4» не слід плутати з терміном «hPDE4», що застосовується на позначення людської PDE4.

Спосіб визначення співвідношення IC_{50} представлений у патенті США № 5998428, що включений тут для інформації в повному обсязі. Також див. заявку PCT WO00/51599 для іншого опису зазначеного тесту. В одному варіанті здійснення інгібітори PDE4 для застосування в даному винаході будуть представляти сполуки, що матимуть необхідне терапевтичне співвідношення, тобто сполуки, що переважно інгібують каталітичну активність цАМФ, коли фермент знаходиться у формі, що зв'язується з роліпрамом з низькою афінністю, тим самим знижуючи прояв побічних ефектів, що часто асоційовані з інгібуванням форми, що зв'язується з роліпрамом з високою афінністю. Іншим вираженням цього положення є те, що сполуки матимуть співвідношення IC_{50} , рівне приблизно 0,1 чи вище, стосовно IC_{50} для каталітичної форми PDE4, що зв'язується з роліпрамом з високою афінністю, поділене на IC_{50} для форми, що зв'язується з роліпрамом з низькою афінністю.

Додатковим удосконаленням даного стандарту є те, що коли інгібітор PDE4 має співвідношення IC_{50} , рівне 0,1 чи вище; де зазначене співвідношення значення IC_{50} для конкуренції із зв'язування 1 нМ [3H]R-роліпраму з формою PDE4, що зв'язується з роліпрамом з високою афінністю в порівнянні зі значенням IC_{50} для інгібування каталітичної активності PDE4 форми, що зв'язується з роліпрамом з низькою афінністю з використанням 1 мкМ [3H]-цАМФ як субстрату.

Придатними інгібіторами PDE 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]; це - приклади сполук, що зв'язуються переважно із сайтом зв'язування з низькою афінністю і мають співвідношення IC_{50} , рівне 0,1 чи вище.

Інші цікаві сполуки включають: сполуки, наведені в патенті США № 5552438 від 3 вересня 1996; даний патент і сполуки, розкриті там, включені тут у повному обсязі для інформації. Сполукою, що становить особливий інтерес, яка розкрита в патенті США № 5552438, є цис-4-ціано-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонова кислота (також відома як ціломаст) та її солі, складні ефіри, проліки чи фізичні форми; AWD-12-281 від Elbion (Hofgen, N. et al., 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (Sept. 6-10, Edinburg) 1998, Abst. P. 98; CAS reference No. 247584020-9); похідна 9-бензиладеніну під назвою NCS-613 (INSERM); D-4418 виробництва Chiroscience і Schering-Plough; інгібітор PDE з групи бензодіазепіну під назвою CI-1018 (PD-168787) виробництва Pfizer; похідна бензодіоксолу, розкрита Kyowa Hakko у WO99/16766; DO-34 виробництва Kyowa Hakko; V-11294A від Napp (Landells et al., Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc (Sept. 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst. P2393); рофлуміласт (CAS reference № 162401-32-3) і фталазинон (WO99/47505, розкриття якого включено тут для інформації) виробництва Бук-Гулден; пумафентрин (-)-п-[(4aR*,10b3*-9-етокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[c][1,6]нафтиридин-6-іл)-M,N-діізопропілбензамід, що являє собою змішаний інгібітор PDE3/PDE4, що був отриманий і опублікований співробітниками Бук-Гулден, у даний час Altana; арофілін, розроблений Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 виробництва Vernalis чи T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 284(1):162) і T2585. Інші можливі інгібітори PDE4 і змішані інгібітори PDE3/PDE4 включають перераховані в WO01/13953, розкриття якої включено тут для інформації.

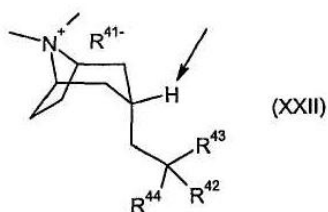
Придатними антихолінергічними препаратами є сполуки, що функціонують як антагоністи мускаринових рецепторів, зокрема, сполуки, що є антагоністами M_1 і M_2 рецепторів. Приклади сполук включають алкалоїди рослини беладона, якот атропін, скополамін, гоматропін, гіосціамін; як

правило, ці сполуки вводять у вигляді солі, оскільки вони є третинними амінами. Дані препарати, зокрема солі, є промислово доступними з ряду комерційних джерел чи їх можна одержати чи приготувати з використанням способів, опублікованих у літературі:

Атропін - CAS-51-55-8 чи CAS-51-48-1 (безводна форма); атропін сульфат - CAS-5908-99-6; атропін оксид - CAS-4438-22-6 чи його сіль HCl - CAS-4574-60-1 і метилатропін нітрат - CAS-52-88-0; гоматропін - CAS-87-00-3; гідробромід - CAS-51-56-9; метилбромід - CAS-80-49-9; гіосціамін (d,l) - CAS-101-31-5; гідробромід - CAS-306-03-6 і сульфат - CAS-6835-16-1; і скополамін - CAS-51-34-3, гідробромід - CAS-6533-68-2; метилбромід - CAS-155-41-9.

Придатні антихолінергічні препарати для застосування тут включають, але не обмежуються цим, іпратропій (наприклад, у вигляді броміду), з торговою назвою Atrovent, окситропій (наприклад, у вигляді броміду) і тіотропій (наприклад, у вигляді броміду) (CAS-139404-48-1). Також становлять інтерес: метантелін (CAS-53-46-3), пропантелін бромід (CAS-50-34-9), анізотропін метилбромід чи валпін 50 (CAS-80-50-2), клідиній бромід (Quarzan, CAS-3485-62-9), копіролат (Robinul), ізопропамід йодид (CAS-71-81-8), мепензолат бромід (патент США 2918408), тридигексетил хлорид (Pathilone, CAS-4310-35-4) і гексоциклій метилсульфат (Tral, CAS-115-63-9). Також див. циклопентолат гідрохлорид (CAS-5870-29-1), тропікамід (CAS-1508-75-4), тригексилфенідил гідрохлорид (CAS-144-11-6), пірензепін (CAS-29868-97-1), телензепін (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 чи метоктрамін і сполуки, розкриті в WO01/04118, розкриття якої включене тут для інформації.

Інші придатні антихолінергічні препарати включають сполуки формули (XXI), розкриті в заявці на патент США 60/487981:

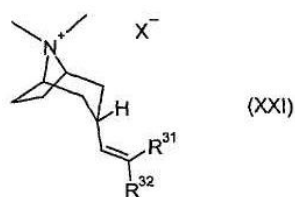


у якій:

атом N указує, що він знаходиться в екзоположенні;

R⁴¹ представляє аніон, зв'язаний з позитивним зарядом атома N, R⁴¹ може представляти, але не обмежується цим, хлорид, бромід, йодид, сульфат, бензолсульфонат і толуолсульфонат;

R⁴² і R⁴³ незалежно вибрані з групи, що складається з нижчого алкілу з нормальним чи розгалуженим ланцюгом (переважно з 1-6 атомів вуглецю), циклоалкілу (з 5-6 атомів вуглецю), циклоалкілалкілу (з 6-10 атомів вуглецю), гетероциклоалкілу (з 5-6 атомів вуглецю) і атомів N чи O як гетероатома, гетероциклоалкілалкілу (з 6-10



у якій кращою орієнтацією алкільного ланцюга, з'єднаного з тропановим циклом, є ендо;

R³¹ і R³² незалежно вибрані з групи, що складається з нижчого алкілу з прямим чи розгалуженим ланцюгом, переважно з 1-6 атомів вуглецю, циклоалкілу з 5-6 атомів вуглецю, циклоалкілалкілу з 6-10 атомів вуглецю, 2-тієнілу, 2-піридилу, фенілу, фенілу, заміщеного алкілом не більш ніж з 4 атомів вуглецю, і фенілу, заміщеного алкокси не більш ніж з 4 атомів вуглецю;

X⁻ представляє аніон, зв'язаний з позитивним зарядом атома N.

X⁻ може бути, але не обмежується цим, хлоридом, бромідом, йодидом, сульфатом, бензолсульфонатом і толуолсульфонатом, включаючи, наприклад:

(3-ендо)-3-(2,2-ди-2-тієнілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід;

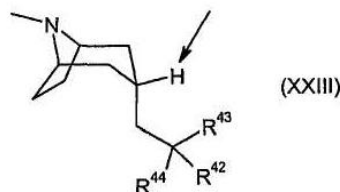
(3-ендо)-3-(2,2-дифенілетеніл)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід;

(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]октан бромід і/чи

(3-ендо)-8,8-диметил-3-[2-феніл-2-(2-піридиніл)етеніл]-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід.

Додаткові придатні антихолінергічні препарати включають сполуки формул (XXII) чи (XXIII), що розкриті в заявці на патент США 60/511009:



атомів вуглецю) і атомів N чи O як гетероатома, арилу, необов'язково заміщеного арилу, гетероарилу і необов'язково заміщеного гетероарилу;

R⁴⁴ вибраний 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) алкіларилу, (C₁-C₆) алкілгетероарилу, -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),

R⁴⁵ вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкіл (C₃-C₁₂) циклоалкілу, (C₁-C₆) алкіл (C₃-C₇) гетероциклоалкілу, (C₁-C₆) алкіларилу, (C₁-C₆) алкілгетероарилу;

R⁴⁶ вибраний 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) алкіларилу, (C₁-C₆) алкілгетероарилу;

R⁴⁷ і R⁴⁸ незалежно вибрані з групи, що складається з атома Н, (C₁-C₆) алкілу, (C₃-C₁₂) циклоалкілу, (C₃-C₇) гетероциклоалкілу, (C₁-C₆) алкіл (C₃-C₁₂) циклоалкілу, (C₁-C₆) алкіл (C₃-C₇) гетероциклоалкілу, (C₁-C₆) алкіларилу й (C₁-C₆) алкілгетероарилу.

Показові приклади включають:

(ендо)-3-(2-метокси-2,2-дитіофен-2-ілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіонітрил;

(ендо)-8-метил-3-(2,2,2-трифенілетил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіонамід;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіонову кислоту;

(ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифенілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

(ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифенілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропан-1-ол;

N-бензил-3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіонамід;

(ендо)-3-(2-карбамоіл-2,2-дифенілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

1-бензил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]сечовину;

1-етил-3-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]сечовину;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]ацетамід;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]бензамід;

3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дитіофен-2-ілпропіонітрил;

(ендо)-3-(2-ціано-2,2-дитіофен-2-ілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]бензолсульфонамід;

[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]сечовину;

N-[3-((ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-2,2-дифенілпропіл]метансульфонамід і/чи

(ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[(1-фенілметаноіл)аміно]пропіл}-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід.

Кращі сполуки, придатні для даного винаходу, включають:

(ендо)-3-(2-метокси-2,2-дитіофен-2-ілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

(ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифенілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

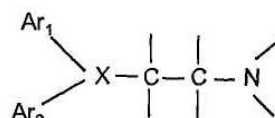
(ендо)-3-(2-ціано-2,2-дифенілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід;

(ендо)-3-(2-карбамоіл-2,2-дифенілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид;

(ендо)-3-(2-ціано-2,2-дитіофен-2-ілетил)-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан йодид і/чи

(ендо)-3-{2,2-дифеніл-3-[(1-фенілметаноіл)аміно]пропіл}-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]октан бромід.

Придатні антигістамінні препарати (також називані антагоністами Н₁-рецепторів) включають будь-який один або більше з численних антагоністів, відомих як інгібітори Н₁-рецепторів, і які є безпечними для людини. Всі вони є оборотними, конкурентними інгібіторами взаємодії гістаміну з Н₁-рецептором. Більшість даних інгібіторів, переважно антагоністи першого покоління, містять ядро, представлене наступною формулою:



Дана узагальнена структура представляє три типи наявних антигістамінних препаратів: етаноламіни, етилендіаміни й алкіламіни. Крім того, інші антигістамінні засоби першого покоління включають такі, які можна віднести до похідних піперазину й фенотіазіну. Друге покоління антагоністів, що не мають седативної дії, мають аналогічну залежність структура-активність у тому відношенні, що вони зберігають етиленове ядро (алкіламіни) чи нагадують групу третинного аміну з піперазином чи піперидином. Прикладами антагоністів є наступні препарати:

етеноламіни: карбіноксамін maleат, клемастин фумарат, дифенілгидрамін гідрохлорид і дименгидринат;

етилендіаміни: піриламін maleат, трипеленамін HCl і трипеленамін цитрат;

алкіламіни: хлорфенірамін та його солі, як-от maleат, і акривастин;

піперазини: гідроксизин HCl, гідроксизин памоат, циклізин HCl, циклізин лактат, меклізин HCl і цетиризин HCl;

піперидини: астемізол, левокабастин HCl, лоратадин чи його декاربоексільний аналог і терфенадин, і фексофенадин гідрохлорид чи інша фармацевтично прийнятна сіль.

Азеластин гідрохлорид є ще одним антагоністом Н₁-рецепторів, який можна використовувати в комбінації з інгібітором PDE4.

Комбінації, зазначені вище, відповідно можуть бути представлені для застосування у вигляді фармацевтичної композиції, і в такий спосіб фармацевтичні композиції, що містять комбінацію, що має наведені вище значення, разом з фізіологічно прийнятним розріджувачем чи носієм, представляють додатковий аспект винаходу.

Окремі сполуки таких композицій можна вводити послідовно чи одночасно в різних чи комбінованих фармацевтичних композиціях. Фахівці в

даний галузі легко визначать відповідні дози відомих терапевтичних засобів.

Далі винахід буде описано при звертанні до наступних біологічних прикладів, що є тільки ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Біологічні приклади

Інгібувальна дія сполук за даним винаходом у відношенні цитокінів можна оцінити з використанням наступних тестів в умовах *in vitro*:

методи визначення інтерлейкіну-1 (IL-1 бета), інтерлейкіну-8 (IL-8) і фактора некрозу пухлин (TNF-альфа) є добре відомими в даній галузі та їх можна знайти в ряді публікацій і патентах. Показові придатні тести для застосування тут описані Adams et al., патент США № 5593992, що вклучений цілком як посилання.

Очевидно, зрозуміло, що відповідні тести можна застосовувати багато разів для конкретних сполук формул (I) чи (Ia) тощо, як тут описано. Визначення активності, як повідомляється в даних тестах, виражено в середньому значенні чи середній за даними значенням.

Інтерлейкін-1 (IL-1)

Виділяють і очищають моноцити з периферичної крові людини або зі свіжого препарату крові від добровольців-донорів, або зі світлого шару кров'яного згустку з використанням методу Colotta et al., J. Immunol., 132, 936 (1984) чи іншої придатної методики, як-от позитивний відбір з використанням кульок MACS CD14⁺. Дані моноцити (1x10⁶) висівають у 24-, 48-, 96- чи 384-лунокві планшети з розрахунку 1-2 млн/мл у лунку. Клітинам дають можливість прикріпитися протягом 2 год, після чого клітини, що не прикріпилися, видаляють при обережному промиванні. Потім до клітин додають тестовані сполуки за 1 год до внесення ліполісахариду (50-200 нг/мл) і культури інкубують при 37°C ще протягом 24 год. Наприкінці даного періоду культуральні супернатанти видаляють і освітлюють від клітин та їхніх осколків. Потім визначають концентрацію IL-1-бета в безклітинному супернатанті твердофазним імуноферментним методом (ELISA) чи іншим методом на основі антитіл.

Тест визначення TNF в умовах *in vivo*

1) Griswold et al., Drugs Under Exp. and Clinical Res, XIX (6), 243-248 (1993); чи

2) Boehm et al., Journal of Medicinal Chemistry 39,3929-3937 (1996), розкриття яких вклучено тут для інформації в повному обсязі.

Індукована LPS продукція TNF α у мишей і пацюків

Для оцінки придушення індукованої LPS продукції TNF α у гризунів LPS вводили мишам і пацюкам.

Постановка методу на мишах

Мишей самців Balb/c, отриманих з розплідника Charles River Laboratories, попередньо обробляли (протягом 30 хв) сполукою чи розчинником. Через 30 хв, час попередньої обробки, мишам вводили LPS (ліполісахарид серотип 055-B5 з *Escherichia coli*, Sigma Chemical Co., St.Louis, MO) з розрахунку 25 мкг/миша в 25 мкл забуференого фосфатом фізіологічного розчину (pH 7,0) внут-

рішньочеревним способом. Через 2 год мишей умертвляли інгаляцією CO₂ і відбирали проби крові в пробірки з гепарином для відбору крові і зберігали на льоді. Зразки крові центрифугували й збирали плазму крові й зберігали при -20°C до постановки аналізу на вміст TNF α з використанням ELISA.

Постановка методу на пацюках

Пацюків самців Lewis, отриманих з розплідника Charles River Laboratories, попередньо обробляли протягом різного періоду часу сполукою чи розчинником. Після певного періоду попередньої обробки пацюкам вводили LPS (ліполісахарид серотип 055-B5 з *Escherichia coli*, Sigma Chemical Co., St.Louis, MO) у дозі 3,0 мкг/кг внутрішньочеревним способом. Пацюків умертвляли інгаляцією CO₂ і відбирали проби цільної крові в пробірки з гепарином від кожного пацюка кардіальною пункцією через 90 хв послу введення LPS. Проби крові центрифугували і збирали плазму крові для визначення концентрації TNF α з використанням ELISA.

Постановка ELISA

Концентрацію TNF α визначали з використанням сендвіч ELISA, Olivera et al., Circ. Shock, 37, 301-306 (1992), розкриття цього джерела вклучено тут для інформації в повному обсязі, з використанням моноклональних антитіл хом'яка проти мишачого TNF α (Genzyme, Boston, MA) як аналізуючих антитіл і поліклональних кролячих антитіл проти мишачого TNF α (Genzyme) як вторинних антитіл. Для детектування вносили мічені пероксидазою козячі антикролячі антитіла (Pierce, Rockford, IL) з наступним внесенням субстрату для пероксидази (1 мкг/мл ортофенілєндіаміну з 1% пероксиду сечовини). Концентрацію TNF α у зразках плазми крові від кожної тварини визначали по стандартній кривій, побудованій за рекомбінантним мишачим TNF α (Genzyme).

Індукована LPS продукція цитокінів у цільній крові людини

Аналіз: готували різні концентрації тестованої сполуки в розведенні x10 і LPS у концентрації 1 мкг/мл (кінцева концентрація 50 нг/мл LPS) і вносили в об'ємі 50 мкл у пробірки Еппендорфа ємністю 1,5 мл. Зразки людської крові з гепарином одержували від здорових добровольців і розливали в пробірки Еппендорфа чи мультилункові планшети зі сполуками і LPS в об'ємі 0,2-0,4 мл і пробірки інкубували при 37°C. У деяких дослідах сполуку інкубували з кров'ю протягом 30 хв до внесення LPS. Через 4 год інкубації пробірки чи планшети центрифугували для видалення клітин, відбирали плазму і заморожували при -80°C.

Аналіз цитокінів: кількісне визначення IL-1-бета і/чи TNF-альфа проводили з використанням стандартного протоколу ELISA чи аналогічного методу. Концентрації IL-1-бета і/чи TNF-альфа розраховували по стандартних кривих для відповідного цитокіну й значення IC₅₀ для тестованої сполуки (концентрація, що придушує на 50% індуковану LPS продукцію цитокінів) лінійною регресією.

Результати

Сполуки вважалися активними в даному тесті, якщо вони мали значення IC_{50} нижче 10 мкМ до приблизно значення IC_{50} нижче 0,0001 мкМ.

Показові сполуки формул (I) і (Ia), описані прикладах 3, 4, 21(c), 22, 24, 25, 27, 29, 30, 31(e), 32, 35, 37(b), 38, 40, 44, 46, 47, 54, 56(d), 57-66, 68-78, 79(c), 82, 87, 99, 101-105, 107, 109, 118(b), 122-125, 128 і 129, тестували в наведеному вище тесті, і вони виявили активність.

Для сполук з прикладів 93, 97(b) і 100 було встановлене значення IC_{50} вище 1,0 мкМ у даному тесті. Незважаючи на те, що було встановлено, що дані сполуки придушували продукцію TNF-альфа більш ніж на 50% у концентрації 1 мкМ, деякі з них варто піддати повторному тестуванню в зростаючих концентраціях для досягнення 50% інгібування.

Тест визначення активності кінази CSBP/p38

За допомогою даного тесту визначали каталізоване CSBP/p38 перенесення ^{32}P з $[a-^{32}P]ATP$ на залишок треоніну в отриманому з рецептора епідермального фактора росту (EGFR) пептиді (T669) з наступною послідовністю: KRELVEPLTPSGEAPNQALLR (залишки 661-681). (Див. Gallagher et al., «Regulation of stress induced cytokine production by piridinyI imidazoles: inhibition of CSBP kinase», BioOrganic&Medicinal Chemistry, 1997, 5, 49-64).

Реакцію проводили в круглодонному 96-лунковому планшеті (виробництва Corning) в об'ємі 30 мл. Реакційна суміш містила (у кінцевій концентрації): 25 мМ Hepes, pH 7,5; 8 мМ $MgCl_2$; 0,17 мМ АТФ ($K_m[ATP]$ p38 (див. Lee et al., Nature 300, n72 p. 639-746 (Dec. 1994)); 2,5 мккюрі $[g-^{32}P]ATP$; 0,2 мМ ортованадату натрію; 1 мМ DTT; 0,1% BSA; 10% гліцерину; 0,67 мМ пептиду T669 і 2-4 нМ експресованої у дріжджах активованої й очищеної p38. Реакцію починали додаванням $[gamma-^{32}P]Mg/ATP$ й інкубували протягом 25 хв при 37°C. Інгібітори (розчинені в ДМСО) інкубували в реакційній суміші на льоді протягом 30 хв перед внесенням ^{32}P -АТФ. Кінцева концентрація ДМСО складала 0,16%. Реакції зупиняли додаванням 10 мкл 0,3 М фосфорної кислоти й фосфорильований пептид виділяли з реакційної суміші на фосфоцелюлозні фільтри р81. Фільтри промивали 75 мМ фосфорною кислотою і включений ^{32}P визначали кількісно з використанням бета-сцинтиляційного лічильника. У даних умовах специфічна активність p38 складала 400-450 пмоль/пмоль ферменту й активність носила лінійний характер протягом 2 год періоду інкубації. Значення активності кінази одержували при врахуванні значень, отриманих за відсутності субстрату, що складала 10-15% від загальних значень.

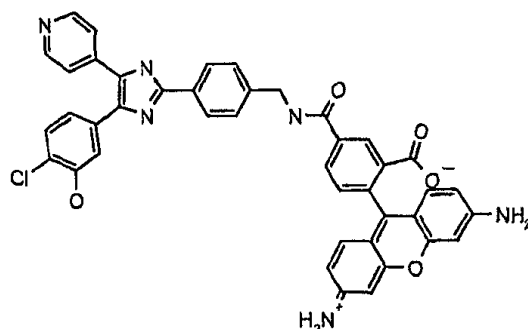
Постановка тесту зв'язування з використанням флуоресцентної анізотропії - у стандартному об'ємі

Фермент кіназу, флуоресцентний ліганд і тестовану сполуку в різних концентраціях інкубують разом для досягнення термодинамічної рівноваги в таких умовах, що за відсутності тестованої сполуки флуоресцентний ліганд вірогідно (>50%) зв'язується з ферментом і в присутності достат-

ньої концентрації (>10 $\times K_i$) сильного інгібітору анізотропію незв'язаного флуоресцентного ліганду відчутно відрізняється від зв'язаного значення.

Концентрація кінази переважно має складати $\geq 2 \times K_f$. Необхідна концентрація флуоресцентного ліганду буде залежати від використовуваної апаратури й флуоресцентних і фізико-хімічних властивостей. Використовувана концентрація має бути нижчою за концентрацію кінази і переважно нижчою за половину концентрації ферменту.

Флуоресцентний ліганд являє собою наступну сполуку:



отриману з 5-[2-(4-амінометилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл]-2-хлорфенолу і родамину зеленого.

Рекомбінантну людську p38 α експресували у вигляді GST-міченого білка. Для активації білка 3,5 мкМ неактивованої p38 α інкубували в 50 мМ Трис-НСІ буфері, pH 7,5, 0,1 мМ EGTA, 0,1% 2-меркаптоетанолу, 0,1 мМ ванадату натрію, 10 мМ MgAc, 0,1 мМ АТФ із 200 нМ MBP-МКК6 при 30°C протягом 30 хв. Після активації p38 знову очищували і визначали активність з використанням стандартного єднального тесту з фільтром.

Протокол: усі компоненти розчиняли в буфері наступної сполуки: 62,5 мМ Hepes, pH 7,5, 1,25 мМ CHAPS, 1 мМ DTT, 1,25 мМ $MgCl_2$ з кінцевою концентрацією p38 α 12 нМ і флуоресцентного ліганду 5 нМ. 30 мкл даної реакційної суміші вносили в лунки, що містять 1 мкл тестованої сполуки в різних концентраціях (кінцева концентрація в межах 0,28 нМ-16,6 мкМ) чи розчинник ДМСО (кінцева концентрація 3%) у 394-лункових чорних титраційних мікропланшетах NUNC, і врівноважували протягом 3-60 хв при кімнатній температурі. Флуоресцентну анізотропію визначали на приладі Molecular Devices Acquest (хвиля порушення 485 нм/емісії 535 нм).

Визначення:

K_i = константа дисоціації для зв'язування інгібітору

K_f = константа дисоціації для зв'язування флуоресцентного ліганду.

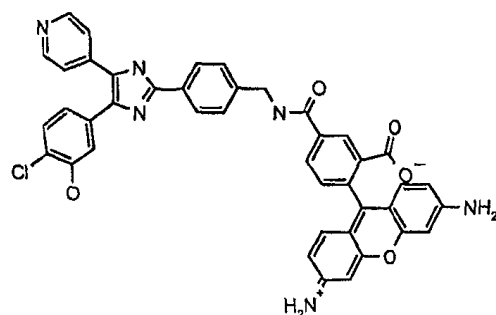
Постановка тесту зв'язування з використанням флуоресцентної анізотропії - у малому об'ємі

Фермент кіназу, флуоресцентний ліганд і тестовану сполуку в різних концентраціях інкубують разом для досягнення термодинамічної рівноваги в таких умовах, що за відсутності тестованої сполуки флуоресцентний ліганд вірогідно (>50%) зв'язується з ферментом і в присутності достат-

ної концентрації ($>10 \times K_i$) сильного інгібітору анізотропія незв'язаного флуоресцентного ліганда відчутно відрізняється від зв'язаного значення.

Концентрація кінзи переважно має складати $2 \times K_i$. Необхідна концентрація флуоресцентного ліганда буде залежати від використовуваного устаткування, флуоресценції і фізико-хімічних властивостей. Значення використовуваних концентрацій мають бути нижче концентрації кінзи і переважно нижче половини значення концентрації ферменту.

Флуоресцентний ліганд являє собою наступну сполуку:



отриману з 5-[2-(4-амінометилфеніл)-5-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл]-2-хлорфенолу і родамину зеленого.

Рекомбінантну людську р38α експресували у вигляді GST-міченого білка. Для активації білка 3,5 мкМ неактивованої р38α інкубували в 50 мМ Трис-НСІ буфері, рН 7,5, 0,1 мМ EGTA, 0,1% 2-меркаптоетанолу, 0,1 мМ ванадату натрію, 10 мМ MgCl₂, 0,1 мМ АТФ з 200 нМ МВР-МКК6 при 30°C протягом 30 хв. Після активації р38 знову очищували й визначали активність з використанням стандартного єднального тесту з фільтром.

Протокол: усі компоненти розчиняли в буфері наступної сполуки: 62,5 мМ Hepes, рН 7,5, 1,25 мМ CHAPS, 1 мМ DTT, 1,25 мМ MgCl₂ з кінцевою концентрацією р38α 12 нМ і флуоресцентного ліганда 5 нМ. 30 мкл даної реакційної суміші вносили в лунки, що містять 0,1 мкл тестованої сполуки в різних концентраціях (кінцева концентрація в межах 0,02 нМ-25 мкМ) чи розчинник ДМСО (кінцева концентрація 1,7%) у 394-лункових чорних титраційних мікропланшетах з маленьким об'ємом Greiner і врівноважували протягом 3-60 хв при кімнатній температурі. Флуоресцентну анізотропію визначали на приладі Molecular Devices Acquest (хвиля порушення 485 нм/емісії 535 нм).

Визначення:

K_i = константа дисоціації для зв'язування інгібітору

K_f = константа дисоціації для зв'язування флуоресцентного ліганда.

Слід зазначити, що тест зв'язування з використанням флуоресцентної анізотропії був представлений вище у двох форматах постановки аналізу. Єдиним розходженням між двома цими тестами був використовуваний об'єм і тип планшета. Було показано, що розходження в ефекти-

вності між двома форматами були відсутні, і дані тести слід вважати еквівалентними. Описані тут результати можна одержати при постановці аналізу в іншому форматі, і вони не будуть відрізнятися від даних даних.

Результати

Сполуки вважалися активними в даному тесті, якщо вони мали значення pIC_{50} вище 4,6 до приблизно pIC_{50} 9,0.

Показові сполуки формул (I) і (Ia), описані прикладах 1(d), 2(b), 3-6,7(c), 7(d), 8,11, 12(c), 13,17, 18(e), 19(a), 20, 21(a), 21(c), 22-30, 31(e), 32, 34, 35, 36, 37(a), 37(b), 38-55, 56(d), 57-61-78, 79(c), 80(a), 80(b), 81-95, 97(b), 98-112, 113(b), 114(b), 115, 116(b), 116(c), 117, 118(a), 118(b), 119-121 і 202(c), тестували в наведеному вище тесті, і вони показали значення pIC_{50} у межах від 5,1 до 8,4.

Сполуки з прикладів 1(a), 9, 96(d) і 114(b) не показали значення IC_{50} у концентрації нижче 16 мкМ, що привело до значення pIC_{50} нижче 4,8 у даному тесті.

Тест TR-FRET

Тест резонансної передачі енергії флуоресценції в часі - у стандартному об'ємі

Рекомбінантну людську р38α експресували у вигляді His-міченого білка. Для активації даного білка 3 мкМ неактивованої р38α інкубували в 200 мМ Трис-НСІ буфері, рН 7,4, 625 мМ NaCl, 1 мМ DDT з 27 нМ активного МКК6 (Upstate), 1 мМ АТФ і 10 мМ MgCl₂. Активність р38, активованої МКК6, оцінювали з використанням тесту резонансної передачі енергії флуоресценції в часі (TR-FRET).

Біотинільований GST-ATF2 (залишки 19-96, кінцева концентрація 400 нМ), АТФ (кінцева концентрація 125 М) і MgCl₂ (кінцева концентрація 5 мМ) у буфері для постановки тесту (40 мМ HEPES, рН 7,4, 1 мМ DTT) вносили в лунки, що містять 1 мкл сполуки в різних концентраціях чи розчинник ДМСО (кінцева концентрація 3%) у 384-лунковому чорному планшеті NUNC. Реакцію починали додаванням р38, активованої МКК6, (кінцева концентрація 100 пкМ) з одержанням загального об'єму 30 мкл. Реакційні суміші інкубували протягом 120 хв при кімнатній температурі, потім реакцію зупиняли додаванням 15 мкл 100 мМ EDTA, рН 7,4. Вносили реагент для детектування (15 мкл) у буфері (100 мМ Hepes, рН 7,4, 150 мМ NaCl, 0,1% мас./об. BSA, 1 мМ DTT), що містить політональні антифосфотреонін-АТФ-2-71-антитіла (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, США), мічені хелатним комплексом європію W-1024 (Wallac OY, Turku, Фінляндія) і APC-мічений стрептавідин (Prozyme, San Leandro, Каліфорнія, США), і реакційні суміші додатково інкубували протягом 60 хв при кімнатній температурі. Ступінь фосфорилування GST-ATF2 визначали з використанням ридеру для планшетів Packard Discovery (Perkin-Elmer Life Sciences, Pangbourne, Великобританія) у вигляді специфічного показника сигналу передачі енергії при 665 нм стосовно сигналу стандарту європію при 620 нм.

Тест резонансної передачі енергії флуоресценції в часі - у малому об'ємі

Рекомбінантну людську р38 α експресировали у вигляді His-міченого білка. Для активації даного білка 3 мкМ неактивованої р38 α інкубували в 200 мМ Трис-HCl буфері, рН 7,4, 625 мМ NaCl, 1мМ DDT з 27 нМ активного МКК6 (Upstate), 1 мМ АТФ і 10 мМ MgCl₂. Активність р38, активованої МКК6, оцінювали з використанням тесту резонансної передачі енергії флуоресценції в часі (TR-FRET).

Біотинільований GST-ATF2 (залишки 19-96, кінцева концентрація 400 нМ), АТФ (кінцева концентрація 125 М) і MgCl₂ (кінцева концентрація 5 мМ) у буфері для постановки тесту (40 мМ HEPES, рН 7,4, 1 мМ DTT) вносили в лунки, що містять 0,1 мкл сполуки в різних концентраціях чи розчинник ДМСО (кінцева концентрація 1,7%) у 384-лунковому чорному планшеті Greiner. Реакцію починали додаванням р38, активованої МКК6, (кінцева концентрація 100 пкМ) з одержанням загального об'єму бмкл. Реакційні суміші інкубували протягом 120 хв при кімнатній температурі, потім реакцію зупиняли додаванням 3 мкл реагенту для детектування в буфері (100 мМ Hepes, рН 7,4, 150 мМ NaCl, 0,1% мас./об. BSA, 1 мМ DTT, 100 мМ EDTA), що містить поліклональний антифосфотреонін-ATP2-71-антитіла (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, США), мічені хелатним комплексом європію W-1024 (Wallac OY, Turku, Фінляндія) і APC-мічений стрептавідин (Prozyme, San Leandro, Каліфорнія, США). Реакційні суміші додатково інкубували протягом 60 хв при кімнатній температурі. Ступінь фосфорилування GST-ATF2 визначали з використанням ридеру для планшетів BMG Rubystar (BMG, Великобританія) у вигляді специфічного показника сигналу передачі енергії при 665 нм стосовно сигналу стандарту європію при 620 нм.

Слід зазначити, що тест резонансної передачі енергії флуоресценції в часі був представлений вище у двох форматах постановки аналізу. Єдиним розходженням між двома цими тестами був використовуваний об'єм і тип планшета. Було показано, що розходження в ефективності між двома форматами були відсутні, і дані тести варто вважати еквівалентними. Описані тут результати можна одержати при постановці аналізу в іншому форматі, і вони не будуть відрізнятися від цих даних.

Результати

Сполуки вважалися активними в даному тесті, якщо мали значення рIC₅₀ вище 4,6 до приблизно рIC₅₀ вище 10,0.

Показові сполуки формул (I) і (Ia), описані прикладах 9, 10, 15, 18(e), 31(e), 34, 36, 56(d), 57, 60-62, 66, 74, 78,79(c), 98-107, 109, 112, 113(b), 114(b), 117, 118(a), 118(b), 119-149, 150(d), 151-156, 158-160, 162, 163(b), 163(c), 164-178, 179(b), 179(c), 180-187, 188(b), 189-192, 193(a), 193(b), 194-201, виявили активність у даному тесті.

Дані для сполук із приклада 97(b) і приклада 115 при багаторазовому тестуванні мали широкий розкид значення рIC₅₀ від 7,4 до нижче 4,6 у даному тесті. Сполука з приклада 188(a) не пока-

зало IC₅₀ у концентрації нижче 16 мкМ, що приводило до значення рIC₅₀ нижче 4,8.

Для даних цілей представлені результати тесту HTRF і флуоресцентної анізотропії зв'язування кінази:

рIC ₅₀	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (мкМ)
4,00	100000,0	100
5,0	100000,0	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

Індукована TNF продукція IL-8 у людських нейтрофілах

Дію тестованих сполук на індуковану TNF продукцію IL-8 людськими нейтрофілами оцінювали в такий спосіб. Нейтрофіли одержували з крові, отриманої від добровольців донорів з використанням стандартних методів. Кров відбирали в шприци з гепарином і нашаровували на реактив histopaque (30 мл/20 мл). Після центрифугування осад еритроцитів ресуспендували в PBS і відокремлювали в градієнті декстрану. Еритроцити лізували водою протягом 40 сек, залишаючи гранулоцити, зібрані при центрифугуванні, і ресуспендували з розрахунку 1,5x10⁶ клітин/мл. Клітини вносили (0,5-1 мл) у 48-лункові планшети, у яких уже знаходилася тестована сполука в кінцевій концентрації 1000х у нерозбавленому ДМСО чи 10% ДМСО в середовищі RPMI1640 з 10% FBS. Як індуктор використовували TNF (у кінцевій концентрації 100 нг/мл). Клітини інкубували приблизно протягом 20 од при 37°C, в атмосфері з 5% CO₂. За допомогою сендвіч ELISA у безклітинному супернатанті визначали концентрацію IL-8 і розраховували інгібування стосовно контролю з ДМСО, але без сполуки.

Результати

Сполуки вважалися активними в даному тесті, якщо мали значення IC₅₀ нижче 10 мкМ до приблизно IC₅₀ нижче 0,0001 мкМ при дослідженні в концентраціях до 100 нМ.

Показові сполуки формул (I) і (Ia), описані прикладах 2(b), 3, 5, 6, 8, 13, 18(e), 21(c), 22-26, 28-30, 31(e), 32-36, 37(a) і (b), 38-47, 54, 56(d), 57-66, 68-78, 79(c), 80(b), 81-85, 87, 95, 99-105, 107, 109, 112, 113(b), 114(b), 115, 117, 118(b), 119, 122-129, 132-145, 147-149, 150(d), 151, 158-160, 162, 163(c), 164-170, 172-178, 179(c), 180-187, 193(b) і 194-201, були піддані тестуванню і виявилися активними.

Сполуки з прикладів 1(a), 7(c) і (d), 9-11, 12(c), 14(c), 15-17, 51-53, 80(a), 110, 111, 116(b), 118(a), 146, 152-157, 163(b), 171, 170(b), 188(a) і (b), 193(a), 189 і 191-192 показували значення IC₅₀ вище 0,1мкМ у даному тесті. Сполуки з прикладів 130 і 131 мали значення IC₅₀ вище 0,01 мкМ у даному тесті. Сполука з приклада 190 показувала значення IC₅₀ вище 0,03 мкМ у даному тесті. Дані останні сполуки піддавали скринінгу в іншій верхній концентрації в порівнянні з зазначеною вище групою. Незважаючи на те, що було встановлено,

що дані сполуки не приводять до придушення продукції IL-8 більш ніж на 50% у концентрації 100 нМ, можна припустити, що деякі з них при повторному тестуванні в зростаючих концентраціях будуть приводити до 50% інгібування.

Дані для сполук з приклада 202(с) при багаторазовому тестуванні мали широкий розкид значення IC_{50} від 0,01 мкМ до IC_{50} вище 0,1 мкМ у даному тесті. Сполука з приклада 120 при багаторазовому тестуванні мала широкий розкид значення IC_{50} вище 0,001 мкМ до вище 0,1 мкМ у даному тесті.

Модель індукованої LPS нейтрофіли на пацюках

Дію сполук на приплив нейтрофілів у легені у стимульованих LPS пацюків оцінювали в такий спосіб. Тестовану сполуку суспендували в одному з наступних розчинів: 0,5% твін 80/PBS, 0,5% твін 80/фізіологічний розчин, 10% EtOH/фізіологічний розчин (при доведенні рН до 2,0 чи 8,0 за допомогою HeI чи без доведення рН), фізіологічний розчин із рН 2,0, 6,5 чи 8,0, 0,5% трагакант, 1% ДМСО/20% енкапсин/фізіологічний розчин чи підкислений 5% трагакант. Процес суспендування можна проводити з використанням скляного гомогенізатора. Для введення в трахею тварин присипляли інгаляцією ізофлурану і клали на спину, трахею інтубували зондом з нержавіючої сталі (1,5 дюйма, 22 номер, невелика олива на кінці) чи Penn-Century Microsprayer Aerosolizer (модель IA-1B) і вводили 200 мкл розчину для введення. За станом тварин спостерігали візуально під час процесу відновлення, що тривав, як правило, протягом 2 хв. Слід зазначити, що альтернативно тестовані сполуки можна вводити за допомогою мікророзпилювача у вигляді сухого порошку в суміші з придатним наповнювачем, таким як лактоза.

Пацюків, оброблених сполукою чи розчинником (попередня обробка протягом 15 хв - 24 год), піддавали впливу LPS в аерозолі (100 мкг/мл) протягом 15 хв. Через 4 год пацюків піддавали евтаназії введенням пентобарбіталу (100 мг/кг внутрішньочеревним способом) і дихальні шляхи промивали 5 разів по 5 мл забуференим фосфатом фізіологічним розчином. Зібрані клітини забарвлювали (Diffquick) і підраховували їх загальну й диференціальну кількість. У типовому досліді макрофаги складали 40-70% від загальної кількості клітин і поліморфонуклеарні клітини знаходилися у відносній кількості 30-60% від загальної кількості клітин. Придушення кількості нейтрофілів у порівнянні з контролем без сполуки розраховували на основі диференціальних значень.

Тест проводили в різних умовах: варіювали концентрацію, час попередньої обробки, форму сполуки (кристалічну, аморфну, сольову, мікронізовану) і застосування сполуки у вологій чи сухій формі.

Дані виражали у вигляді % придушення при використанні конкретної концентрації і часу попередньої обробки. Незважаючи на те, що ряд сполук не привів до статистично достовірного результату ($p > 0,05$), вважається, що при

повторному тестуванні у зростаючих концентраціях і/чи зміні часу попередньої обробки деякі з них можуть досягти статистичної значимості ($p < 0,05$).

У даному тесті тестували показові сполуки за винаходом.

Сполуки з прикладів 4,22, 27, 29, 31(E), 34, 44, 56(d), 57, 58, 59, 60, 61, 66, 68, 69, 72, 73, 77, 78, 79(c), 101, 103, 104, 105, 107, 109, 117, 119, 124, 133, 137, 160, 166, 167 і 173 приводили до статистично достовірного інгібування нейтрофілії, щонайменше, при одному ряді умов, використаних у даному тесті.

Сполуки з прикладів 23, 24, 25, 28, 32, 67, 70, 71, 76, 95, 99, 100, 102, 112, 113(b), 115, 118(b), 120, 122, 125, 129, 130, 132, 134, 138, 147, 162, 163(c), 169, 178, 181 і 185 не привели до статистично достовірного інгібування нейтрофілії, щонайменше, при одному ряді умов, використаних у даному тесті.

Сполуки з прикладів 120, 128, 135, 149, 168, 172, 174 і 175 виявилися неактивними в даному тесті.

TNF- α у тесті травматичного ушкодження мозку

Даний тест відноситься до дослідження експресії мРНК фактора некрозу пухлин у визначених областях мозку після експериментального латерального травматичного ушкодження мозку (TBI), що виявляється по перкусії рідини, у пацюків. Оскільки TNF- α здатний індукувати фактор росту нервової тканини (NGF) і стимулювати вивільнення інших цитокінів з активованих астроцитів, дана посттравматична зміна експресії гена TNF- α відіграє важливу роль при гострій і регенеративній реакції у відповідь на травму в ЦНС. Придатний метод можна знайти в WO 97/35856, розкриття якої включено тут для інформації.

Модель ушкодження в ЦНС для оцінки мРНК IL-1 β

За допомогою даного тесту можна охарактеризувати регіональну експресію мРНК інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) у певних ділянках мозку після експериментального латерального травматичного ушкодження мозку (TBI), що виявляється по перкусії рідини, у пацюків. Результати, отримані при постановці даного тесту, вказують, що після TBI регіонально має місце стимуляція тимчасової експресії мРНК IL-1 β у певних ділянках мозку. Дані регіональні зміни в цитокінах, таких як IL-1 β , відіграють роль у посттравматичних і регенеративних наслідках травми мозку. Придатний метод можна знайти в WO97/35856, розкриття якої включено тут для інформації.

Дослідження ангиогенезу

Тест, описаний у WO 97/35856, розкриття якої включено тут для інформації, представляє тест для дослідження ангиогенезу при запаленні, який можна використовувати для демонстрації того, що інгібування цитокінів буде зупиняти руйнування тканини при надлишковій чи неадекватній проліферації кровоносних судин.

Тест із риновірусом/вірусом грипу

Клітинні лінії, риновірус серотипу 39 і вірус грипу A/PR/8/34 одержували з Американської

колекції типових культур (ATCC). Клітини BEAS-2B культивували відповідно до інструкцій, отриманих з ATCC, з використанням середовища BEGM (культуральне середовище для бронхіального епітелію) виробництва Clonetics Corp. Культури клітин HELA, що використовували для детектування й титрування вірусу, підтримували в мінімальному есенційному середовищі Голка, що містить 10% фетальної телячої сироватки, 2 мМ L-глутаміну й 10 мМ HEPES буфера (MEM).

Використовували модифікований метод Subauste et al., вище, для інфікування в умовах *in vitro* людських бронхіальних епітеліальних клітин риновірусом у даних дослідках. Клітини BEAS-2B (з титром 2×10^5 клітин/лунку) культивували в покритих колагеном лунках протягом 24 год перед зараженням риновірусом. Риновірус серотипу 39 вносили в клітинні культури на 1 год інкубації при 34°C, після чого посівний матеріал заміняли на свіжу порцію середовища й культури інкубували ще протягом 72 год при 34°C. У супернатантах, зібраних через 72 год після інфікування, визначали концентрацію цитокінів за допомогою ELISA при використанні промислово доступних наборів (R&D Systems). Також оцінювали вихід вірусу з культуральних супернатантів з використанням методу мікротитрації в культурах клітин HELA (Subauste et al., вище 1995). У культурах, оброблених інгібіторами р38 кінази, препарат вносили за 30 хв до зараження. Маткові розчини сполук готували в ДМСО (10 мМ препарату) і зберігали при -20°C.

Для детектування р38 кінази культури інкубували в основному середовищі без факторів росту і добавок з метою зниження ендогенних рівнів активованої р38 кінази. Збирали клітини на різні тимчасові точки після додавання риновірусу. Детектування фосфорильованого тирозину р38 кінази імуноблотингом здійснювали з використанням промислово доступного набору і проводили відповідно до інструкцій виготовника (PhosphonoPlus р38 MAPK Antibody Kit: New England BioLabs Inc.).

У деяких дослідках клітини BEAS-2B інфікували вірусом грипу (штам A/PR/8/34) замість риновірусу. Через 48 і 72 год послу зараження збирали культуральні супернатанти й аналізували ELISA на цитокіни, як описано вище.

Клітини і вірус: вірус грипу A/PR/8/34 субтип H1N1 (VR-95 Американська колекція типових культур, Rockville, MD) культивували в алантоїсній порожнині 10-денних курячих ембріонів. Після інкубації при 37°C й охолодження протягом 2,5 год при 4°C збирали алантоїсну рідину, об'єднували й центрифугували (1000 gcf; 15 хв; 4°C) для видалення клітин. Супернатант розділяли на аліквотні порції і зберігали при -70°C. Титр маткової культури вірусу складав $1,0 \times 10^{10}$ інфекційної дози для тканинної культури/мл (TCID₅₀).

Протокол зараження: мишей самок Balb/cAnNCrlBr у віці 46 тижнів одержували з розплідника Charles River, Raleigh, NC. Тварин заражували інтраназально. Мишей піддавали анестезії внутрішньочеревним введенням кетаміну (40 мг/кг; Forte Dodge Labs, Fort Dodge, Ia) і ксилази-

ну (5 мг/кг; Miles, Shawnee Mission, Ks) і потім вводили в дозі 100 TCID₅₀ PR8 при розведенні в 20 мкл PBS. За станом тварин щодня спостерігали у відношенні прояву ознак зараження. Всі досліді на тваринах проводили з дозволу SmithKline Beechem Pharmaceutical Institutional Animal Care and Use Committee.

Титрація вірусу: на різні тимчасові точки після зараження тварин умертвляли й в асептичних умовах вилучали легені. Тканини гомогенізували в резервуарах зі скляними кульками розміром 1 мікрон (Biospec Products, Bartlesville, OK) і 1 мл мінімального середовища Голка. Для відділення клітинних осколків проводили центрифугування при 1000 gcf протягом 15 хв при 4°C і супернатант у серійних розведеннях наносили на собачі ниркові клітини Madin-Darby (MDCK). Через 5 днів інкубації при 37°C (5% CO₂) додавали 50 мкл 0,5% курячих еритроцитів на лунку і результати аглютинації оцінювали через 1 год при кімнатній температурі. Титр вірусу виражали у вигляді 50% інфекційної дози для тканинної культури/мл (TCID₅₀), розрахованої аналізом регресії.

ELISA: концентрацію цитокінів визначали кількісною ELISA з використанням промислово доступних наборів. Проби вусної тканини гомогенізували з використанням гомогенізатора для тканин у PBS. Для відділення клітинних осколків проводили центрифугування при 14000 об/хв протягом 5 хв. Концентрацію цитокінів і граничні рівні визначали, як описано виготовником; IL-6, IFN-γ і KC (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Мілопероксидазний тест: активність мілопероксидази (MPO) визначали кінетично, як описано Bradley et al. (1982). Коротко рогилицю кроликів гомогенізували в гексадецилтриметиламонії броміді (HTAB) (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo), що його розчиняли в 0,5 г фосфаті калію (J. N. Baker Scientific, Phillipsburg, NJ). Після гомогенізації проби піддавали обробці ультразвуком при заморожуванні-відтаванні (Cole-Parmer 8853, Cole-Parmer, Vernon Hills, IL) тричі. Потім суспензії освітлювали центрифугуванням при 12500хg протягом 15 хв при 4°C. Активність ферменту MPO визначали колориметричним методом зі зміни поглинання під час реакції О-діанізидину дигідрохлориду (ODI) 0,175 мг/мл (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) з 0,0002% перекисом водню (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo). Визначення проводили з використанням спектрофотометру Beckman Du 640 (Fullerton, CA), постаченого пристроєм для регуляції температури. 50 мкл матеріалу, призначеного для аналізу, додавали до 950 мкл ODI і визначали зміну поглинання при довжині хвилі 460 нм протягом 2 хв при 25°C.

Повна плетизмографія тіла: заражених вірусом грипу мишей поміщали в камеру для проведення повної плетизмографії тіла з внутрішнім об'ємом, рівним приблизно 350 мл. У камеру подавали повітряний потік зі швидкістю 1/хв і фіксували зміни потоку, і записували на пристрої для збору даних Вихсо і системі для дихального аналізу (Buxco Electronics, Sharon, CT). Тваринам давали можливість акліматизуватися до камери плетизмографу протягом 2 хв перед реєстрацією

даних по повітряному потоку. Визначення повітряного потоку проводили у вигляді $Penh$ (збільшена пауза). Раніше було показано, що $Penh$ представляє показник обструкції дихальних шляхів і корелює з підвищеним внутріплевральним тиском. Алгоритм розрахунку $Penh$ представляє наступне: $Penh = [\text{час видиху} / \text{час вдиху} - 1] \times (\text{пік видихуваного потоку} / \text{пік вдихуваного потоку})$, де час релаксації представляє час, необхідний для видиху 70% збільшеного/зменшеного об'єму.

Визначення насичення киснем артеріальної крові: для визначення добового насичення киснем артеріальної крові $\%SpO_2$ використовували ветеринарний імпульсний оксиметр на розміщення на кінцівки Nonin 8500V з лінгвальним датчиком (Nonin Medical, Inc., Plymouth MN), як описано (Sidwell et al., 1992, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36:473-476).

Додаткові дані й модифікації тестів можна знайти в PCT/US00/25386 (WO01/19322), поданий

15 вересня 2000, розкриття якої включено тут у повному обсязі для інформації.

Усі публікації, включаючи, але не обмежуючись патентами і заявками на патенти, цитовані в даній заявці, включені для інформації, так якби кожна публікація була спеціально й окремо включена як джерело для інформації.

Представлений вище опис цілком розкриває винахід, включаючи його кращі варіанти здійснення. Модифікації й удосконалення варіантів здійснення, конкретно розкритих тут, охоплюються обсягом подальшої формули винаходу. Без додаткового експериментування фахівці в даній галузі, напевно, розуміють, що з використанням попереднього опису можна в повному обсязі застосовувати даний винахід. Отже, приклади, представлені тут, є тільки ілюстративними і жодним чином не призначені для обмеження даного винаходу. Варіанти здійснення винаходу, у яких заявляється виключне право і привілей, визначаються у формулі винаходу в такий спосіб.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

- <110> CALLAHAN, James F.
BOEHM, Jeffrey C.
COOPER, Anthony William James
LIVIA, Stefano
NEVINS, Neysa
WAN, Zehong
NORTON, Beth A.
- <120> НОВІ СПОЛУКИ
- <130> PU61314
- <140> 11/388,968
- <141> 2006-03-24
- <150> 60/665,315
- <151> 2005-03-25
- <160> 1
- <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
- <210> 1
- <211> 21
- <212> PRT
- <213> Штучна послідовність
- <220>
- <223> Епідермальний фактор росту рецептор-похідної пептиду
- <400> 1
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Arg | Glu | Leu | Val | Glu | Pro | Leu | Thr | Pro | Ser | Gly | Glu | Ala | Pro | Asn |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Gln | Ala | Leu | Leu | Arg | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
- 20