



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119136** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**C07D 213/50** (2006.01)  
**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 407/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

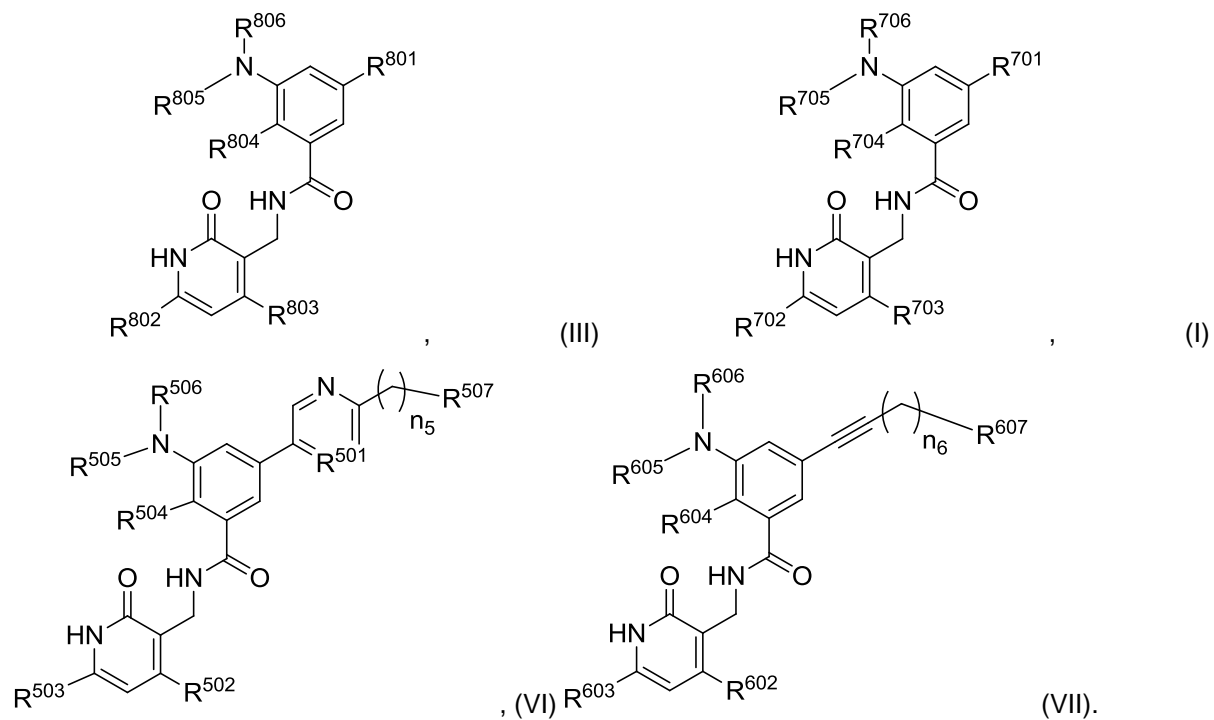
<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2015 04699</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Кунтц Кевін Уейн (US), Кемпбелл Джон Еммерсон (US), Секі Масасі (JP), Сіроторі Сюдзі (JP), Ітано Ватару (JP), Чжен Ваньцзюнь (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>15.10.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕПІЗАЙМ, ІНК., 400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.05.2019</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/714,145, 61/714,140, 61/780,703, 61/786,277</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 2012/0071418 A1, 22.03.2012 WO 2012/142513 A1, 18.10.2012 WO 2012/142504 A1, 18.10.2012 WO 2013/138361 A1, 19.09.2013</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>15.10.2012, 15.10.2012, 13.03.2013, 14.03.2013</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US, US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.09.2015, Бюл.№ 17</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.05.2019, Бюл.№ 9</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2013/065127, 15.10.2013</b>		

**(54) ЗАМІЩЕНІ ФЕНІЛКАРБОКСАМІДНІ СПОЛУКИ**

**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується заміщених фенілкарбоксамідних сполук формул (III), (I), (VI) або (VII)

UA 119136 C2



Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять зазначені сполуки, і способів лікування раку шляхом введення зазначених сполук і фармацевтичних композицій суб'єктам, що потребують цього. Даний винахід також стосується застосування зазначених сполук для дослідницьких або інших нетерапевтичних цілей.

## РОДИННІ ЗАЯВКИ

[001] Дана заявка просить пріоритет на підставі попередніх заявок на патент США №№ 61/714140, поданої 15 жовтня 2012 р., 61/714145, поданої 15 жовтня 2012 р., 61/780703, поданої 13 березня 2013 р., і 61/786277, поданої 14 березня 2013 р. Зміст кожної із зазначених

5 попередніх заявок включений в дану заявку у всій повноті за допомогою посилань.

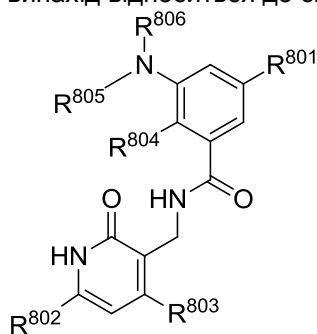
## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[002] Існує постійна потреба в нових агентах, що діють як інгібітори активності EZH2, які можна застосовувати для лікування розладів, опосередкованих EZH2 (наприклад, раку).

## КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

10 [003] В одному з аспектів даний винахід відноситься до заміщених бензольних сполук нижчепредставлених формул або до їх фармацевтично прийнятних солей.

[004] В одному з аспектів даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули III:



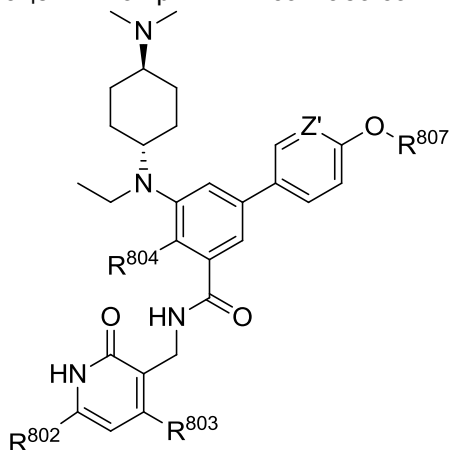
(III)

15 або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де  $R^{801}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-8}$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-3 гетероатома, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, кожний з яких містить як замісник  $O-C_{1-6}$  алкіл- $R_x$  або  $NH-C_{1-6}$  алкіл- $R_x$ , де  $R_x$  являє собою гідроксил,  $O-C_{1-3}$  алкіл або  $NH-C_{1-3}$  алкіл, і  $R_x$  можливо додатково заміщений  $O-C_{1-3}$  алкілом або  $NH-C_{1-3}$  алкілом, крім випадків, коли  $R_x$  являє собою гідроксил; і  $R^{801}$  можливо додатково заміщений;

20 кожний з  $R^{802}$  і  $R^{803}$  незалежно являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкоксил або  $C_6-C_{10}$  арилокси, кожний з яких можливо заміщений одним або більше галогенами;

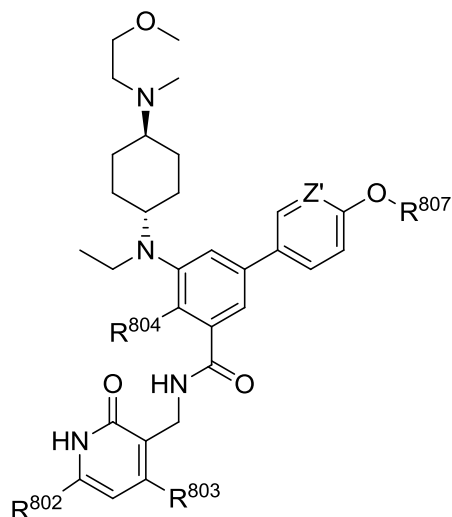
кожний з  $R^{804}$  і  $R^{805}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл; і  $R^{806}$  являє собою  $-Q_x-T_x$ , де  $Q_x$  являє собою зв'язок або  $C_{1-4}$  алкілну сполучну групу,  $T_x$  являє собою H, можливо заміщений  $C_{1-4}$  алкіл, можливо заміщений  $C_3-C_8$  циклоалкіл або можливо заміщений 4-14-членний гетероциклоалкіл.

25 [005] Підмножини сполук формули III включають сполуки формули IVa або IVb та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати:



(IVa)

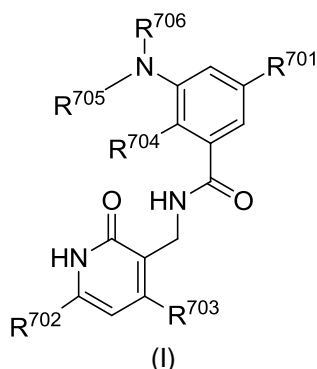
або



(IVb),

де  $Z'$  являє собою CH або N, і  $R^{807}$  являє собою  $C_{2-3}$  алкіл- $R_x$ .

30 [006] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули I:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

5  $R^{701}$  являє собою H, F,  $OR^{707}$ ,  $NHR^{707}$ ,  $-(C\equiv C)-(CH_2)_{n7}-R^{708}$ , феніл, 5- або 6-членний гетероарил,  $C_{3-8}$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-3 гетероатома, де кожний з фенілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $C_{3-8}$  циклоалкілу або 4-7-членного гетероциклоалкілу незалежно можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену,  $C_{1-3}$  алкілу, OH,  $O-C_{1-6}$  алкілу,  $NH-C_{1-6}$  алкілу та  $C_{1-3}$  алкілу, заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілом або 4-7-членним гетероциклоалкілом, що містить 1-3 гетероатома, де кожний з  $O-C_{1-6}$  алкілу та  $NH-C_{1-6}$  алкілу можливо заміщений гідроксилем,  $O-C_{1-3}$  алкілом або  $NH-C_{1-3}$  алкілом, кожний з  $O-C_{1-3}$  алкілу та  $NH-C_{1-3}$  алкілу можливо додатково заміщений  $O-C_{1-3}$  алкілом або  $NH-C_{1-3}$  алкілом;

кожний з  $R^{702}$  і  $R^{703}$  незалежно являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкоксил або  $C_6-C_{10}$  арилокси, кожний з яких можливо заміщений одним або більше галогенами;

15 кожний з  $R^{704}$  і  $R^{705}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

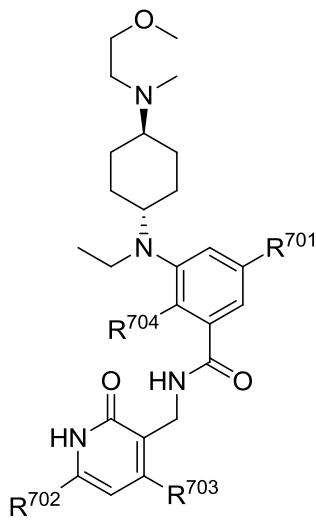
$R^{706}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ , де один або обидва  $C_{1-4}$  алкілу містять як замісник  $C_{1-6}$  алкокси; або  $R^{706}$  являє собою тетрагідропіраніл;

20  $R^{707}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з гідроксилу,  $C_{1-4}$  алкокси, аміно, моно- або ді- $C_{1-4}$  алкіламіно,  $C_{3-8}$  циклоалкілу та 4-7-членного гетероциклоалкілу, що містять 1-3 гетероатома, де кожний з  $C_{3-8}$  циклоалкілу або 4-7-членного гетероциклоалкілу незалежно можливо додатково заміщений  $C_{1-3}$  алкілом;

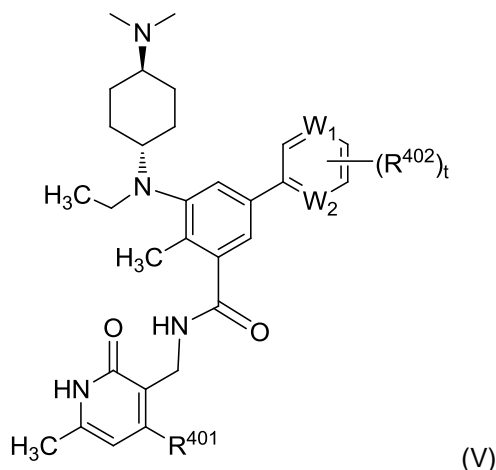
25  $R^{708}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з OH, галогену й  $C_{1-4}$  алкокси, 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-3 гетероатома, або  $O-C_{1-6}$  алкіл, де 4-7-членний гетероциклоалкіл можливо додатково містить як замісник OH або  $C_{1-6}$  алкіл; і

$n_7$  дорівнює 0, 1 або 2.

[007] Підмножина сполук формули I включає сполуки формули II та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати:



30 [008] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули V:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

$W_1$  являє собою N або CH;

$W_2$  являє собою N або CH;

5  $R^{401}$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл;

$R^{402}$  являє собою (a) OH, (b)  $(CH_2)_v$ -O- $(C_1$ - $C_6$  алкіл), (c) O( $C_1$ - $C_6$  алкіл), (d)  $(CH_2)_j$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, (e)  $(CH_2)_k$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, (f) O- $(CH_2)_u$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл або (g) O- $(CH_2)_v$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (b)-(g) можливо містять як замісник  $R^{402a}$ ,

$R^{402a}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл, OH або O( $C_1$ - $C_6$  алкіл);

$t$  дорівнює 1, 2 або 3;

15  $u$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$v$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$j$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;  $i$

$k$  дорівнює 0, 1, 2 або 3; за умови, що якщо  $R^{402}$  являє собою піперазиніл,  $W_1$  і  $W_2$  являють собою N.

20 [009] У деяких сполуках формули V  $W_1$  являє собою N, і  $W_2$  являє собою CH.

[010] У деяких сполуках формули V  $R^{401}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^{401}$  являє собою метил або ізопропіл. Наприклад,  $R^{401}$  являє собою метил.

[011] У деяких сполуках формули V  $R^{402}$  являє собою  $(CH_2)_k$ -4-7-членний насичений гетероцикл, що містить один або більше атомів азоту або кисню.

25 [012] У деяких сполуках формули V  $k$  дорівнює 0 або 1. Наприклад,  $k$  дорівнює 0. Наприклад,  $k$  дорівнює 1.

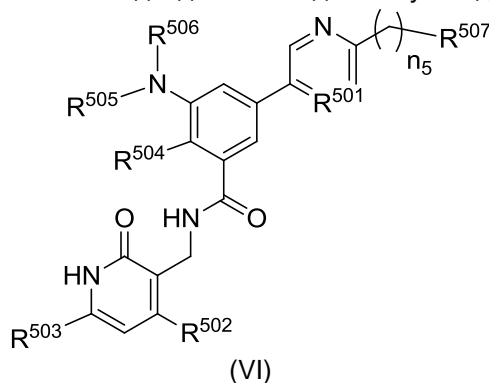
[013] У деяких сполуках формули V  $R^{402}$  являє собою азетидиніл, піперазиніл або піперидиніл.

30 [014] У деяких сполуках  $R^{402}$  являє собою  $(CH_2)$ -азетидиніл,  $(CH_2)$ -піролідиніл,  $(CH_2)$ -піперидиніл,  $(CH_2)$ -морфолініл або  $(CH_2)$ -діазепаніл.

[015] У деяких сполуках формули V  $t$  дорівнює 1.

[016] У деяких сполуках формули V  $R^{402a}$  являє собою OH, метил або метокси.

[017] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули VI:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

$n_5$  дорівнює 0, 1 або 2;

$R^{501}$  являє собою C(H) або N;

кожний з  $R^{502}$ ,  $R^{503}$ ,  $R^{504}$  і  $R^{505}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{506}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ , або піперидин,

5 заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами;

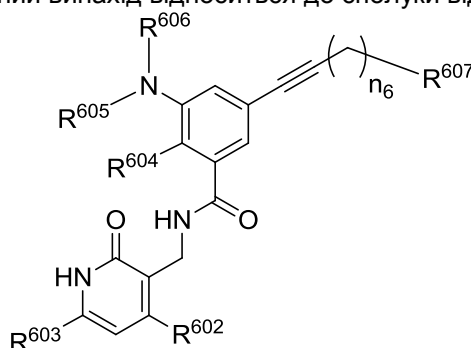
якщо  $R^{501}$  являє собою C(H),  $R^{507}$  являє собою морфолін; піперидин, діазепан, піролідін, азетидин, O- $C_{1-6}$  алкіл або O-гетероцикл, де гетероцикл являє собою 4-7-членний гетероцикл, що містить кисень або азот або і кисень, і азот, і де азот можливо заміщений  $C_{1-3}$  алкілом; де піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як

10 замісник OH,  $C_{1-6}$  алкіл або O- $C_{1-3}$  алкіл;

або якщо  $R^{501}$  являє собою C(H),  $R^{507}$  може являти собою піперазин, можливо додатково заміщений  $C_{1-6}$  алкілом, за умови, що  $R^{506}$  являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами;

якщо  $R^{501}$  являє собою N,  $R^{507}$  являє собою морфолін; піперидин; піперазин; діазепан; піролідін; азетидин; O- $C_{1-6}$  алкіл або O-гетероцикл, де гетероцикл являє собою 4-7-членний гетероцикл, що містить кисень або азот або і кисень, і азот, і де азот можливо заміщений  $C_{1-3}$  алкілом; де піперидинова, піперазинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник OH,  $C_{1-6}$  алкіл або O- $C_{1-3}$  алкіл.

[018] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули VII:



(VII)

або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

$n_6$  дорівнює 1 або 2;

кожний з  $R^{602}$ ,  $R^{603}$ ,  $R^{604}$  і  $R^{605}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

25  $R^{606}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ , або піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами; і

$R^{607}$  являє собою морфолін, піперидин, піперазин, піролідін, діазепан, азетидин або O- $C_{1-6}$  алкіл, де піперидинова, діазепанова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник OH або  $C_{1-6}$  алкіл.

30 [019] У даному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять один або більше фармацевтично прийнятних носіїв й одну або більше сполук, вибраних зі сполук кожної з формул, описаних у даній заявці.

[020] Інший аспект даного винаходу являє собою спосіб лікування або запобігання розладу, опосередкованого EZH2. Зазначений спосіб включає введення суб'єктові, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук, вибраних зі сполук кожної з формул, описаних у даній заявці. Зазначений розлад, опосередкований EZH2, являє собою захворювання, розлад або стан, щонайменше частково опосередкований активністю EZH2. В одному з варіантів реалізації розлад, опосередкований EZH2, відноситься до підвищеної активності EZH2. В одному з варіантів реалізації розлад, опосередкований EZH2, являє собою ракове захворювання. Ракове захворювання, опосередковане EZH2, може являти собою лімфому, лейкоз або меланому, наприклад, дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (ДККЛ), неходжкінську лімфому (НХЛ), фолікулярну лімфому, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, лейкоз змішаного походження або мієлодиспластичні синдроми (МДС). В одному з варіантів реалізації ракове захворювання, опосередковане EZH2, може являти собою злоякісну рабдоїдну пухлину або INI1-дефіцитну пухлину. Гістологічний діагноз злоякісної рабдоїдної пухлини залежить від ідентифікації характерних рабдоїдних клітин (великих клітин з ексцентрично розташованими ядрами та надлишком еозинофільної цитоплазми) й імуногістохімії з використанням антитіл до віментину, кератину та мембранному антигену клітин епітелію. У більшості злоякісних рабдоїдних пухлин ген SMARCB1/INI1, розташований у сегменті хромосоми 22q11.2,

інактивується шляхом делецій та/або мутацій. В одному з варіантів реалізації злоякісні рабдоїдні пухлини можуть являти собою INI1-дефіцитну пухлину.

[021] Якщо не зазначено інший, будь-який опис способу лікування включає застосування сполук для забезпечення лікування або профілактики, представленої в даному описі, а також застосування сполук для одержання лікарських засобів для лікування або запобігання зазначеного стану. Лікування включає лікування людей або тварин, відмінних від людей, включаючи моделі гризунів й інші моделі захворювань. Способи, описані в даній заявці, можуть бути використані для виявлення кандидатів, що підходять для лікування або запобігання розладів, опосередкованих EZH2. Наприклад, у даному винаході також запропоновані способи визначення інгібітора EZH2 дикого типу, мутантного EZH2 (наприклад, Y641, A677 і/або A687 мутантного EZH2) або їх обох.

[022] Наприклад, спосіб включає стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з аномальним метилуванням H3-K27, ефективної кількості однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, де сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання. Приклади аномального метилування H3-K27 можуть включати загальне збільшення та/або зміну розподілу ди- або триметилування H3-K27 у хроматині ракових клітин.

[023] Наприклад, ракове захворювання вибране з групи, що складається з ракових захворювань з надекспресією EZH2 або інших субодиниць PRC2, що містить мутації з втратою функції в H3-K27-деметилазах, таких як UTX, або з надекспресією допоміжних білків, таких як PHF19/PCL3, здатних збільшувати та/або змінювати напрямок дії EZH2 (див. посилання в Sneeringer et al. Proc Natl Acad Sci USA 107(49):20980-5, 2010).

[024] Наприклад, спосіб включає стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з надекспресією EZH2, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, де сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання.

[025] Наприклад, спосіб включає стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з мутацією з втратою функції в H3-K27-деметилазі UTX, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, де сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання.

[026] Наприклад, спосіб включає стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з надекспресією допоміжного(их) компонента(ів) PRC2, такого(их) як PHF19/PCL3, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, де сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання.

[027] В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу модулювання активності EZH2 дикого типу, каталітичної субодиниці комплексу PRC2, що каталізує моно-, ди- і триметилування лізину 27 гістона H3 (H3-K27). Наприклад, даний винахід відноситься до способу інгібування активності EZH2 у клітині. Зазначений спосіб можна здійснювати in vitro або in vivo.

[028] В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27 у суб'єкта. Зазначений спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, для інгібування гістонметилтрансферазної активності EZH2, що призводить до інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27 у суб'єкта.

[029] Наприклад, спосіб включає стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з експресією мутантного EZH2, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, де сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання.

[030] Наприклад, ракове захворювання вибирають з групи, що складається з фолікулярної лімфоми та дифузійної крупноклітинної В-клітинної лімфоми (ДККЛ) В-клітинного підтипу клітин гермінативного центра. Наприклад, ракове захворювання являє собою лімфому, лейкоз або меланому. Переважно, лімфома являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), фолікулярну лімфому або дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому. Альтернативно, лейкоз являє собою хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз або лейкоз змішаного походження.

[031] Наприклад, передраковий стан являє собою мієлодиспластичні синдроми (МДС, раніше відомі як передлейкози).

[032] Наприклад, ракове захворювання являє собою гематологічне ракове захворювання.

[033] Наприклад, ракове захворювання вибирають з групи, що складається з раку мозку та центральної нервової системи (ЦНС), раку голови та шиї, раку нирок, раку яєчників, раку підшлункової залози, лейкозу, раку легенів, лімфоми, мієломи, саркоми, раку молочної залози та раку передміхурової залози. Переважно, суб'єкт, що потребує лікування, являє собою суб'єкт, у якого раніше був діагностований, діагностований або є схильність до розвитку раку мозку та ЦНС, раку нирок, раку яєчників, раку підшлункової залози, лейкозу, лімфоми, мієломи та/або саркоми. Приклади раку мозку та ЦНС включають медулобластому, олігодендрогліому, атипичну тератоїдну/рабдоїдну пухлину, карциному хоріоїдного сплетення, папілому хоріоїдного сплетення, епендимому, гліобластому, менінгіому, нейрогліальну пухлину, олігоастроцитому, олігодендрогліому та пінеобластому. Приклади раку яєчників включають світлоклітинну аденокарциному яєчників, ендометрію аденокарциному яєчників і серозну аденокарциному яєчників. Приклади раку підшлункової залози включають протокову аденокарциному підшлункової залози й ендокринну пухлину підшлункової залози. Приклади саркоми включають хондросаркому, світлоклітинну саркому м'яких тканин, саркому Юінга, шлунково-кишкову стромальну пухлину, остеосаркому, рабдоміосаркому та саркому без додаткових уточнень (БДУ). Альтернативно, ракові захворювання, що піддаються лікуванню за допомогою сполук згідно з даним винаходом, являють собою не НХЛ ракові захворювання.

[034] Наприклад, ракове захворювання вибирають з групи, що складається з медулобластоми, олігодендрогліоми, світлоклітинної аденокарциноми яєчників, ендометрію аденокарциноми яєчників, серозної аденокарциноми яєчників, протокової аденокарциноми підшлункової залози, ендокринної пухлини підшлункової залози, злоякісної рабдоїдної пухлини, астроцити, атипової тератоїдної/рабдоїдної пухлини, карциноми хоріоїдного сплетення, папіломи хоріоїдного сплетення, епендимоми, гліобластоми, менінгіоми, нейрогліальної пухлини, олігоастроцити, олігодендрогліоми, пінеобластоми, карциносаркоми, хордоми, позагонадної герміногенної пухлини, екстраренальної рабдоїдної пухлини, шванноми, плоскоклітинної карциноми шкіри, хондросаркоми, світлоклітинної саркоми м'яких тканин, саркоми Юінга, шлунково-кишкової стромальної пухлини, остеосаркоми, рабдоміосаркоми та саркоми без додаткових уточнень (БДУ). Переважно, ракове захворювання являє собою медулобластому, світлоклітинну аденокарциному яєчників, ендометрію аденокарциному яєчників, протокову аденокарциному підшлункової залози, злоякісну рабдоїдну пухлину, атипичну тератоїдну/рабдоїдну пухлину, карциному хоріоїдного сплетення, папілому хоріоїдного сплетення, гліобластому, менінгіому, пінеобластому, карциносаркому, екстраренальну рабдоїдну пухлину, шванному, плоскоклітинну карциному шкіри, хондросаркому, саркому Юінга, епітелію саркому, ренальну медулокарциному, дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому та/або саркому БДУ. Більше переважно, ракове захворювання являє собою злоякісну рабдоїдну пухлину, медулобластому й/або атипичну тератоїдну/рабдоїдну пухлину.

[035] Наприклад, спосіб включає стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з експресією мутантного EZH2, терапевтично ефективною кількістю однієї або більше сполук формул, описаних у даній заявці, де сполука(и) інгібує(ють) активність (наприклад, гістонметилтрансферазну активність) мутантного EZH2, EZH2 дикого типу або їх обох, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання.

[036] Наприклад, спосіб додатково включає стадії проведення дослідження для детектування мутантного EZH2 у зразку, що містить ракові клітини суб'єкта, що потребує лікування.

[037] В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу вибору терапії для пацієнта із захворюванням, пов'язаним з метилуванням білка, опосередкованим EZH2. Спосіб включає стадії визначення наявності мутацій у гені EZH2 суб'єкта; і вибору терапії для лікування захворювання на основі наявності мутацій у гені EZH2. В одному з варіантів реалізації терапія включає введення однієї або більше сполук згідно з даним винаходом. В одному з варіантів реалізації спосіб додатково включає введення однієї або більше сполук згідно з даним винаходом суб'єкту. В одному з варіантів реалізації захворювання являє собою ракове захворювання, і мутація являє собою мутацію Y641.

[038] В іншому аспекті запропонований спосіб лікування пацієнта, що потребує лікування, який включає стадії визначення наявності мутацій у гені EZH2 та лікування пацієнта, що потребує лікування, на основі наявності мутацій у гені EZH2, де терапія включає введення сполук згідно з даним винаходом. В одному з варіантів реалізації пацієнт являє собою пацієнта з раковим захворюванням, і мутація являє собою мутацію Y641.

[039] В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу модулювання гістонметилтрансферазної активності EZH2 дикого типу та мутантного EZH2, каталітичної



субодиниці комплексу PRC2, що каталізує моно-, ди- і триметилювання лізину 27 гістона H3 (H3-K27). Наприклад, даний винахід відноситься до способу інгібування активності деяких мутантних форм EZH2 у клітині. Мутантні форми EZH2 включають заміщення тирозином 641 (Y641, також Tyr641) залишку іншої амінокислоти EZH2 дикого типу. Зазначений спосіб можна

5 проводити *in vitro* або *in vivo*.

[040] В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27 у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єкту з експресією мутантного EZH2 терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук кожної з формул, описаних у даній заявці, для інгібування гістонметилтрансферазної активності EZH2, що

10 призводить до інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27 у суб'єкта. Наприклад, інгібування гістонметилтрансферазної активності спостерігається у випадку EZH2, мутантного за Y641. Наприклад, сполука згідно з даним винаходом селективно інгібує гістонметилтрансферазну активність EZH2, мутантного за Y641C, Y641F, Y641H, Y641N і Y641S.

[041] Спосіб інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27 у суб'єкта також може включати проведення дослідження для детектування мутантного EZH2 у зразку, отриманому від суб'єкта, перед введенням суб'єкту з експресією мутантного EZH2 терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук кожної з формул, описаних у даній заявці. Наприклад, проведення дослідження для детектування мутантного EZH2 включає повторне

20 секвенування всього генома або повторне секвенування цільової ділянки, яке дозволяє визначити нуклеїнову кислоту, що кодує мутантний EZH2. Наприклад, проведення дослідження для детектування мутантного EZH2 включає приведення зразка в контакт із антитілом, що специфічно зв'язується з поліпептидом або його фрагментом, характерним для мутантного EZH2. Наприклад, проведення дослідження для детектування мутантного EZH2 включає

25 приведення зразка в дуже суворих умовах у контакт із зондом нуклеїнової кислоти, який гібридизується з утворенням нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептид або його фрагмент, характерний для мутантного EZH2.

[042] Крім того, даний винахід також відноситься до способу визначення інгібітора мутантного EZH2, EZH2 дикого типу або їх обох. Спосіб включає стадії об'єднання виділеного

30 EZH2 з гістоновим субстратом, донорною метильною групою та досліджуваною сполукою, де гістоновий субстрат містить форму H3-K27, вибрану з групи, що складається з неметилованого H3-K27, монометилованого H3-K27, диметилованого H3-K27 і будь-якої їхньої комбінації; і проведення дослідження для визначення метилювання H3-K27 (наприклад, утворення триметилованого H3-K27) у гістоновому субстраті, що дозволяє визначити застосовність

35 досліджуваної сполуки як інгібітор EZH2, якщо метилювання H3-K27 (наприклад, утворення триметилованого H3-K27) у присутності досліджуваної сполуки менше, ніж метилювання H3-K27 (наприклад, утворення триметилованого H3-K27) при відсутності досліджуваної сполуки.

[043] В одному з варіантів реалізації проведення дослідження для визначення метилювання H3-K27 у гістоновому субстраті включає вимірювання включення мічених метильних груп.

[044] В одному з варіантів реалізації мічені метильні групи являють собою ізотопно мічені метильні групи.

[045] В одному з варіантів реалізації проведення дослідження для визначення метилювання H3-K27 у гістоновому субстраті включає приведення гістонового субстрату в контакт із антитілом, що специфічно зв'язується з триметилованим H3-K27.

[046] Також обсяг даного винаходу охоплює спосіб визначення селективного інгібітора мутантного EZH2. Спосіб включає стадії об'єднання виділеного мутантного EZH2 з гістоновим субстратом, донорною метильною групою та досліджуваною сполукою, де гістоновий субстрат містить форму H3-K27, вибрану з групи, що складається з монометилованого H3-K27, диметилованого H3-K27 і комбінації монометилованого H3-K27 і диметилованого H3-K27, з

50 утворенням у такий спосіб досліджуваної суміші; об'єднання виділеного EZH2 дикого типу з гістоновим субстратом, донорною метильною групою та досліджуваною сполукою, де гістоновий субстрат містить форму H3-K27, вибрану з групи, що складається з монометилованого H3-K27, диметилованого H3-K27 і комбінації монометилованого H3-K27 і диметилованого H3-K27, з утворенням у такий спосіб контрольної суміші; проведення дослідження для визначення метилювання гістонового субстрату в кожній з досліджуваної суміші та контрольної суміші;

55 обчислення відношення (а) триметилювання з мутантним EZH2 і досліджуваною сполукою (M+) до (b) триметилювання з мутантним EZH2 при відсутності досліджуваної сполуки (M-); обчислення відношення (c) триметилювання з EZH2 дикого типу і досліджуваною сполукою (WT+) до (d) триметилювання з EZH2 дикого типу при відсутності досліджуваної сполуки (WT-);

порівняння відношення (а)/(b) і відношення (с)/(d); і визначення застосовності досліджуваної сполуки як інгібітора мутантного EZH2, якщо відношення (а)/(b) менше, ніж відношення (с)/(d).

[047] У даному винаході також запропонований спосіб визначення суб'єкта як кандидата для проходження лікування із застосуванням однієї або більше сполук згідно з даним винаходом. Спосіб включає стадії проведення дослідження для визначення мутантного EZH2 у зразку, отриманому від суб'єкта; і визначення суб'єкта з експресією мутантного EZH2 як кандидата для проходження лікування із застосуванням однієї або більше сполук згідно з даним винаходом, де зазначена(и) сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2.

[048] Інший аспект даного винаходу являє собою спосіб інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27. Спосіб включає стадію приведення EZH2 дикого типу, мутантного EZH2 або їх обох у контакт із гістоновим субстратом, що містить H3-K27 й ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом, де зазначена сполука інгібує гістонметилтрансферази активність EZH2, що забезпечує інгібування перетворення H3-K27 у триметилований H3-K27.

[049] Крім того, сполуки або способи, описані в даній заявці, можуть бути застосовані в дослідженнях (наприклад, вивчення епігенетичних ферментів) і інших нетерапевтичних цілях.

[050] У деяких варіантах реалізації переважні сполуки, представлені в даній заявці, мають поліпшені фармакологічні та/або фармакокінетичні властивості, наприклад, більш низькі швидкості виведення, знижений ризик прояву небажаних міжлікарських взаємодій при комбінованій терапії за рахунок зниження залежного від часу оборотного інгібування ферментів цитохрома Р-450.

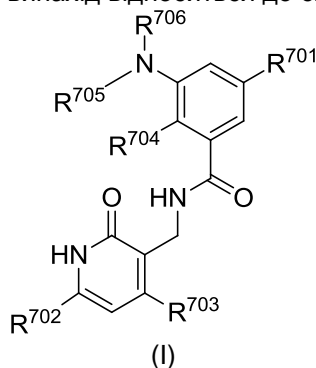
[051] Якщо не зазначено інше, всі технічні та наукові терміни, які застосовуються в даній заявці, мають ті самі значення, що зазвичай розуміє фахівець в області техніки, до якої відноситься даний винахід. Якщо в контексті явно не зазначено інше, у даному описі форми однини також включають форми множини. Незважаючи на те, що при реалізації на практиці або при тестуванні даного винаходу можуть бути використані способи та матеріали, схожі або еквівалентні способам і матеріалам, описаним у даній заявці, підходящі способи та матеріали описані нижче. Всі публікації, патентні заявки, патенти й інші посилання, зазначені в даній заявці, включені за допомогою посилання. Посилання, наведені в даній заявці, не є рівнем техніки стосовно заявленого винаходу. У випадку протиріч, даний опис, включаючи визначення, буде мати вирішальне значення. Крім того, матеріали, способи та приклади представлені тільки в ілюстративних цілях і не призначені для обмеження.

[052] Інші ознаки та переваги даного винаходу зрозумілі з нижчеподаного докладного опису та формули винаходу.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[053] У даному винаході запропоновані нові заміщені бензольні сполуки, способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, що містять сполуки, і різні способи застосування сполук.

[054] В одному з аспектів даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули I:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де  $R^{701}$  являє собою H, F,  $OR^{707}$ ,  $NHR^{707}$ ,  $-(C\equiv C)-(CH_2)_{n-7}-R^{708}$ , феніл, 5- або 6-членний гетероарил,  $C_{3-8}$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-3 гетероатома, де кожний з фенілу, 5- або 6-членного гетероарила,  $C_{3-8}$  циклоалкілу або 4-7-членного гетероциклоалкілу незалежно можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену,  $C_{1-3}$  алкілу, OH,  $O-C_{1-6}$  алкілу,  $NH-C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-3}$  алкілу, заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілом або 4-7-членним гетероциклоалкілом, що містить 1-3 гетероатома, де кожний з  $O-C_{1-6}$  алкілу й  $NH-C_{1-6}$  алкілу можливо заміщений гідроксилом,  $O-C_{1-3}$  алкілом або  $NH-C_{1-3}$  алкілом, кожний з  $O-C_{1-3}$  алкілу й  $NH-C_{1-3}$  алкілу можливо додатково заміщений  $O-C_{1-3}$  алкілом або  $NH-C_{1-3}$  алкілом;

кожний з  $R^{702}$  і  $R^{703}$  незалежно являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкоксил або  $C_6-C_{10}$  арилокси, кожний з яких можливо заміщений одним або більше галогенами;

кожний з  $R^{704}$  і  $R^{705}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^{706}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ , де один або обидва  $C_{1-4}$  алкілу містять як замісник  $C_{1-6}$  алкокси; або  $R^{706}$  являє собою тетрагідропіраніл;

5  $R^{707}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з гідроксилу,  $C_{1-4}$  алкокси, аміно, моно- або ді- $C_{1-4}$  алкіламіно,  $C_{3-8}$  циклоалкілу та 4-7-членного гетероциклоалкілу, що містять 1-3 гетероатома, де кожний з  $C_{3-8}$  циклоалкілу або 4-7-членного гетероциклоалкілу незалежно можливо додатково заміщений  $C_{1-3}$  алкілом;

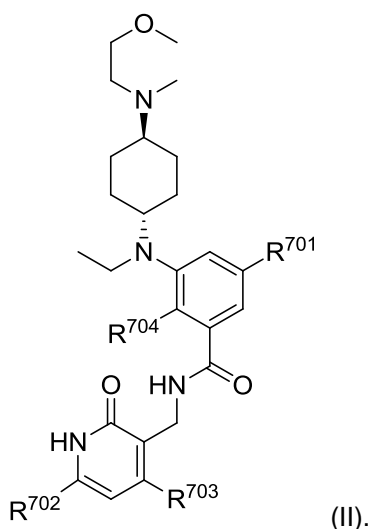
10  $R^{708}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, можливо заміщений однією або більше групами, вибраними з OH, галогену й  $C_{1-4}$  алкокси, 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-3 гетероатома, або  $O-C_{1-6}$  алкіл, де 4-7-членний гетероциклоалкіл можливо додатково містить як замісник OH або  $C_{1-6}$  алкіл; і

$n_7$  дорівнює 0, 1 або 2.

[055] Наприклад,  $R^{706}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ , де один із  $C_{1-4}$  алкілів є незаміщеним, а інший містить як замісник метокси.

15 [056] Наприклад, де  $R^{706}$  являє собою .

[057] Підмножина сполук формули I включає сполуки формули II та їх фармацевтично прийнятні солі:



(II).

20 [058] Сполуки формули I або II можуть містити одну або більше наступних ознак:

[059] Наприклад,  $R^{702}$  являє собою метил або ізопропіл.

[060] Наприклад,  $R^{703}$  являє собою метил або метоксил.

[061] Наприклад,  $R^{704}$  являє собою метил.

[062] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою  $OR^{707}$ .

25 [063] Наприклад,  $R^{707}$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл, що можливо містить як замісник  $OCH_3$  або морфолін.

[064] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою H або F.

[065] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою тетрагідропіраніл, що можливо містить як замісник метил, метокси, етил, заміщений морфоліном, або  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

30 [066] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою феніл, що можливо містить як замісник метил, метокси, етил, заміщений морфоліном, або  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

[067] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою 5-членний гетероарил (наприклад, піроліл, фурил, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, оксазоліл або ізоксазоліл), що можливо містить як замісник метил, метокси, етил, заміщений морфоліном, або  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

35 [068] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою 6-членний гетероарил (наприклад, піридил, піразиніл, піридазиніл або піримідил), що можливо містить як замісник метил, метокси, етил, заміщений морфоліном, або  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

40 [069] Наприклад,  $R^{701}$  являє собою піридил, піримідил, піразиніл, імідазоліл або піразоліл, кожний з яких можливо містить як замісник метил, метокси, етил, заміщений морфоліном, або  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

[070] Наприклад,  $R^{708}$  являє собою морфолін, піперидин, піперазин, піролідін, діазепан або азетидин, кожний з яких можливо містить як замісник OH або  $C_{1-6}$  алкіл.

[071] Наприклад,  $R^{708}$  являє собою морфолін.

[072] Наприклад,  $R^{708}$  являє собою піперазин, заміщений  $C_{1-6}$  алкілом.

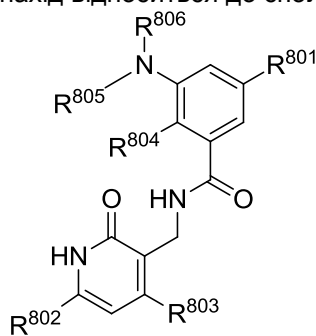
[073] Наприклад,  $R^{708}$  являє собою трет-бутил або  $C(CH_3)_2OH$ .

[074] Наприклад, сполуки формули I або II не включають N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-((1-метилпіперидин-4-іл)етиніл)бензамід (тобто сполуку 105).

[075] Наприклад, сполуки формули I або II не включають N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензамід або N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((1r,4r)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензамід (тобто сполуку 2).

[076] Наприклад, сполуки формули I або II включають N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-((1-метилпіперидин-4-іл)етиніл)бензамід (тобто сполуку 105) або N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензамід, наприклад, N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((1r,4r)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензамід (тобто сполуку 2).

[077] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули III:



(III)

або до її фармацевтично прийнятної солі, де

$R^{801}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-8}$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-3 гетероатома, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, кожний з яких містить як замісник O- $C_{1-6}$  алкіл- $R_x$  або NH- $C_{1-6}$  алкіл- $R_x$ , де  $R_x$  являє собою гідроксил, O- $C_{1-3}$  алкіл або NH- $C_{1-3}$  алкіл, і  $R_x$  можливо додатково заміщений O- $C_{1-3}$  алкілом або NH- $C_{1-3}$  алкілом, крім випадків, коли  $R_x$  являє собою гідроксил; і  $R^{801}$  можливо додатково заміщений;

кожний з  $R^{802}$  і  $R^{803}$  незалежно являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкоксил або  $C_6-C_{10}$  арилокси, кожний з яких можливо заміщений одним або більше галогенами;

кожний з  $R^{804}$  і  $R^{805}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл; і

$R^{806}$  являє собою  $-Q_x-T_x$ , де  $Q_x$  являє собою зв'язок або  $C_{1-4}$  алкільну сполучну групу,  $T_x$  являє собою H, можливо заміщений  $C_{1-4}$  алкіл, можливо заміщений  $C_3-C_8$  циклоалкіл або можливо заміщений 4-14-членний гетероциклоалкіл.

[078] Сполуки формули III можуть містити одну або більше наступних ознак:

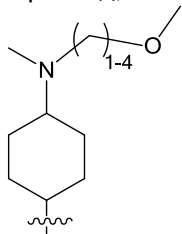
[079] Наприклад,  $Q_x$  являє собою зв'язок або метильну сполучну групу.

[080] Наприклад,  $T_x$  являє собою тетрагідропіраніл.

[081] Наприклад,  $T_x$  являє собою піперидиніл, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами.

[082] Наприклад,  $T_x$  являє собою циклогексил, що містить як замісник N( $C_{1-4}$  алкіл)<sub>2</sub>, де один або обидва  $C_{1-4}$  алкілу можливо заміщені  $C_{1-6}$  алкокси.

[083] Наприклад,  $R^{806}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник N( $C_{1-4}$  алкіл)<sub>2</sub>,



наприклад,

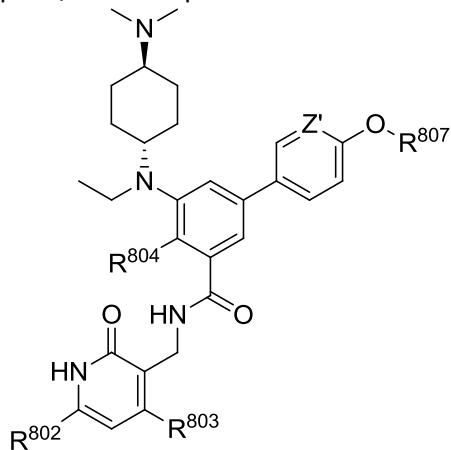
[084] Наприклад,  $R^{801}$  являє собою феніл, що містить як замісник O- $C_{1-6}$  алкіл- $R_x$ .

[085] Наприклад,  $R^{801}$  являє собою 5-членний гетероарил (наприклад, піроліл, фурил, тіофеніл, тiazоліл, іzотiazоліл, імідазоліл, тiazоліл, тетразоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл), що містить як замісник  $O-C_{1-6}$  алкіл- $R_x$ .

[086] Наприклад,  $R^{801}$  являє собою 6-членний гетероарил (наприклад, піридил, піразиніл, 5 піридазиніл або піримідиніл), що містить як замісник  $O-C_{1-6}$  алкіл- $R_x$ .

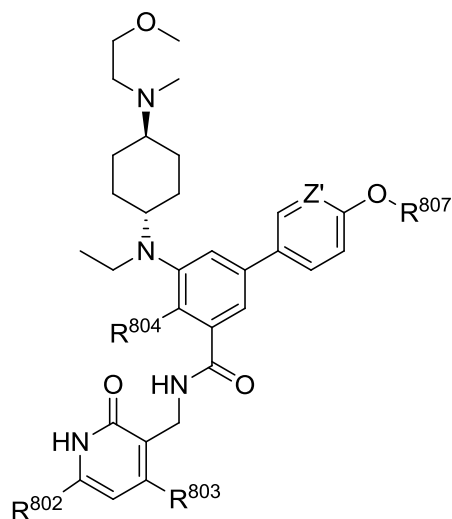
[087] Наприклад,  $R^{801}$  являє собою піридил, піримідиніл, піразиніл, імідазоліл або піразоліл, кожний з яких містить як замісник  $O-C_{1-6}$  алкіл- $R_x$ .

[088] Наприклад, підмножини сполук формули III включають сполуки формули IVa або IVb та їх фармацевтично прийнятні солі:



(IVa)

або



(IVb),

10 де  $Z'$  являє собою CH або N, і  $R^{807}$  являє собою  $C_{2-3}$  алкіл- $R_x$ .

[089] Наприклад,  $R^{807}$  являє собою  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  або  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ .

[090] Наприклад,  $R^{802}$  являє собою метил або іzопропіл.

[091] Наприклад,  $R^{803}$  являє собою метил або метоксил.

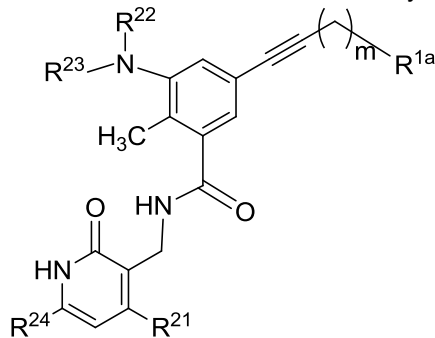
[092] Наприклад,  $R^{804}$  являє собою метил.

15 [093] Наприклад, сполуки формули III не включають N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-((4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксамід або N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((1r,4r)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксамід (тобто сполуку 1).

20 [094] Наприклад, сполуки формули III включають N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-((4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксамід.

[095] Наприклад, сполуки формули III включають N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((1r,4r)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-  
25 [1,1'-біфеніл]-3-карбоксамід (тобто сполуку 1).

[096] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули IA:



(IA)

або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

$R^{21}$  являє собою водень або  $C_1-C_6$  алкіл,

30  $R^{22}$  являє собою (а) 3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл або (б) 3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або

більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (a)-(b) можливо заміщені одним або більше  $R^{2a}$ ,

кожний з  $R^{23}$  і  $R^{24}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,

$R^{1a}$  являє собою (a) 3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл або

(b) 3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (a)-(b) можливо заміщені одним або більше  $R^{3a}$ ,

кожний з  $R^{2a}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$  або  $N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ;

кожний з  $R^{3a}$  незалежно являє собою (a)  $OH$ , (b)  $C_1$ - $C_6$  алкіл або (c)  $O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ , де (b)-(c)

можливо заміщені одним або більше  $OH$ , і

$m$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

за умови, що

(i) якщо  $R^{22}$  являє собою тетрагідропіраніл,  $R^{1a}$  не є морфолінілом; або

(ii) якщо  $R^{1a}$  являє собою піперазиніл або циклопропіл,  $R^{21}$  не є метилом, або

(iii) зазначена сполука не є  $N-((4,6\text{-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл})\text{метил})\text{-3-}((4\text{-}(\text{диметиламіно})\text{циклогексил})(\text{етил})\text{аміно})\text{-2-метил-5-}(3\text{-}(4\text{-метилпіперазин-1-іл})\text{проп-1-ін-1-іл})\text{бензамідом}$  або  $5\text{-}(циклопропілетиніл)\text{-}N-((4,6\text{-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл})\text{метил})\text{-3-}((4\text{-}(\text{диметиламіно})\text{циклогексил})(\text{етил})\text{аміно})\text{-2-метилбензамідом}$ .

[097] Наприклад, у деяких сполуках формули IA  $R^{21}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^1$  являє собою метил або ізопропіл.

[098] Наприклад, у деяких сполуках формули IA  $R^{22}$  являє собою 6-членний насичений карбоцикл або 6-членний насичений гетероцикл. Наприклад,  $R^{22}$  являє собою циклогексил або тетрагідропіраніл. У деяких сполуках циклогексил містить як замісник  $N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ , такий як, наприклад,  $N(CH_3)_2$ .

[099] Наприклад, у деяких сполуках формули IA  $R^{22}$  являє собою тетрагідропіраніл.

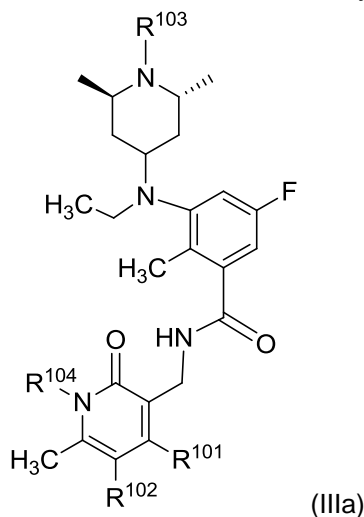
[0100] Наприклад, у деяких сполуках формули IA  $R^{1a}$  являє собою 4-7-членний насичений гетероцикл. Наприклад,  $R^{1a}$  являє собою азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл або діазепаніл.

[0101] Наприклад,  $R^{23}$  являє собою етил.

[0102] Наприклад,  $R^{24}$  являє собою метил.

[0103] Наприклад,  $m$  дорівнює 0 або 1.

[0104] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули IIIa:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

$R^{101}$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл;

$R^{102}$  являє собою водень або галоген;

$R^{103}$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; і

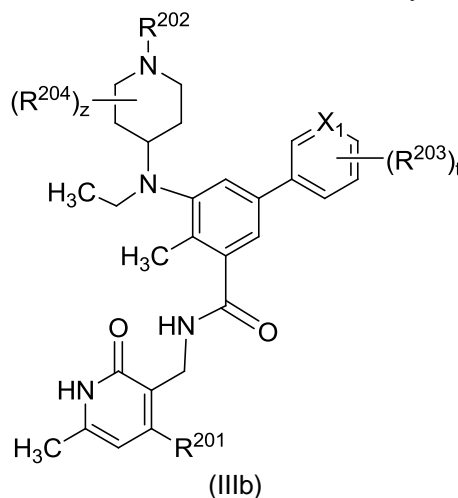
$R^{104}$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; за умови, що якщо  $R^{101}$  являє собою метил, і якщо  $R^{102}$  і  $R^{103}$  являють собою водень,  $R^{104}$  не є воднем.

[0105] Наприклад, у деяких сполуках формули IIIa  $R^{101}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^{101}$  являє собою метил, н-пропіл або ізопропіл.

[0106] Наприклад, у деяких сполуках формули IIIa  $R^{101}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл. Наприклад,  $R^{101}$  являє собою  $CF_3$ ,  $CF_2H$  або  $CFH_2$ . У деяких сполуках формули IIIa  $R^{101}$  являє собою  $CF_3$ .

[0107] Наприклад, у деяких сполуках формули IIIa  $R^{102}$  являє собою галоген. Наприклад,  $R^{102}$  являє собою фтор.

[0108] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули IIIb:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

$X_1$  являє собою N або CH;

$R^{201}$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл;

$R^{202}$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{203}$  являє собою (a) OH, (b)  $C_1$ - $C_6$  алкіл, (c)  $O(C_1$ - $C_6$  алкіл), (d)  $(CH_2)_j$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, (e)  $(CH_2)_k$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, (f)  $O-(CH_2)_u$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл або (g)  $O-(CH_2)_v$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (b)-(g) можливо заміщені одним або більше  $R^{203a}$ ;

$R^{203a}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл, OH або  $O(C_1$ - $C_6$  алкіл);

$R^{204}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

t дорівнює 1, 2 або 3;

u дорівнює 0, 1, 2 або 3;

v дорівнює 0, 1, 2 або 3;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3;

j дорівнює 0, 1, 2 або 3; i

k дорівнює 0, 1, 2 або 3.

[0109] Наприклад, у деяких сполуках формули IIIb  $X_1$  являє собою N, і  $X_2$  являє собою CH. Наприклад, у деяких сполуках формули III  $R^{201}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^{201}$  являє собою метил.

[0110] Наприклад, у деяких сполуках формули IIIb  $R^{202}$  являє собою водень. У деяких інших сполуках формули III  $R^{202}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^{202}$  являє собою метил.

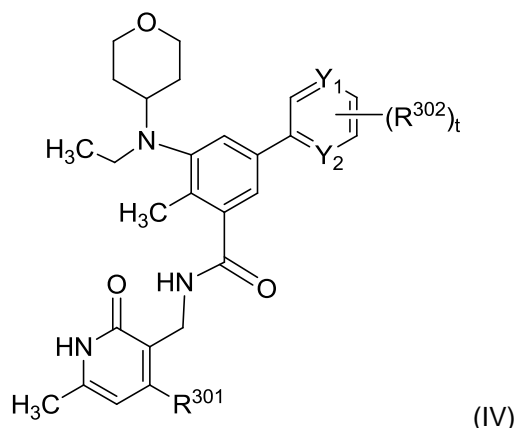
[0111] Наприклад, у деяких сполуках формули IIIb  $R^{203}$  являє собою  $(CH_2)_k$ -6-членний насичений гетероцикл. Наприклад, k дорівнює 1.

[0112] Наприклад, у деяких інших сполуках формули IIIb  $R^{203}$  являє собою  $(CH_2)$ -піперазиніл або  $(CH_2)$ -морфолініл. Наприклад, t дорівнює 1.

[0113] У деяких сполуках формули IIIb  $R^{204}$  являє собою метил.

[0114] У деяких сполуках формули IIIb z дорівнює 2.

[0115] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули IV:



або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

$Y_1$  являє собою N або CH;

$Y_2$  являє собою N або CH;

5  $R^{301}$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл;

$R^{302}$  являє собою (a)  $C_1$ - $C_6$  алкіл, (b)  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл, (c)  $O(C_1$ - $C_6$  алкіл), (d)  $(CH_2)_i$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, (e)  $(CH_2)_k$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, (f)  $O-(CH_2)_u$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл або (g)  $O-(CH_2)_v$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (a)-(g) можливо заміщені одним або більше  $R^{302a}$ ,

$R^{302a}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл, OH або  $O(C_1$ - $C_6$  алкіл);

15  $t$  дорівнює 1, 2 або 3;

$u$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$v$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;

$j$  дорівнює 0, 1, 2 або 3;  $i$

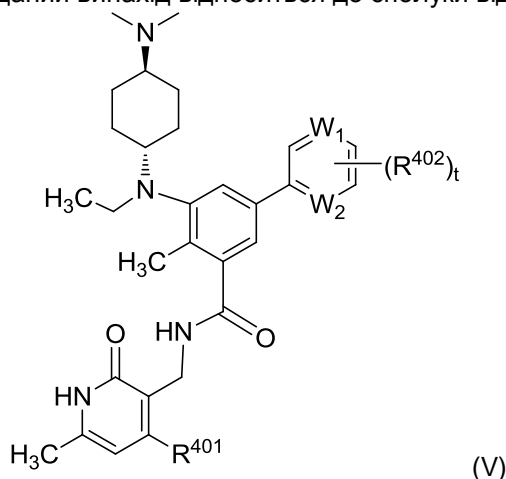
20  $k$  дорівнює 0, 1, 2 або 3; за умови, що (i) якщо  $R^{302}$  являє собою  $(CH_2)$ -морфолініл,  $R^{301}$  не є метилом, ізопропілом або н-пропілом; або (ii)  $R^{302}$  не є піперазинілом або  $(CH_2)$ -піперазинілом.

[0116] Наприклад, у деяких сполуках формули IV  $Y_1$  являє собою N, і  $Y_2$  являє собою CH.

[0117] Наприклад, у деяких сполуках формули IV  $R^{301}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^{301}$  являє собою метил або ізопропіл. У деяких сполуках  $R^{301}$  являє собою метил. В інших сполуках  $R^{301}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл. Наприклад,  $R^{301}$  являє собою  $CF_3$ ,  $CF_2H$  або  $CFH_2$ . У деяких сполуках  $R^{301}$  являє собою  $CF_3$ .

25 [0118] Наприклад, у деяких сполуках формули IV  $R^{303}$  являє собою  $O(C_1$ - $C_6$  алкіл). Наприклад,  $R^{302}$  являє собою метокси або ізопропокси. У деяких інших сполуках  $R^{302}$  являє собою  $O$ -4-6-членний насичений гетероцикл. Наприклад, гетероцикл являє собою азетидиніл або піперидиніл. У деяких сполуках формули IV  $R^{302}$  являє собою  $(CH_2)$ -4-7-членний насичений гетероцикл. Наприклад, гетероцикл являє собою азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл або діазепаніл.

[0119] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки відповідно до формули V:





або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

$W_1$  являє собою N або CH;

$W_2$  являє собою N або CH;

$R^{401}$  являє собою водень,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл;

5  $R^{402}$  являє собою (a) OH, (b)  $(CH_2)_j$ -O- $(C_1$ - $C_6$  алкіл), (c) O( $C_1$ - $C_6$  алкіл), (d)  $(CH_2)_j$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл, (e)  $(CH_2)_k$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, (f) O- $(CH_2)_l$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний карбоцикл або (g) O- $(CH_2)_v$ -3-8-членний насичений, ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить один або більше гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (b)-(g) можливо заміщені одним або більше  $R^{402a}$ ;

$R^{402a}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкіл, OH або O( $C_1$ - $C_6$  алкіл);

t дорівнює 1, 2 або 3;

u дорівнює 0, 1, 2 або 3;

15 v дорівнює 0, 1, 2 або 3;

j дорівнює 0, 1, 2 або 3; i

k дорівнює 0, 1, 2 або 3; за умови, що якщо  $R^{402}$  являє собою піперазиніл,  $W_1$  і  $W_2$  являють собою N.

[0120] У деяких сполуках формули V  $W_1$  являє собою N, i  $W_2$  являє собою CH.

20 [0121] У деяких сполуках формули V  $R^{401}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл. Наприклад,  $R^{401}$  являє собою метил або ізопропіл. Наприклад,  $R^{401}$  являє собою метил.

[0122] У деяких сполуках формули V  $R^{402}$  являє собою  $(CH_2)_k$ -4-7-членний насичений гетероцикл, що містить один або більше атомів азоту або кисню.

[0123] У деяких сполуках формули V k дорівнює 0 або 1. Наприклад, k дорівнює 0.

25 Наприклад, k дорівнює 1.

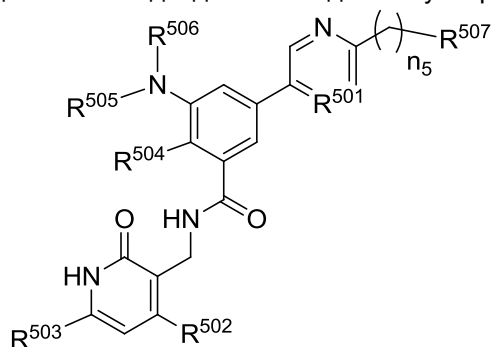
[0124] У деяких сполуках формули V  $R^{402}$  являє собою азетидиніл, піперазиніл або піперидиніл.

[0125] У деяких сполуках  $R^{402}$  являє собою  $(CH_2)$ -азетидиніл,  $(CH_2)$ -піролідиніл,  $(CH_2)$ -піперидиніл,  $(CH_2)$ -морфолініл або  $(CH_2)$ -діазепаніл.

30 [0126] У деяких сполуках формули V t дорівнює 1.

[0127] У деяких сполуках формули V  $R^{402}$  являє собою OH, метил або метокси.

[0128] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки формули VI:



(VI)

35 або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

$n_5$  дорівнює 0, 1 або 2;

$R^{501}$  являє собою C(H) або N;

кожний з  $R^{502}$ ,  $R^{503}$ ,  $R^{504}$  і  $R^{505}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;

40  $R^{506}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник N( $C_{1-4}$  алкіл)<sub>2</sub>, або піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами;

якщо  $R^{501}$  являє собою C(H),  $R^{507}$  являє собою морфолін; піперидин, діазепан, піролідин, азетидин, O- $C_{1-6}$  алкіл або O-гетероцикл, де гетероцикл являє собою 4-7-членний гетероцикл, що містить кисень або азот або і кисень, і азот, і де азот можливо заміщений  $C_{1-3}$  алкілом; де піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як

45 замісник OH,  $C_{1-6}$  алкіл або O- $C_{1-3}$  алкіл;

або якщо  $R^{501}$  являє собою C(H),  $R^{507}$  може являти собою піперазин, можливо додатково заміщений  $C_{1-6}$  алкілом, за умови, що  $R^{506}$  являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами;

50 якщо  $R^{501}$  являє собою N,  $R^{507}$  являє собою морфолін; піперидин; піперазин; діазепан; піролідин; азетидин; O- $C_{1-6}$  алкіл або O-гетероцикл, де гетероцикл являє собою 4-7-членний

гетероцикл, що містить кисень або азот або і кисень, і азот, і де азот можливо заміщений  $C_{1-3}$  алкілом; де піперидинова, піперазинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник  $OH$ ,  $C_{1-6}$  алкіл або  $O-C_{1-3}$  алкіл.

[0129] У деяких сполуках формули VI  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ , і  $R^{507}$  являє собою піперидин, діазепан, піролідин, азетидин,  $O-C_{1-6}$  алкіл або  $O$ -гетероцикл, де гетероцикл являє собою 4-7-членний гетероцикл, що містить кисень або азот або і кисень, і азот, і де азот можливо заміщений  $C_{1-3}$  алкілом; де піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник  $OH$ ,  $C_{1-6}$  алкіл або  $O-C_{1-3}$  алкіл.

[0130] У деяких сполуках формули VI  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ , і  $R^{507}$  являє собою піперидин, діазепан, піролідин, азетидин або  $O-C_{1-6}$  алкіл; де піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$  алкіл.

[0131] У деяких сполуках формули VI  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ , і  $R^{507}$  являє собою піперазин, можливо додатково заміщений  $C_{1-6}$  алкілом, і  $R^{506}$  являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами.

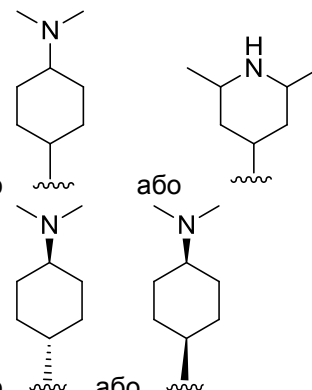
[0132] У деяких сполуках формули VI  $R^{501}$  являє собою  $N$ , і  $R^{507}$  являє собою морфолін, піперидин, піперазин, діазепан, піролідин, азетидин або  $O-C_{1-6}$  алкіл; де піперидинова, піперазинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$  алкіл.

[0133] У деяких сполуках формули VI  $R^{502}$  являє собою метил або ізопропіл, і  $R^{503}$  являє собою метил.

[0134] У деяких сполуках формули VI  $R^{504}$  являє собою метил.

[0135] У деяких сполуках формули VI  $R^{505}$  являє собою етил.

[0136] У деяких сполуках формули VI  $R^{506}$  являє собою



[0137] У деяких сполуках формули VI  $R^{506}$  являє собою

[0138] У деяких сполуках формули VI, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин або діазепан, які містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$  алкіл, або якщо  $R^{501}$  являє собою  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин, піперазин або діазепан, які можливо додатково містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$  алкіл.

[0139] У деяких сполуках формули VI, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин, заміщений  $C_{1-6}$  алкілом, або якщо  $R^{501}$  являє собою  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин, що містить як замісник  $OH$ , або піперазин, заміщений  $C_{1-6}$  алкілом.

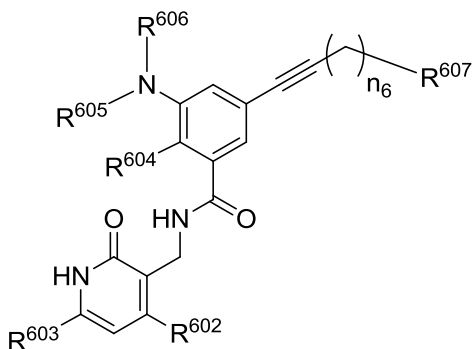
[0140] У деяких сполуках формули VI, якщо  $R^{501}$  являє собою  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою незаміщений піперазин.

[0141] У деяких сполуках формули VI  $n_5$  дорівнює 0 або 1.

[0142] У деяких сполуках формули VI, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$  або  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою  $O-C_{1-6}$  алкіл або  $O$ -гетероцикл, і  $n_5$  дорівнює 1.

[0143] У деяких сполуках формули VI, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою незаміщений піперазин, і  $R^{506}$  являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами.

[0144] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки формули VII:



(VII)

або до її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, де

$n_6$  дорівнює 0, 1 або 2;

5 кожний з  $R^{602}$ ,  $R^{603}$ ,  $R^{604}$  і  $R^{605}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл; або кожний з  $R^{602}$  і  $R^{603}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкоксил;

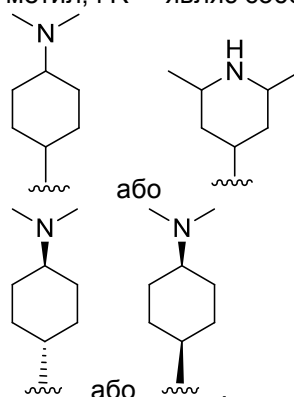
$R^{606}$  являє собою тетрагідропіран, циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ , або піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$  алкільними групами; і

10  $R^{607}$  являє собою морфолін, піперидин, піперазин, піролідін, діазепан, азетидин або  $O-C_{1-6}$  алкіл, де піперидинова, діазепанова або азетидинова групи можливо додатково містять як замісник OH;  $C_{1-6}$  алкіл, можливо заміщений одним або більше галогенами;  $C_{3-6}$  циклоалкіл;  $C(O)C_{1-6}$  алкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, можливо заміщений  $C_{1-4}$  алкілом; за умови, що якщо  $R^{606}$  являє собою тетрагідропіран,  $n_6$  дорівнює 0 або 2.

15 [0145] У деяких сполуках формули VII  $R^{602}$  являє собою метил або ізопропіл, і  $R^{603}$  являє собою метил.

[0146] У деяких сполуках формули VII  $R^{604}$  являє собою метил, і  $R^{605}$  являє собою етил.

[0147] У деяких сполуках формули VII  $R^{606}$  являє собою



або

[0148] У деяких сполуках формули VII  $R^{606}$  являє собою

20 [0149] У деяких сполуках формули VII  $R^{607}$  являє собою піперидин або діазепан, кожний з яких містить як замісник OH або  $C_{1-6}$  алкіл.

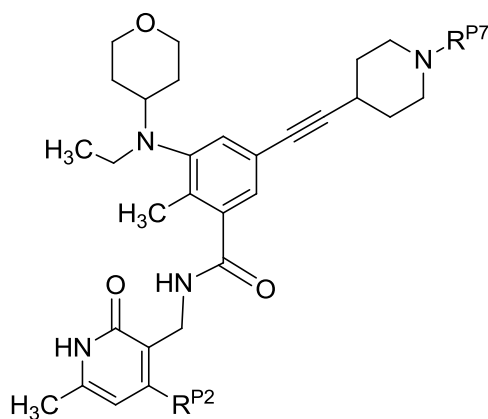
[0150] У деяких сполуках формули VII  $R^{607}$  являє собою піперидин, що містить як замісник OH.

25 [0151] У деяких сполуках формули VII  $R^{607}$  являє собою піперидин, заміщений  $C_{1-6}$  алкілом, можливо заміщеним одним або більше галогенами;  $C_{3-6}$  циклоалкілом;  $C(O)C_{1-6}$  алкілом або 4-7-членним гетероциклоалкілом.

[0152] У деяких сполуках формули VII  $R^{607}$  являє собою піперидин, заміщений  $C_{1-6}$  алкілом, можливо заміщеним одним або більше галогенами;  $C_{3-6}$  циклоалкілом;  $C(O)C_{1-6}$  алкілом або 4-7-членним гетероциклоалкілом; і  $n_6$  дорівнює 0.

[0153] У деяких сполуках формули VII  $n_6$  дорівнює 2.

30 [0154] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки формули VIIa:



(VIIa)

або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

$R^{P2}$  являє собою  $CH_3$  або  $OCH_3$ , і

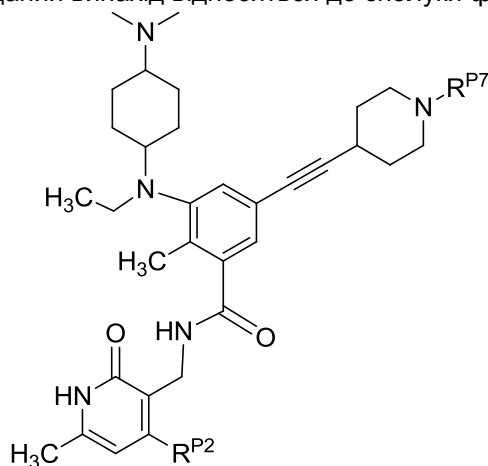
5  $R^{P7}$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл;  $C_{3-6}$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, можливо заміщений  $C_{1-4}$  алкілом.

[0155] У деяких сполуках формули VIIa  $R^{P7}$  являє собою циклопропіл або циклобутил.

[0156] У деяких сполуках формули VIIa  $R^{P7}$  являє собою азетидиніл або піперидиніл, кожний з яких можливо містить як замісник  $CH_3$ .

10 [0157] У деяких сполуках формули VIIa  $R^{P7}$  являє собою оксетаніл.

[0158] В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполуки формули VIIb:



(VIIb)

або до її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, де

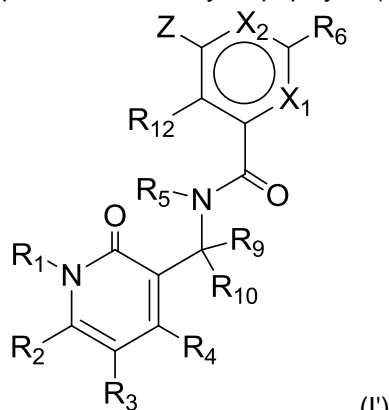
15  $R^{P2}$  являє собою  $CH_3$  або  $OCH_3$ , і

$R^{P7}$  являє собою  $C(O)C_{1-4}$  алкіл або  $C_{1-4}$  галогеналкіл.

[0159] У деяких сполуках формули VIIb  $R^{P7}$  являє собою  $C(O)CH_3$ .

[0160] У деяких сполуках формули VIIb  $R^{P7}$  являє собою  $CH_2CF_3$ .

[0161] У даному винаході запропоновані сполуки формули (I):



(I)

або їх фармацевтично прийнятні солі. У зазначеній формулі

$X_1$  являє собою N або  $CR_{11}$ ;

$X_2$  являє собою N або  $CR_{13}$ ;

Z являє собою  $NR_7R_8$ ,  $OR_7$ ,  $S(O)_{n7}$  або  $CR_7R_8R_{14}$ , де n дорівнює 0, 1 або 2;

кожний з  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  незалежно являє собою H або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  алкілу, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

кожний з  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  незалежно являє собою  $-Q_1-T_1$ , у якому  $Q_1$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, можливо заміщену галогеном, ціано, гідроксидом або  $C_1$ - $C_6$  алкокси, і  $T_1$  являє собою H, галоген, гідроксил,  $COOH$ , ціано або  $R_{S1}$ , де  $R_{S1}$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил,  $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, і  $R_{S1}$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу, оксо,  $COOH$ ,  $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  алкілу, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

$R_6$  являє собою  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 5- або 6-членний гетероарил, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_2-T_2$ , де  $Q_2$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, можливо заміщену галогеном, ціано, гідроксидом або  $C_1$ - $C_6$  алкокси, і  $T_2$  являє собою H, галоген, ціано,  $-OR_a$ ,  $-NR_aR_b$ ,  $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ ,  $-C(O)R_a$ ,  $-C(O)OR_a$ ,  $-C(O)NR_aR_b$ ,  $-NR_bC(O)R_a$ ,  $-NR_bC(O)OR_a$ ,  $-S(O)_2R_a$ ,  $-S(O)_2NR_aR_b$  або  $R_{S2}$ , де кожний з  $R_a$ ,  $R_b$  і  $R_c$  незалежно являє собою H або  $R_{S3}$ ,  $A^-$  являє собою фармацевтично прийнятний аніон, кожний з  $R_{S2}$  і  $R_{S3}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, або  $R_a$  і  $R_b$  разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом, і кожний з  $R_{S2}$ ,  $R_{S3}$  і 4-12-членного гетероциклоалкільного кільця, утвореного  $R_a$  і  $R_b$ , можливо заміщений одним або більше  $-Q_3-T_3$ , де  $Q_3$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, можливо заміщену галогеном, ціано, гідроксидом або  $C_1$ - $C_6$  алкокси, і  $T_3$  вибраний з групи, що складається з галогену, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $OR_d$ ,  $COOR_d$ ,  $-S(O)_2R_d$ ,  $-NR_dR_e$  і  $-C(O)NR_dR_e$ , кожний з  $R_d$  і  $R_e$  незалежно являє собою H або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, що можливо містить як замісник OH,  $O$ - $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $NH$ - $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $-Q_3-T_3$  являє собою оксо; або будь-які два сусідніх  $-Q_2-T_2$ , разом із атомами, до яких вони прикріплені, утворюють 5- або 6-членне кільце, що можливо містить 1-4 гетероатомів, вибраних із N, O і S, і можливо заміщене одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  алкілу, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

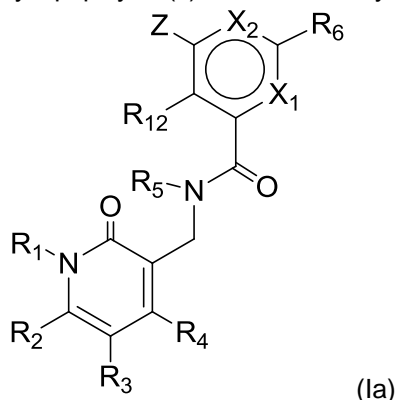
$R_7$  являє собою  $-Q_4-T_4$ , у якому  $Q_4$  являє собою зв'язок,  $C_1$ - $C_4$  алкільну сполучну групу або  $C_2$ - $C_4$  алкенільну сполучну групу, кожна зі сполучних груп можливо заміщена галогеном, ціано, гідроксидом або  $C_1$ - $C_6$  алкокси, і  $T_4$  являє собою H, галоген, ціано,  $NR_fR_g$ ,  $-OR_f$ ,  $-C(O)R_f$ ,  $-C(O)OR_f$ ,  $-C(O)NR_fR_g$ ,  $-C(O)NR_fOR_g$ ,  $-NR_fC(O)R_g$ ,  $-S(O)_2R_f$  або  $R_{S4}$ , де кожний з  $R_f$  і  $R_g$  незалежно являє собою H або  $R_{S5}$ , кожний з  $R_{S4}$  і  $R_{S5}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, і кожний з  $R_{S4}$  і  $R_{S5}$  можливо заміщений одним або більше  $-Q_5-T_5$ , де  $Q_5$  являє собою зв'язок,  $C(O)$ ,  $C(O)NR_k$ ,  $NR_kC(O)$ ,  $NR_k$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR_kS(O)_2$  або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу,  $R_k$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, і  $T_5$  являє собою H, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл, гідроксил, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл, 5- або 6-членний гетероарил або  $S(O)_qR_q$ , у якому q дорівнює 0, 1 або 2, і  $R_q$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, і  $T_5$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$  алкілу, гідроксилу, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу, крім випадків, коли  $T_5$  являє собою H, галоген, гідроксил або ціано; або  $-Q_5-T_5$  являє собою оксо;

кожний з  $R_8$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  і  $R_{13}$  незалежно являє собою H, галоген, гідроксил,  $COOH$ , ціано,  $R_{S6}$ ,  $OR_{S6}$  або  $COOR_{S6}$ , де  $R_{S6}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 4-12-членний гетероциклоалкіл, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно або ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, і  $R_{S6}$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що

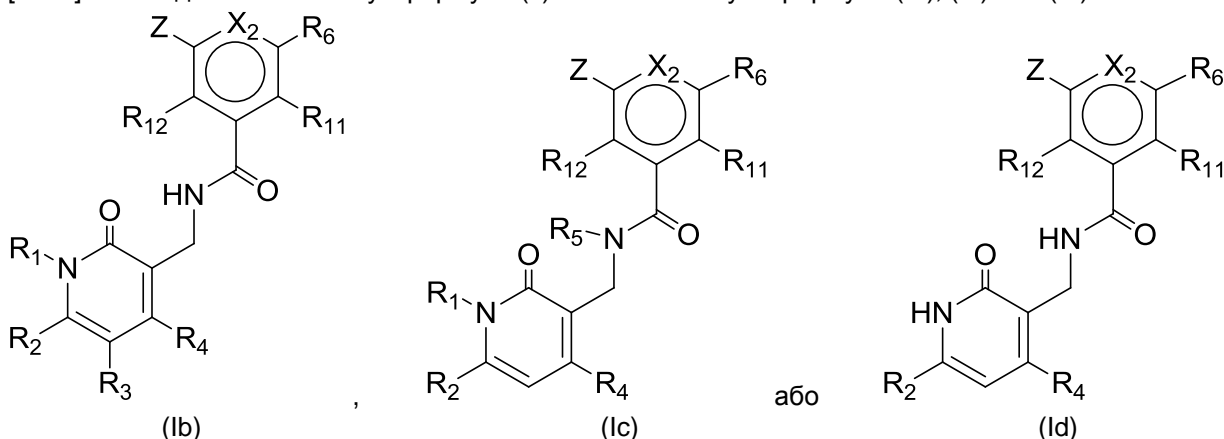
складається з галогену, гідроксилу,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$  алкілу, ціано,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкоксилу, аміно, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно та ді- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно; або  $\text{R}_7$  і  $\text{R}_8$  разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-11-членне гетероциклоалکیلне кільце, що містить 0-2 додаткових гетероатомів, або  $\text{R}_7$  і  $\text{R}_8$  разом із атомом C, до якого вони прикріплені, утворюють  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл або 4-11-членне гетероциклоалکیلне кільце, що містить 1-3 гетероатома, і кожне з 4-11-членних гетероциклоалکیلних кілець або  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкілів, утворених  $\text{R}_7$  і  $\text{R}_8$ , можливо заміщено одним або більше  $-\text{Q}_6\text{-T}_6$ , де  $\text{Q}_6$  являє собою зв'язок,  $\text{C(O)}$ ,  $\text{C(O)NR}_m$ ,  $\text{NR}_m\text{C(O)}$ ,  $\text{S(O)}_2$  або  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алکیلну сполучну групу,  $\text{R}_m$  являє собою H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіл, і  $\text{T}_6$  являє собою H, галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіл, гідроксил, ціано,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкоксил, аміно, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл, 5- або 6-членний гетероарил або  $\text{S(O)}_p\text{R}_p$ , у якому p дорівнює 0, 1 або 2, і  $\text{R}_p$  являє собою  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкеніл,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкініл,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, і  $\text{T}_6$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу, гідроксилу, ціано,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкоксилу, аміно, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкілу,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарили, крім випадків, коли  $\text{T}_6$  являє собою H, галоген, гідроксил або ціано; або  $-\text{Q}_6\text{-T}_6$  являє собою оксо; і

$\text{R}_{14}$  відсутній або являє собою H або  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_6$  алкілу, ціано,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкоксилу, аміно, моно- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно, ді- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкілу,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарили.

[0162] Одна з підмножин сполук формули (I') включає сполуки формули (Ia):



[0163] Інша підмножина сполук формули (I') включає сполуки формули (Ib), (Ic) або (Id):



[0164] Сполуки формули (I'), (Ia), (Ib), (Ic) і (Id) можуть містити одну або більше наступних ознак, де застосовно:

[0165] Наприклад,  $\text{X}_1$  являє собою  $\text{CR}_{11}$ , і  $\text{X}_2$  являє собою  $\text{CR}_{13}$ .

[0166] Наприклад,  $\text{X}_1$  являє собою  $\text{CR}_{11}$ , і  $\text{X}_2$  являє собою N.

[0167] Наприклад,  $\text{X}_1$  являє собою N, і  $\text{X}_2$  являє собою  $\text{CR}_{13}$ .

[0168] Наприклад,  $\text{X}_1$  являє собою N, і  $\text{X}_2$  являє собою N.

[0169] Наприклад, Z являє собою  $\text{NR}_7\text{R}_8$ .

[0170] Наприклад, Z являє собою  $\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_{14}$ .

[0171] Наприклад, Z являє собою  $\text{OR}_7$ .

[0172] Наприклад, Z являє собою  $\text{S(O)}_{n7}$ , у якому n дорівнює 0, 1 або 2.

[0173] Наприклад, Z являє собою SR<sub>7</sub>.

[0174] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою незаміщений C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил або незаміщений 5- або 6-членний гетероарил.

5 [0175] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, заміщений одним або більше -Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>, або 5- або 6-членний гетероарил, заміщений одним або більше -Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>.

[0176] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою незаміщений феніл.

[0177] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою феніл, заміщений одним або більше -Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>.

[0178] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою 5-6-членний гетероарил, що містить 1-3 додаткових гетероатомів, вибраних із N, O і S, і можливо заміщений одним або більше -Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>.

10 [0179] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою піридиніл, піразоліл, піримідиніл, хінолініл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, фурил або тіеніл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше -Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>.

[0180] Наприклад, Q<sub>2</sub> являє собою зв'язок.

[0181] Наприклад, Q<sub>2</sub> являє собою незаміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкільну сполучну групу.

15 [0182] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, кожний з яких можливо заміщений одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.

[0183] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою незаміщений або заміщений лінійний C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або розгалужений C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, включаючи, але не обмежуючись ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил і н-гексил.

20 [0184] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою феніл.

[0185] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод).

25 [0186] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран, морфолініл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.

30 [0187] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою -OR<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>, -C(O)R<sub>a</sub>, -C(O)OR<sub>a</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> або -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

[0188] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> або -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, де кожний з R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> незалежно являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, або R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл і 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, можливо заміщене одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.

35 [0189] Наприклад, Q<sub>2</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкільну сполучну групу, можливо заміщену галогеном або гідроксиллом.

[0190] Наприклад, Q<sub>2</sub> являє собою зв'язок або метильну сполучну групу, і T<sub>2</sub> являє собою H, галоген, -OR<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup> або -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

40 [0191] Наприклад, кожний з R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub> незалежно являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, можливо заміщений одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.

[0192] Наприклад, один з R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub> являє собою H.

45 [0193] Наприклад, R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом крім атома N (наприклад, азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, морфолініл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл і тому подібне), і кільце можливо заміщене одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.

50 [0194] Наприклад, -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub> являє собою оксо.

[0195] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл, і один або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub> являють собою оксо.

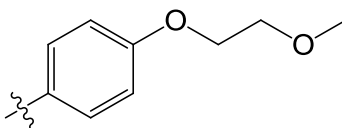
[0196] Наприклад, Q<sub>3</sub> являє собою зв'язок або незаміщену або заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкільну сполучну групу.

55 [0197] Наприклад, T<sub>3</sub> являє собою H, галоген, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл, OR<sub>d</sub>, COOR<sub>d</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>d</sub> або -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>.

[0198] Наприклад, один із R<sub>d</sub> і R<sub>e</sub> являє собою H.

[0199] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил, заміщений O-C<sub>1-6</sub> алкілом або NH-C<sub>1-6</sub> алкілом, кожний з яких можливо заміщений гідроксиллом, O-C<sub>1-3</sub> алкілом або

NH-C<sub>1-3</sub> алкілом, кожний з O-C<sub>1-3</sub> алкілу та NH-C<sub>1-3</sub> алкілу можливо додатково заміщений O-C<sub>1-3</sub> алкілом або NH-C<sub>1-3</sub> алкілом.



- [0200] Наприклад, R<sub>6</sub> являє собою .  
 [0201] Наприклад, R<sub>7</sub> не є H.  
 5 [0202] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою -C(O)R<sub>f</sub>.  
 [0203] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою -C(O)R<sub>f</sub>, у якому R<sub>f</sub> являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл.  
 [0204] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.  
 [0205] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою фенол, можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.  
 [0206] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-

10 T<sub>5</sub>.

[0207] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл, можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

- [0208] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл,  
 15 триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

[0209] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою 5-6-членний гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

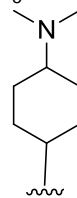
- 20 [0210] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою ізопропіл.

[0211] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою піролідиніл, піперидиніл, тетрагідропіран, циклопентил, циклогексил або циклогептил, кожний з яких можливо заміщений одним -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

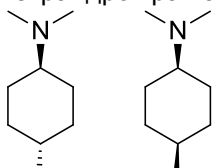
[0212] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою циклопентил або циклогексил, кожний з яких можливо заміщений одним -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

- 25 [0213] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою піролідиніл, піперидиніл, тетрагідропіран, тетрагідро-2H-тіопіраніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил, кожний з яких можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

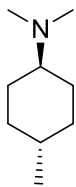
[0214] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою циклопентил, циклогексил або тетрагідро-2H-тіопіраніл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.



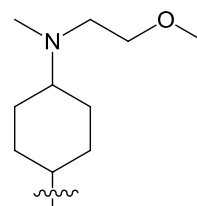
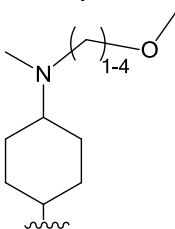
- 30 [0215] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою тетрагідропіран або .



- [0216] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою або .

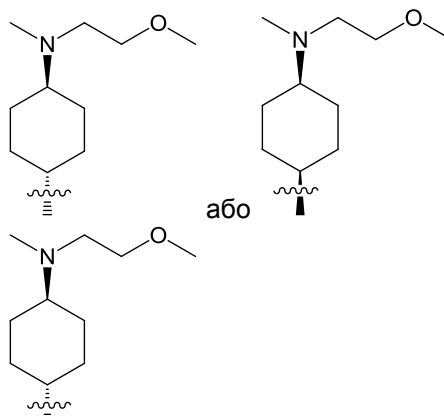


- [0217] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою .



- [0218] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою , наприклад, .





[0219] Наприклад,  $R_7$  являє собою

або

[0220] Наприклад,  $R_7$  являє собою

[0221] Наприклад, один або більше  $-Q_5-T_5$  являють собою оксо.

5 [0222] Наприклад,  $R_7$  являє собою 1-оксидтетрагідро-2H-тіопіраніл або 1,1-діоксидтетрагідро-2H-тіопіраніл.

[0223] Наприклад,  $Q_5$  являє собою зв'язок, і  $T_5$  являє собою аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно або ді- $C_1-C_6$  алкіламіно.

[0224] Наприклад,  $Q_5$  являє собою  $NHC(O)$ , і  $T_5$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_1-C_6$  алкокси.

[0225] Наприклад,  $-Q_5-T_5$  являє собою оксо.

10 [0226] Наприклад,  $T_5$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл або  $C_3-C_8$  циклоалкіл, і один або більше  $-Q_5-T_5$  являють собою оксо.

[0227] Наприклад,  $T_5$  являє собою H, галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкоксил,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

15 [0228] Наприклад,  $Q_5$  являє собою зв'язок, і  $T_5$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0229] Наприклад,  $Q_5$  являє собою  $CO$ ,  $S(O)_2$  або  $NHC(O)$ ; і  $T_5$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкоксил,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

20 [0230] Наприклад,  $T_5$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_1-C_6$  алкоксил, кожний з яких можливо заміщений галогеном, гідроксилом, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксилком, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно або  $C_3-C_8$  циклоалкілом.

[0231] Наприклад,  $Q_5$  являє собою  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_5$  являє собою H або  $C_6-C_{10}$  арил.

[0232] Наприклад,  $Q_5$  являє собою  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_5$  являє собою  $C_3-C_8$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл або  $S(O)_q R_q$ .

25 [0233] Наприклад,  $R_{11}$  являє собою H.

[0234] Наприклад, кожний з  $R_2$  і  $R_4$  незалежно являє собою H або  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно або  $C_6-C_{10}$  арилом.

[0235] Наприклад, кожний з  $R_2$  і  $R_4$  незалежно являє собою  $C_1-C_3$  алкіл, можливо заміщений  $C_1-C_6$  алкоксилком.

30 [0236] Наприклад, кожний з  $R_2$  і  $R_4$  являє собою метил.

[0237] Наприклад,  $R_1$  являє собою H.

[0238] Наприклад,  $R_{12}$  являє собою H, метил, етил, етеніл або галоген.

[0239] Наприклад,  $R_{12}$  являє собою метил.

[0240] Наприклад,  $R_{12}$  являє собою етил.

35 [0241] Наприклад,  $R_{12}$  являє собою етеніл.

[0242] Наприклад,  $R_8$  являє собою H, метил, етил або етеніл.

[0243] Наприклад,  $R_8$  являє собою метил.

[0244] Наприклад,  $R_8$  являє собою етил.

40 [0245] Наприклад,  $R_8$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран, морфолініл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл і тому подібне).

45 [0246] Наприклад,  $R_8$  являє собою тетрагідропіран.

[0247] Наприклад,  $R_8$  являє собою тетрагідропіран, і  $R_7$  являє собою  $-Q_4-T_4$ , у якому  $Q_4$  являє собою зв'язок або  $C_1-C_4$  алкільну сполучну групу, і  $T_4$  являє собою H,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0248] Наприклад, ні  $R_7$ , ні  $R_8$  не являють собою тетрагідропіран.

[0249] Наприклад,  $Z$  являє собою  $NR_7R_8$  або  $CR_7R_8R_{14}$ , де  $R_7$  і  $R_8$  разом із атомом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-11-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 1-3 гетероатома (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіран, морфолініл, 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]деканіл і тому подібне), або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_6-T_6$ .

[0250] Наприклад, кільце, утворене  $R_7$  і  $R_8$ , вибране з групи, що складається з азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]деканілу та циклогексенілу, кожний з яких можливо заміщений одним  $-Q_6-T_6$ .

[0251] Наприклад,  $-Q_6-T_6$  являє собою оксо.

[0252] Наприклад,  $T_6$  являє собою Н, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0253] Наприклад,  $Q_6$  являє собою зв'язок, і  $T_6$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0254] Наприклад,  $Q_6$  являє собою  $CO$ ,  $S(O)_2$  або  $NHC(O)$ ; і  $T_6$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0255] Наприклад,  $T_6$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_1$ - $C_6$  алкоксил, кожний з яких можливо заміщений галогеном, гідроксилом, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилом, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілом.

[0256] Наприклад,  $Q_6$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_6$  являє собою Н або  $C_6$ - $C_{10}$  арил.

[0257] Наприклад,  $Q_6$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_6$  являє собою  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл або  $S(O)_pR_p$ .

[0258] Наприклад, кожний з  $R_p$  і  $R_q$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл.

[0259] Наприклад,  $R_{13}$  являє собою Н або метил.

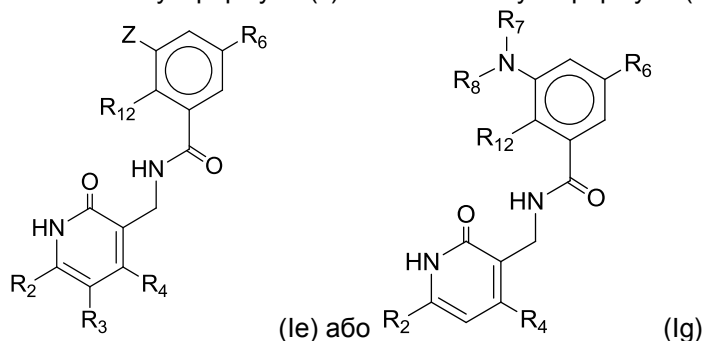
[0260] Наприклад,  $R_{13}$  являє собою Н.

[0261] Наприклад,  $R_3$  являє собою Н.

[0262] Наприклад,  $A^-$  являє собою  $Br^-$  або  $Cl^-$ .

[0263] Наприклад, кожний з  $R_5$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  являє собою Н.

[0264] Інша підмножина сполук формули (I') включає сполуки формули (Ie) або (Ig):

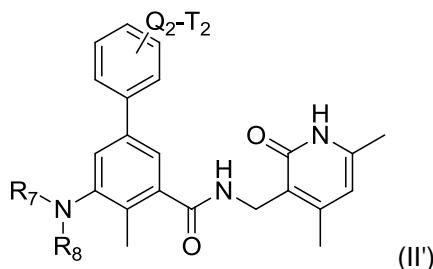


або їх фармацевтично прийнятні солі, де  $Z$ ,  $X_2$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  і  $R_{12}$  визначені в даній заявці.

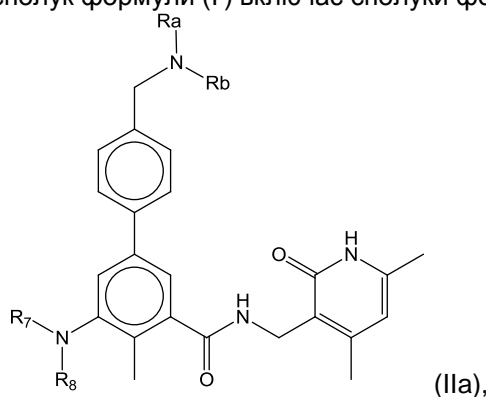
[0265] Наприклад, кожний з  $R_2$ ,  $R_4$  і  $R_{12}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл.

[0266] Наприклад,  $R_6$  являє собою  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 5- або 6-членний гетероарил, кожний з яких незалежно можливо заміщений одним або більше  $-Q_2-T_2$ , де  $Q_2$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_2$  являє собою Н, галоген, ціано,  $-OR_a$ ,  $-NR_aR_b$ ,  $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ ,  $-C(O)NR_aR_b$ ,  $-NR_bC(O)R_a$ ,  $-S(O)_2R_a$  або  $R_{S2}$ , де кожний з  $R_a$  і  $R_b$  незалежно являє собою Н або  $R_{S3}$ , кожний з  $R_{S2}$  і  $R_{S3}$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $R_a$  і  $R_b$  разом із атомом Н, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом, і кожний з  $R_{S2}$ ,  $R_{S3}$  і 4-7-членного гетероциклоалкільного кільця, утвореного  $R_a$  і  $R_b$ , незалежно можливо заміщений одним або більше  $-Q_3-T_3$ , де  $Q_3$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_3$  вибраний з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_6$  алкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу,  $OR_d$ ,  $-S(O)_2R_d$  і  $-NR_dR_e$ , кожний з  $R_d$  і  $R_e$  незалежно являє собою Н або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $-Q_3-T_3$  являє собою оксо; або будь-які два сусідніх  $-Q_2-T_2$ , разом із атомами, до яких вони прикріплені, утворюють 5- або 6-членне кільце, що можливо містить 1-4 гетероатомів, вибраних із Н, О і S.

[0267] Інша підмножина сполук формули (I') включає сполуки формули (II'):



- або їх фармацевтично прийнятні солі,  
де  
Q<sub>2</sub> являє собою зв'язок або метильну сполучну групу;  
T<sub>2</sub> являє собою H, галоген, -OR<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup> або -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;  
R<sub>7</sub> являє собою піперидиніл, тетрагідропіран, цикlopентил або циклогексил, кожний з яких  
можливо заміщений одним -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>;  
R<sub>8</sub> являє собою етил, і  
R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub> визначені в даній заявці.  
[0268] Наприклад, Q<sub>2</sub> являє собою зв'язок.  
[0269] Наприклад, Q<sub>2</sub> являє собою метильну сполучну групу.  
[0270] Наприклад, T<sub>2</sub> являє собою -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> або -(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>.  
[0271] Інша підмножина сполук формули (I') включає сполуки формули (IIa):



- або їх фармацевтично прийнятні солі, де R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub> визначені в даній заявці.  
[0272] Сполуки формули (II') або (IIa) можуть містити одну або більше наступних ознак, де  
застосовно:  
[0273] Наприклад, кожний з R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> незалежно являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, можливо  
заміщений одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.  
[0274] Наприклад, один із R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> являє собою H.  
[0275] Наприклад, R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-  
членне гетероциклоалکیلне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом крім атома N  
(наприклад, азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл,  
ізоксазолідиніл, триазолідиніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл,  
морфолініл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-  
діазабіцикло[2.2.1]гептаніл і тому подібне), і кільце можливо заміщене одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.  
[0276] Наприклад, R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють  
азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл,  
триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл або  
морфолініл, і кільце можливо заміщене одним або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>.  
[0277] Наприклад, один або більше -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub> являють собою оксо.  
[0278] Наприклад, Q<sub>3</sub> являє собою зв'язок або незаміщену або заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алکیلну  
сполучну групу.  
[0279] Наприклад, T<sub>3</sub> являє собою H, галоген, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл,  
OR<sub>d</sub>, COOR<sub>d</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>d</sub> або -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>.  
[0280] Наприклад, один із R<sub>d</sub> і R<sub>e</sub> являє собою H.  
[0281] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл або являє собою 4-7-членний  
гетероциклоалкіл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.  
[0282] Наприклад, R<sub>7</sub> являє собою піперидиніл, тетрагідропіран, тетрагідро-2H-тіопіраніл,  
циклопентил, циклогексил, піролідиніл або циклогептил, кожний з яких можливо заміщений  
одним або більше -Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>.

[0283] Наприклад,  $R_7$  являє собою циклопентил, циклогексил або тетрагідро-2H-тіопіраніл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_5-T_5$ .

[0284] Наприклад,  $Q_5$  являє собою  $NHC(O)$ , і  $T_5$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_1-C_6$  алкокси.

[0285] Наприклад, один або більше  $-Q_5-T_5$  являють собою оксо.

5 [0286] Наприклад,  $R_7$  являє собою 1-оксидтетрагідро-2H-тіопіраніл або 1,1-діоксидтетрагідро-2H-тіопіраніл.

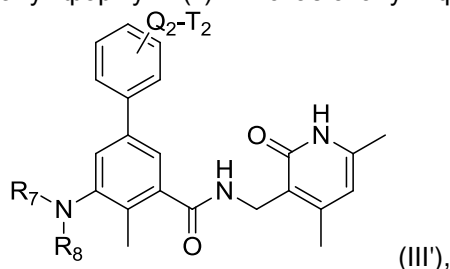
[0287] Наприклад,  $Q_5$  являє собою зв'язок, і  $T_5$  являє собою аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно або ді- $C_1-C_6$  алкіламіно.

10 [0288] Наприклад,  $Q_5$  являє собою  $CO$ ,  $S(O)_2$  або  $NHC(O)$ ; і  $T_5$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкоксил,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0289] Наприклад,  $R_8$  являє собою  $H$  або  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O-C_1-C_6$  алкілу, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно та ді- $C_1-C_6$  алкіламіно.

[0290] Наприклад,  $R_8$  являє собою  $H$ , метил або етил.

15 [0291] Інша підмножина сполук формули (I') включає сполуки формули (III'):



або їх фармацевтично прийнятні солі,

де

$R_3$  являє собою водень,  $C_1-C_3$  алкіл або галоген;

20  $R_4$  являє собою  $C_1-C_3$  алкіл,

$R_7$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним або більше  $R_5$ ;

$R_8$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл;

$R_h$  являє собою  $-Q_h-T_h$ , де  $Q_h$  являє собою зв'язок,  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу або  $N(R_N)$ ;

25  $T_h$  являє собою  $OR_{h1}$  або  $-NR_{h1}R_{h2}$ , де  $R_{h1}$  і  $R_{h2}$  незалежно являють собою водень або  $C_1-C_6$  алкіл, або один із  $R_{h1}$  і  $R_{h2}$  являє собою метил, а інший являє собою 6-членний N-вмісний гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним або двома метилами, або спільно с атомом N, до якого вони прикріплені,  $R_{h1}$  і  $R_{h2}$  утворюють 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з кисню й азоту, де зазначене гетероциклоалкільне

30 кільце можливо заміщене одним або більше  $R_i$ ;

$R_i$  являє собою  $C_1-C_3$  алкіл,  $-NR_{N1}R_{N2}$ ,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероцикл, де кожний з циклоалкілів або гетероциклів можливо незалежно заміщений  $R_j$ ;

$R_N$  являє собою водень,  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_3-C_8$  циклоалкіл;

$R_j$  являє собою  $C_1-C_3$  алкіл,  $-NR_{N1}R_{N2}$  або  $-NC(O)R_N$ ;

35 кожний з  $R_{N1}$  і  $R_{N2}$  незалежно являє собою водень,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл, 5- або 6-членний гетероцикл, де кожний з циклоалкілів або гетероциклів можливо незалежно заміщений  $R_j$ .

[0292] Наприклад,  $R_3$  являє собою водень.

[0293] Наприклад,  $R_3$  являє собою галоген, такий як, наприклад, фтор або хлор. Наприклад, 40  $R_3$  являє собою фтор.

[0294] Наприклад,  $R_4$  являє собою метил, етил, пропіл або ізопропіл. Наприклад,  $R_4$  являє собою метил. Наприклад,  $R_4$  являє собою ізопропіл.

[0295] Наприклад,  $R_7$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тітаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, 45 триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіран і морфолініл і тому подібне).

[0296] Наприклад,  $R_7$  являє собою 5- або 6-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

[0297] Наприклад,  $R_7$  являє собою 6-членний циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

50 [0298] У деяких варіантах реалізації  $R_7$  являє собою піперидиніл, тетрагідропіраніл, циклопентил або циклогексил.

[0299] У деяких варіантах реалізації  $R_j$  являє собою метил. У деяких варіантах реалізації  $R_j$  являє собою  $NH_2$ .

[0300] Наприклад,  $R_8$  являє собою  $C_1$ ,  $C_2$  або  $C_3$  алкіл. Наприклад,  $R_8$  являє собою метил. Наприклад,  $R_8$  являє собою етил.

[0301] У деяких варіантах реалізації  $Q_h$  являє собою зв'язок. В інших варіантах реалізації  $Q_h$  являє собою метилен.

5 [0302] У деяких варіантах реалізації  $T_h$  являє собою  $N(CH_3)_2$ .

[0303] У деяких варіантах реалізації один із  $R_{h1}$  і  $R_{h2}$  являє собою метил, а інший являє собою 6-членний N-вмісний гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним або двома метилами. Наприклад, 6-членний N-вмісний гетероциклоалкіл не містить додаткових гетероатомів у кільці. Наприклад, 6-членний N-вмісний гетероциклоалкіл не містить додаткових замісників крім однієї

10 або двох метильних груп.  
[0304] У деяких варіантах реалізації  $R_{h1}$  і  $R_{h2}$  разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 6-членне кільце. Наприклад,  $T_h$  вибраний з піперидину, морфоліну, піперазину та N-метилпіперазину.

[0305] Наприклад,  $T_h$  являє собою морфолін.

15 [0306] У деяких варіантах реалізації  $R_i$  являє собою метил або  $N(CH_3)_2$ . У деяких варіантах реалізації  $R_i$  являє собою  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероцикл. Наприклад,  $R_i$  являє собою 6-членний циклоалкіл або гетероцикл, незаміщений  $R_j$  або заміщений одним  $R_j$ .

[0307] У деяких варіантах реалізації  $R_N$  являє собою H або метил.

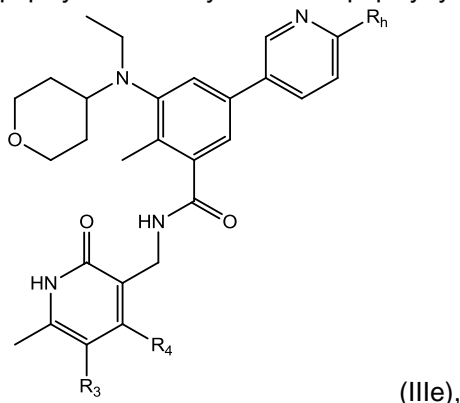
20 [0308] У деяких сполуках формули III'  $R_3$  являє собою водень,  $R_4$  являє собою  $CH_3$ , і  $Q_h$  являє собою метилен.

[0309] У деяких сполуках формули III'  $R_3$  являє собою фтор,  $R_4$  являє собою пропіл, і  $Q_h$  являє собою зв'язок.

[0310] У деяких сполуках формули III'  $R_3$  являє собою водень,  $R_4$  являє собою пропіл або ізопропіл, і  $Q_h$  являє собою метилен.

25 [0311] У деяких сполуках формули III'  $R_3$  являє собою водень,  $R_4$  являє собою пропіл або ізопропіл, і  $Q_h$  являє собою зв'язок.

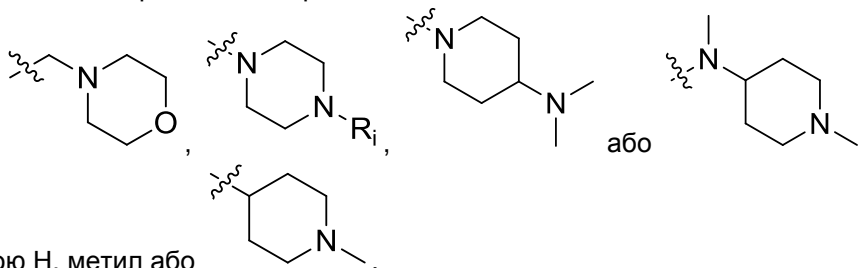
[0312] У деяких сполуках формули III' сполуки мають формулу (IIIe),



де

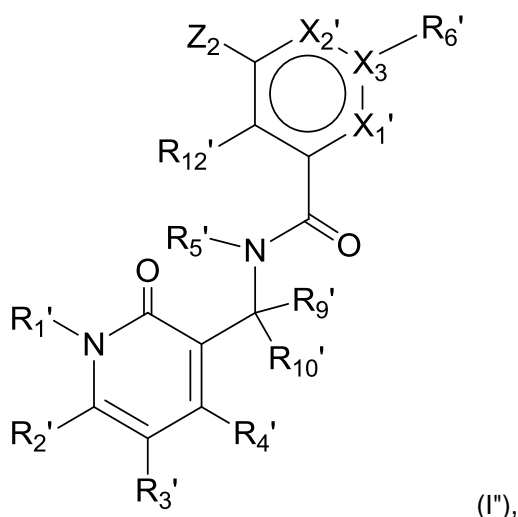
30  $R_3$  являє собою H або F,  
 $R_4$  являє собою метил, ізопропіл або н-пропіл,

$R_h$  являє собою



де  $R_i$  являє собою H, метил або

35 [0313] Сполуки згідно з даним винаходом включають сполуки формули I" та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати:



У зазначеній формулі

$X_1'$  являє собою N або  $CR_{11}'$ ;

$X_2'$  являє собою N або  $CR_{13}'$ ;

5  $X_3$  являє собою N або C, і якщо  $X_3$  являє собою N,  $R_6'$  відсутній;

$Z_2$  являє собою  $NR_7'R_8'$ ,  $OR_7'$ ,  $S(O)_{a7}'$  або  $CR_7'R_8'R_{14}'$ , де  $a'$  дорівнює 0, 1 або 2;

кожний з  $R_1'$ ,  $R_5'$ ,  $R_9'$  і  $R_{10}'$  незалежно являє собою H або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  алкілу, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

$X_1'$  являє собою N або  $CR_{11}'$ ;

$X_2'$  являє собою N або  $CR_{13}'$ ;

$X_3$  являє собою N або C, і якщо  $X_3$  являє собою N,  $R_6'$  відсутній;

15  $Z_2$  являє собою  $NR_7'R_8'$ ,  $OR_7'$ ,  $S(O)_{a7}'$  або  $CR_7'R_8'R_{14}'$ , де  $a'$  дорівнює 0, 1 або 2;

кожний з  $R_1'$ ,  $R_5'$ ,  $R_9'$  і  $R_{10}'$  незалежно являє собою H або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  алкілу, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу;

$R_6'$  являє собою H, галоген, ціано, ази́до,  $OR_a'$ ,  $-NR_a'R_b'$ ,  $-C(O)R_a'$ ,  $-C(O)OR_a'$ ,  $-C(O)NR_a'R_b'$ ,  $-NR_b'C(O)R_a'$ ,  $-S(O)_bR_a'$ ,  $-S(O)_bNR_a'R_b'$  або  $RS_2'$ , де  $RS_2'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 4-12-членний гетероциклоалкіл,  $b'$  дорівнює 0, 1 або 2, кожний з  $R_a'$  і  $R_b'$  незалежно являє собою H або  $RS_3'$ , і  $RS_3'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил; або  $R_a'$  і  $R_b'$  разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом; і кожний з  $RS_2'$ ,  $RS_3'$  і 4-12-членного гетероциклоалкільного кільця, утвореного  $R_a'$  і  $R_b'$ , можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ , де  $Q_2'$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, можливо заміщену галогеном, ціано, гідроксилом або  $C_1$ - $C_6$  алкокси, і  $T_2'$  являє собою H, галоген, ціано,  $-OR_c'$ ,  $-NR_c'R_d'$ ,  $-C(O)R_c'$ ,  $-C(O)OR_c'$ ,  $-C(O)NR_c'R_d'$ ,  $-NR_d'C(O)R_c'$ ,  $-NR_d'C(O)OR_c'$ ,  $-S(O)_2R_c'$ ,  $-S(O)_2NR_c'R_d'$  або  $RS_4'$ , де кожний з  $R_c'$  і  $R_d'$  незалежно являє собою H або  $RS_5'$ , кожний з  $RS_4'$  і  $RS_5'$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, або  $R_c'$  і  $R_d'$  разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом, і кожний з  $RS_4'$ ,  $RS_5'$  і 4-12-членного гетероциклоалкільного кільця, утвореного  $R_c'$  і  $R_d'$ , можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ , де  $Q_3'$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, можливо заміщену галогеном, ціано, гідроксилом або  $C_1$ - $C_6$  алкокси, і  $T_3'$  вибраний з групи, що складається з галогену, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу, 5- або 6-членного гетероарилу,  $OR_e'$ ,  $COOR_e'$ ,  $-S(O)_2R_e'$ ,  $-NR_e'R_f'$  і  $-C(O)NR_e'R_f'$ , кожний з  $R_e'$  і  $R_f'$  незалежно являє собою H або  $C_1$ - $C_6$  алкіл, або  $-Q_3'-T_3'$  являє собою оксо; або  $-Q_2'-T_2'$  являє собою оксо; за умови, що  $-Q_2'-T_2'$  не є H;

$R_7'$  являє собою  $-Q_4'-T_4'$ , у якому  $Q_4'$  являє собою зв'язок,  $C_1$ - $C_4$  алкільну сполучну групу або  $C_2$ - $C_4$  алкенільну сполучну групу, де кожна зі сполучних груп можливо заміщена галогеном,

ціано, гідроксиллом або  $C_1-C_6$  алкокси, і  $T_4'$  являє собою H, галоген, ціано,  $NR_g'R_h'$ ,  $-OR_g'$ ,  $-C(O)R_g'$ ,  $-C(O)OR_g'$ ,  $-C(O)NR_g'R_h'$ ,  $-C(O)NR_g'OR_h'$ ,  $-NR_g'C(O)R_h'$ ,  $-S(O)_2R_g'$  або  $R_{S6}'$ , де кожний з  $R_g'$  і  $R_h'$  незалежно являє собою H або  $R_{S7}'$ , кожний з  $R_{S6}'$  і  $R_{S7}'$  незалежно являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або  
 5 5- або 6-членний гетероарил, і кожний з  $R_{S6}'$  і  $R_{S7}'$  можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ , де  $Q_5'$  являє собою зв'язок,  $C(O)$ ,  $C(O)NR_k'$ ,  $NR_k'C(O)$ ,  $NR_k'$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR_k'S(O)_2$  або  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу,  $R_k'$  являє собою H або  $C_1-C_6$  алкіл, і  $T_5'$  являє собою H, галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл, гідроксил, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксил, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл,  
 10 5- або 6-членний гетероарил або  $S(O)_qR_q'$ , у якому  $q'$  дорівнює 0, 1 або 2, і  $R_q'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, і  $T_5'$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $C_1-C_6$  алкілу, гідроксилу, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарили, крім випадків, коли  
 15  $T_5'$  являє собою H, галоген, гідроксил або ціано; або  $-Q_5'-T_5'$  являє собою оксо; за умови, що  $R_7'$  не є H;

кожний з  $R_8'$ ,  $R_{11}'$ ,  $R_{12}'$  і  $R_{13}'$  незалежно являє собою H, галоген, гідроксил,  $COOH$ , ціано,  $R_{S8}'$ ,  $OR_{S8}'$  або  $COOR_{S8}'$ , де  $R_{S8}'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл, 4-12-членний гетероциклоалкіл, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно або ді- $C_1-C_6$  алкіламіно, і  $R_{S8}'$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O-C_1-C_6$  алкілу, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно та ді- $C_1-C_6$  алкіламіно; або  $R_7'$  і  $R_8'$  разом із атомом N, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0-2 додаткових гетероатомів, або  $R_7'$  і  $R_8'$  разом із атомом C, до якого вони прикріплені, утворюють  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-12-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 1-3 гетероатома, і кожний з 4-12-членних гетероциклоалкільних кілець або  $C_3-C_8$  циклоалкілу, утворених  $R_7'$  і  $R_8'$ , можливо заміщений одним або більше  $-Q_6'-T_6'$ , де  $Q_6'$  являє собою зв'язок,  $C(O)$ ,  $C(O)NR_m'$ ,  $NR_m'C(O)$ ,  $S(O)_2$  або  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу,  $R_m'$  являє собою H або  $C_1-C_6$  алкіл, і  $T_6'$  являє собою H, галоген,  $C_1-C_6$  алкіл, гідроксил, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксил, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл, 5- або 6-членний гетероарил або  $S(O)_pR_p'$  у якому  $p'$  дорівнює 0, 1 або 2, і  $R_p'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-12-членний гетероциклоалкіл або 5- або 6-членний гетероарил, і  $T_6'$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,  $C_1-C_6$  алкілу, гідроксилу, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарили, крім випадків, коли  $T_6'$  являє собою H, галоген, гідроксил або ціано; або  $-Q_6'-T_6'$  являє собою оксо; і

$R_{14}'$  відсутній або являє собою H або  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $COOH$ ,  $C(O)O-C_1-C_6$  алкілу, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксилу, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 4-12-членного гетероциклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарили, за умови, що зазначена сполука не є

N-(5-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)фуран-2-карбоксамідом,

N,N'-(5-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-1,3-фенілен)діацетамідом,

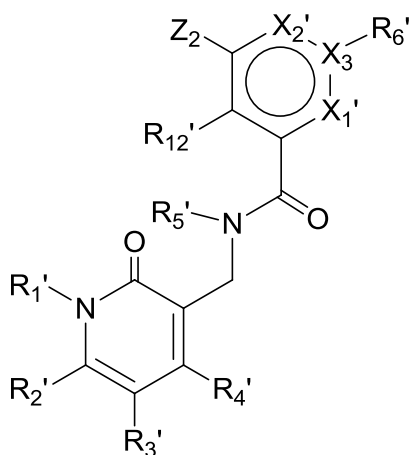
N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-піваламідобензамідом, 3-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-сульфонамідом)-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)бензамідом,

N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3,5-диметоксибензамідом, N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3,4,5-триметоксибензамідом, 3-аліл-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-4,5-диметоксибензамідом, 4-(2-аміно-2-оксоетокси)-3-хлор-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-метоксибензамідом,

3-хлор-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-4-гідрокси-5-метоксибензамідом або

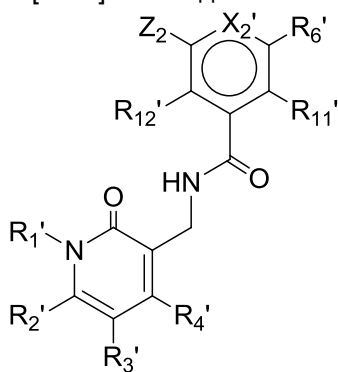
3-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-метокси-4-пропоксибензамідом.

[0314] Одна з підмножин сполук формули (I'') включає сполуки формули (I'a):

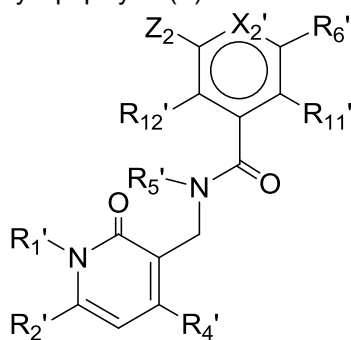


(I'a).

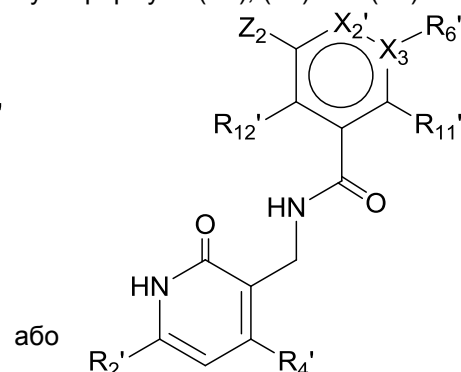
[0315] Інша підмножина сполук формули (I'') включає сполуки формули (I''b), (I''c) або (I''d):



(I''b)



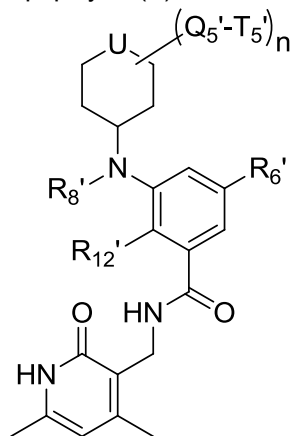
(I''c)



(I''d)

або

[0316] Інша підмножина сполук формули (I'') включає сполуки формули (IIA):

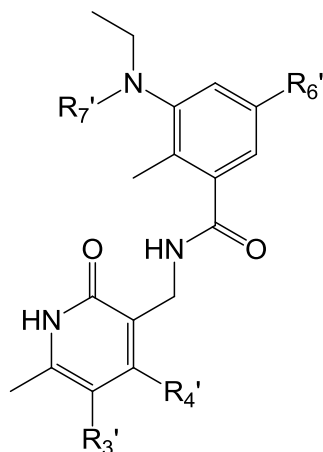


(IIA),

5 або їх фармацевтично прийнятні солі, де n дорівнює 0, 1 або 2; U являє собою O, S, N-Q<sub>5'</sub>-T<sub>5'</sub> або CH-Q<sub>5'</sub>-T<sub>5'</sub>; R<sub>12'</sub> являє собою Cl, Br або метил; i R<sub>6'</sub>, R<sub>8'</sub>, Q<sub>5'</sub> і T<sub>5'</sub> визначені в даній заявці.

[0317] Інша підмножина сполук формули (I'') включає сполуки формули (IIB):





або їх фармацевтично прийнятні солі, де  $R_7'$  являє собою 4- або 6-членний гетероциклоалкіл, що містить один атом азоту в кільці та заміщений однією або двома метильними групами або однією ізопропільною групою;  $R_3'$  являє собою H або F;  $R_4'$  являє собою метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл або  $CF_3$ , і  $R_6'$  являє собою  $CF_3$ , Cl або F, за умови, що якщо  $R_4'$  являє собою метил, (1)  $R_6'$  являє собою  $CF_3$ , або (2)  $R_3'$  являє собою F, або (3)  $R_6'$  являє собою  $CF_3$ , і  $R_3'$  являє собою F, або (4)  $R_6'$  являє собою F або Cl, і  $R_7'$  являє собою 6-членний гетероциклоалкіл, що містить тільки один атом азоту та заміщений двома метильними групами.

[0318] Сполуки формул (I''), (I'a), (I'b), (I'c), (IIA) і (IIB) можуть містити одну або більше наступних ознак, де застосовно:

[0319] Наприклад,  $X_1'$  являє собою  $CR_{11}'$ , і  $X_2'$  являє собою  $CR_{13}'$ .

[0320] Наприклад,  $X_1'$  являє собою  $CR_{11}'$ , і  $X_2'$  являє собою N.

[0321] Наприклад,  $X_1'$  являє собою N, і  $X_2'$  являє собою  $CR_{13}'$ .

[0322] Наприклад,  $X_1'$  являє собою N, і  $X_2'$  являє собою N.

[0323] Наприклад,  $X_3$  являє собою C.

[0324] Наприклад,  $X_3$  являє собою N, і  $R_6'$  відсутній.

[0325] Наприклад,  $Z_2$  являє собою  $NR_7'R_8'$ .

[0326] Наприклад,  $Z_2$  являє собою  $CR_7'R_8'R_{14}'$ .

[0327] Наприклад,  $Z_2$  являє собою  $OR_7'$ .

[0328] Наприклад,  $Z_2$  являє собою  $S(O)_aR_7'$ , у якому  $a$  дорівнює 0, 1 або 2.

[0329] Наприклад,  $R_6'$  являє собою H.

[0330] Наприклад,  $R_6'$  являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод).

[0331] Наприклад,  $R_6'$  не є фтором.

[0332] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'$ - $T_2'$ .

[0333] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $CF_3$ .

[0334] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл або  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'$ - $T_2'$ .

[0335] Наприклад,  $R_6'$  являє собою етеніл.

[0336] Наприклад,  $R_6'$  являє собою етиніл.

[0337] Наприклад,  $R_6'$  являє собою етиніл, заміщений одним або більше  $-Q_2'$ - $T_2'$ , у якому  $Q_2'$  являє собою зв'язок або  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_2'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'$ - $T_3'$ .

[0338] Наприклад,  $R_6'$  являє собою ціано.

[0339] Наприклад,  $R_6'$  являє собою азидо.

[0340] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $C(O)H$ .

[0341] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $OR_a'$  або  $-C(O)R_a'$ .

[0342] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-

тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ .

[0343] Наприклад,  $R_6'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ .

[0344] Наприклад,  $R_6'$  являє собою піперидиніл, 2,2,6,6-тетраметилпіперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл або піролідиніл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ .

[0345] Наприклад,  $R_6'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ , і  $-Q_2'-T_2'$  являє собою оксо, або  $Q_2'$  являє собою зв'язок, і  $T_2'$  являє собою  $-OR_c'$ ,  $-NR_c'R_d'$ ,  $-C(O)R_c'$ ,  $-C(O)OR_c'$ ,  $-S(O)_2R_c'$ ,  $C_1-C_6$  алкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ , якщо  $R_c'$  або  $R_d'$  не є Н.

[0346] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $NR_a'R_b'$ ,  $-C(O)R_a'$ ,  $-C(O)OR_a'$ ,  $-C(O)NR_a'R_b'$ ,  $-NR_b'C(O)R_a'$ ,  $-SR_a'$ ,  $-S(O)_2R_a'$  або  $-S(O)_2NR_a'R_b'$ .

[0347] Наприклад, кожний з  $R_a'$  і  $R_b'$  незалежно являє собою Н,  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_3-C_8$  циклоалкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ .

[0348] Наприклад, один із  $R_a'$  і  $R_b'$  являє собою Н.

[0349] Наприклад,  $R_a'$  і  $R_b'$  разом із атомом Н, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом крім атома Н (наприклад, азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), і кільце можливо заміщене одним або більше  $-Q_2'-T_2'$ .

[0350] Наприклад,  $-Q_2'-T_2'$  являє собою оксо.

[0351] Наприклад,  $Q_2'$  являє собою зв'язок.

[0352] Наприклад,  $Q_2'$  являє собою незаміщену  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу.

[0353] Наприклад,  $T_2'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_6-C_{10}$  арил, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ .

[0354] Наприклад,  $T_2'$  являє собою незаміщений або заміщений лінійний  $C_1-C_6$  або розгалужений  $C_3-C_6$  алкіл, включаючи, але не обмежуючись ними, метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл, *n*-бутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, втор-пентил і *n*-гексил.

[0355] Наприклад,  $T_2'$  являє собою феніл.

[0356] Наприклад,  $T_2'$  являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод).

[0357] Наприклад,  $T_2'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ .

[0358] Наприклад,  $T_2'$  являє собою  $-OR_c'$ ,  $-NR_c'R_d'$ ,  $-C(O)R_c'$ ,  $-C(O)OR_c'$  або  $-S(O)_2R_c'$ .

[0359] Наприклад,  $R_c'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ .

[0360] Наприклад, кожний з  $R_c'$  і  $R_d'$  незалежно являє собою Н або  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ .

[0361] Наприклад,  $R_c'$  являє собою Н.

[0362] Наприклад,  $R_d'$  являє собою Н.

[0363] Наприклад,  $R_c'$  і  $R_d'$  разом із атомом Н, до якого вони прикріплені, утворюють 4-7-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 0 або 1 додатковий гетероатом крім атома Н (наприклад, азетидиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, 1,4-

діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), і кільце можливо заміщене одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ .

[0364] Наприклад,  $Q_2'$  являє собою зв'язок, і  $T_2'$  являє собою  $-OR_c'$ ,  $-NR_c'R_d'$ ,  $-C(O)R_c'$ ,  $-C(O)OR_c'$ ,  $-S(O)_2R_c'$ ,  $C_1-C_6$  алкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл, кожний з яких можливо

5 заміщений одним або більше  $-Q_3'-T_3'$ , якщо  $R_c'$  або  $R_d'$  не є H.

[0365] Наприклад,  $-Q_3'-T_3'$  являє собою оксо.

[0366] Наприклад,  $T_2'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл або  $C_3-C_8$  циклоалкіл, і один або більше  $-Q_3'-T_3'$  являють собою оксо.

[0367] Наприклад,  $Q_3'$  являє собою зв'язок або незаміщену або заміщену  $C_1-C_3$  алкільну

10 сполучну групу.

[0368] Наприклад,  $T_3'$  являє собою H, галоген, 4-7-членний гетероциклоалкіл,  $C_1-C_3$  алкіл,  $OR_e'$ ,  $COOR_e'$ ,  $-S(O)_2R_e'$ ,  $-NR_e'R_f'$  або  $-C(O)NR_e'R_f'$ .

[0369] Наприклад, один із  $R_d'$  і  $R_e'$  являє собою H.

[0370] Наприклад,  $Q_3'$  являє собою зв'язок або  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_3'$  вибраний

15 з групи, що складається з  $C_1-C_3$  алкілу, галогену,  $OR_e'$ ,  $-S(O)_2R_e'$ ,  $-NR_e'R_f'$  і  $-C(O)NR_e'R_f'$ .

[0371] Наприклад,  $Q_3'$  являє собою зв'язок або  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_3'$  вибраний з групи, що складається з  $C_1-C_3$  алкілу,  $OR_e'$ ,  $-S(O)_2R_e'$  і  $-NR_e'R_f'$ .

[0372] Наприклад,  $R_e'$  являє собою H.

[0373] Наприклад,  $R_f'$  являє собою H.

20 [0374] Наприклад,  $R_7'$  являє собою  $-C(O)R_g'$ .

[0375] Наприклад,  $R_7'$  являє собою  $-C(O)R_g'$ , у якому  $R_g'$  являє собою  $C_3-C_8$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл.

[0376] Наприклад,  $R_7'$  являє собою  $C_6-C_{10}$  арил, заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

[0377] Наприклад,  $R_7'$  являє собою феніл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

25 [0378] Наприклад,  $R_7'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

[0379] Наприклад,  $R_7'$  являє собою  $C_3-C_8$  циклоалкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

[0380] Наприклад,  $R_7'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

35 [0381] Наприклад,  $R_7'$  являє собою 5-6-членний гетероциклоалкіл, можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

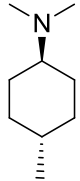
[0382] Наприклад,  $R_7'$  являє собою ізопропіл.

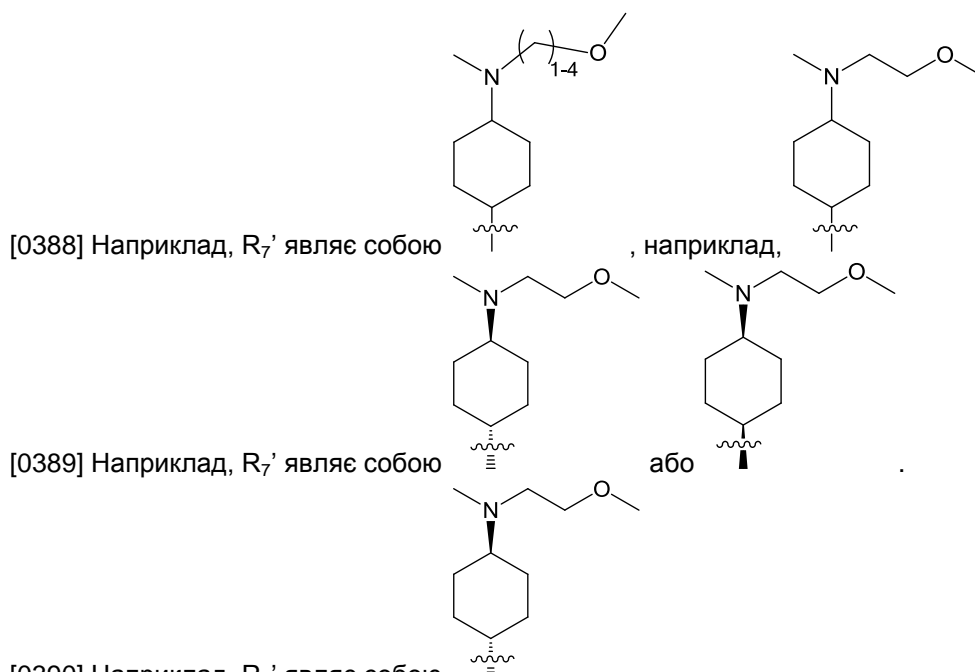
[0383] Наприклад,  $R_7'$  являє собою піролідиніл, піперидиніл, тетрагідропіран, цикlopентил, циклогексил або циклогептил, кожний з яких можливо заміщений одним  $-Q_5'-T_5'$ .

40 [0384] Наприклад,  $R_7'$  являє собою цикlopентил або циклогексил, кожний з яких можливо заміщений одним  $-Q_5'-T_5'$ .

[0385] Наприклад,  $R_7'$  являє собою тетрагідропіран або .

[0386] Наприклад,  $R_7'$  являє собою  або .

[0387] Наприклад,  $R_7'$  являє собою .



[0390] Наприклад,  $R_7'$  являє собою

[0391] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $NHC(O)$ , і  $T_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

5 [0392] Наприклад,  $-Q_5'-T_5'$  являє собою оксо.

[0393] Наприклад,  $T_4'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або  $C_6$ - $C_{10}$  арил, і один або більше  $-Q_5'-T_5'$  являють собою оксо.

[0394] Наприклад,  $R_7'$  являє собою 1-оксидтетрагідро-2H-тіопіраніл або 1,1-діоксидтетрагідро-2H-тіопіраніл.

10 [0395] Наприклад,  $R_7'$  являє собою циклогексаноніл, наприклад, циклогексанон-4-іл.

[0396] Наприклад,  $T_5'$  являє собою H, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0397] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою зв'язок, і  $T_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

15 [0398] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою зв'язок, і  $T_5'$  являє собою 5- або 6-членний гетероарил, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $T_5'$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу.

20 [0399] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $CO$ ,  $S(O)_2$  або  $NHC(O)$ ; і  $T_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0400] Наприклад,  $T_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_1$ - $C_6$  алкоксил, кожний з яких можливо заміщений галогеном, гідроксилом, ціано,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилом, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно, ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілом.

25 [0401] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_5'$  являє собою H або  $C_6$ - $C_{10}$  арил.

[0402] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_5'$  являє собою  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл або  $S(O)_q R_q'$ .

30 [0403] Наприклад,  $R_6'$  являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод), і  $Z_2$  являє собою  $S(O)_a R_7'$ , у якому  $a'$  дорівнює 0, 1 або 2, і  $R_7'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутил або трет-бутил),  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл (наприклад, циклопентил, циклогексил або циклогептил) або 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), і  $R_7'$  можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

40 [0404] Наприклад,  $R_6'$  являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод), і  $Z_2$  являє собою  $OR_7'$ , у якому  $R_7'$  являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл, тетрагідро-2H-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-

оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), і  $R_7'$  можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ .

[0405] Наприклад,  $R_{11}'$  являє собою Н.

5 [0406] Наприклад, кожний з  $R_2'$  і  $R_4'$  незалежно являє собою Н або  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений азидо, галогеном, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно або  $C_6-C_{10}$  арилом.

[0407] Наприклад, кожний з  $R_2'$  і  $R_4'$  незалежно являє собою  $C_1-C_3$  алкіл, можливо заміщений  $C_1-C_6$  алкоксил.

[0408] Наприклад, кожний з  $R_2'$  і  $R_4'$  являє собою метил.

10 [0409] Наприклад,  $R_1'$  являє собою Н.

[0410] Наприклад,  $R_1'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл, можливо заміщений азидо, галогеном, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно або  $C_6-C_{10}$  арилом.

[0411] Наприклад,  $R_{12}'$  являє собою Н, метил, етил, етеніл або галоген.

[0412] Наприклад,  $R_{12}'$  являє собою метил.

15 [0413] Наприклад,  $R_{12}'$  являє собою етил.

[0414] Наприклад,  $R_{12}'$  являє собою етеніл або пропеніл.

[0415] Наприклад,  $R_{12}'$  являє собою метоксил.

[0416] Наприклад,  $R_8'$  являє собою Н, метил, етил або етеніл.

[0417] Наприклад,  $R_8'$  являє собою метил.

20 [0418] Наприклад,  $R_8'$  являє собою етил.

[0419] Наприклад,  $R_8'$  являє собою пропіл.

[0420] Наприклад,  $R_8'$  являє собою етеніл або пропеніл.

25 [0421] Наприклад,  $R_8'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену (наприклад, F, Cl або Br), гідроксилу або  $C_1-C_6$  алкоксилу.

[0422] Наприклад,  $R_8'$  являє собою можливо заміщений 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне).

[0423] Наприклад,  $R_8'$  являє собою піперидиніл.

35 [0424] Наприклад,  $R_8'$  являє собою можливо заміщений 4-7-членний гетероциклоалкіл, і  $R_7'$  являє собою  $-Q_4'-T_4'$ , у якому  $Q_4'$  являє собою зв'язок або  $C_1-C_4$  алкільну сполучну групу, і  $T_4'$  являє собою Н,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0425] Наприклад, ні  $R_7'$ , ні  $R_8'$  не являють собою тетрагідропіран.

40 [0426] Наприклад,  $Z_2$  являє собою  $NR_7'R_8'$  або  $CR_7'R_8'R_{14}'$ , де  $R_7'$  і  $R_8'$  разом із атомом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-11-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 1-3 гетероатома (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло [2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), або  $C_3-C_8$  циклоалкіл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_6'-T_6'$ .

45 [0427] Наприклад, кільце, утворене  $R_7'$  і  $R_8'$ , вибране з групи, що складається з азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу та циклогексенілу, кожний з яких можливо заміщений одним  $-Q_6'-T_6'$ .

[0428] Наприклад,  $-Q_6'-T_6'$  являє собою оксо.

50 [0429] Наприклад,  $T_6'$  являє собою Н, галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкоксил,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0430] Наприклад,  $Q_6'$  являє собою зв'язок, і  $T_6'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

[0431] Наприклад,  $Q_6'$  являє собою CO, S(O)<sub>2</sub> або NHC(O); і  $T_6'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкоксил,  $C_3-C_8$  циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл.

55 [0432] Наприклад,  $T_6'$  являє собою  $C_1-C_6$  алкіл або  $C_1-C_6$  алкоксил, кожний з яких можливо заміщений галогеном, гідроксилом, ціано,  $C_1-C_6$  алкоксил, аміно, моно- $C_1-C_6$  алкіламіно, ді- $C_1-C_6$  алкіламіно або  $C_3-C_8$  циклоалкілом.

[0433] Наприклад,  $Q_6'$  являє собою  $C_1-C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_6'$  являє собою Н або  $C_6-C_{10}$  арил.

[0434] Наприклад,  $Q_6'$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_6'$  являє собою  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл або  $S(O)_pR_p'$ .

[0435] Наприклад, кожний з  $R_p'$  і  $R_q'$  незалежно являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл.

[0436] Наприклад,  $R_6'$  являє собою  $-S(O)_bR_a'$  або азидо, де  $b'$  дорівнює 0, 1 або 2, і  $R_a'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл; і  $Z_2$  являє собою  $NR_7'R_8'$ , у якому  $R_7'$  являє собою  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл (наприклад, циклопентил, циклогексил або циклогептил) або 4-7-членний гетероциклоалкіл (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло [2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_5'-T_5'$ , і  $R_8'$  являє собою Н або  $C_1$ - $C_6$  алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутіл або трет-бутил).

[0437] Наприклад,  $R_6'$  являє собою галоген (наприклад, фтор, хлор, бром або йод), і  $Z_2$  являє собою  $NR_7'R_8'$  або  $CR_7'R_8'R_{14}'$ , де  $R_7'$  і  $R_8'$  разом із атомом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-11-членне гетероциклоалкільне кільце, що містить 1-3 гетероатома (наприклад, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, тетрагідро-2Н-піраніл, 3,6-дигідро-2Н-піраніл, тетрагідро-2Н-тіопіраніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, морфолініл і тому подібне), або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, кожний з яких можливо заміщений одним або більше  $-Q_6'-T_6'$ .

[0438] Наприклад,  $R_{13}'$  являє собою Н або метил.

[0439] Наприклад,  $R_{13}'$  являє собою Н.

[0440] Наприклад,  $R_3'$  являє собою Н.

[0441] Наприклад, кожний з  $R_5'$ ,  $R_9'$  і  $R_{10}'$  являє собою Н.

[0442] На додаток до вищеописаних ознак сполук згідно з даним винаходом, де застосовно, сполуки формули (IIA') можуть містити одну або більше наступних ознак:

[0443] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою зв'язок, і  $T_5'$  являє собою Н,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 4-12-членний гетероциклоалкіл, 5- або 6-членний гетероарил, аміно, моно- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно або ді- $C_1$ - $C_6$  алкіламіно,  $T_5'$  можливо заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу,  $C_1$ - $C_6$  алкоксилу або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу.

[0444] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $CO$ ,  $S(O)_2$  або  $NHC(O)$ ; і  $T_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкоксил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл або 4-12-членний гетероциклоалкіл.

[0445] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_5'$  являє собою Н або  $C_6$ - $C_{10}$  арил.

[0446] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_3$  алкільну сполучну групу, і  $T_5'$  являє собою  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 4-12-членний гетероциклоалкіл або  $S(O)_qR_q$ .

[0447] Наприклад,  $Q_5'$  являє собою  $NHC(O)$ , і  $T_5'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

[0448] Наприклад, один або більше  $-Q_5'-T_5'$  являють собою оксо.

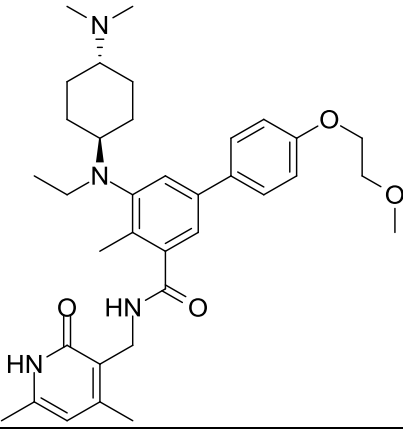
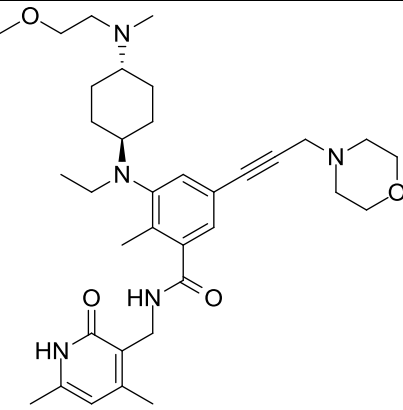
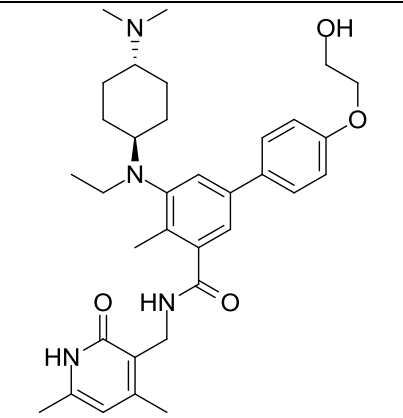
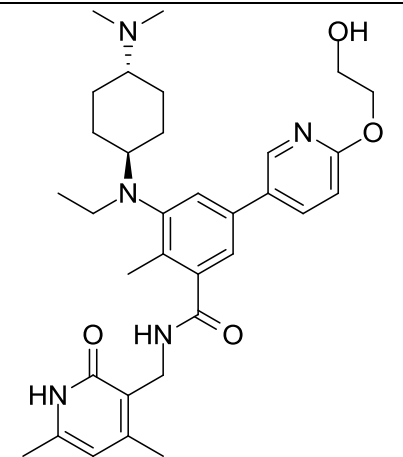
[0449] Наприклад,  $U$  являє собою  $CH-Q_5'-T_5'$ , і  $n$  дорівнює 0.

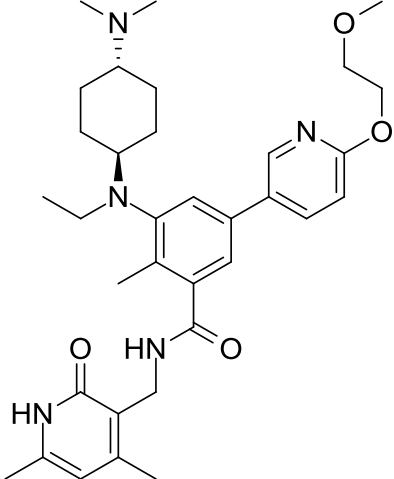
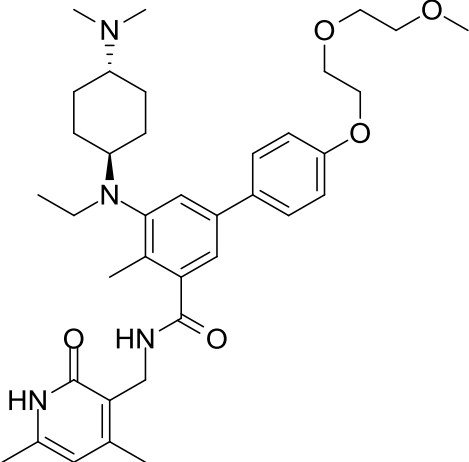
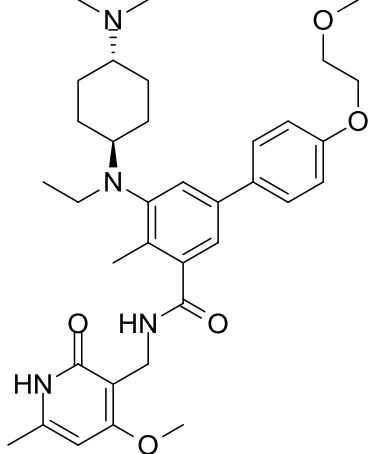
[0450] Наприклад, один або більше  $-Q_6'-T_6'$  являють собою оксо.

[0451] Наприклад,  $Q_6'$  являє собою зв'язок, і  $T_6'$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_1$ - $C_6$  алкокси.

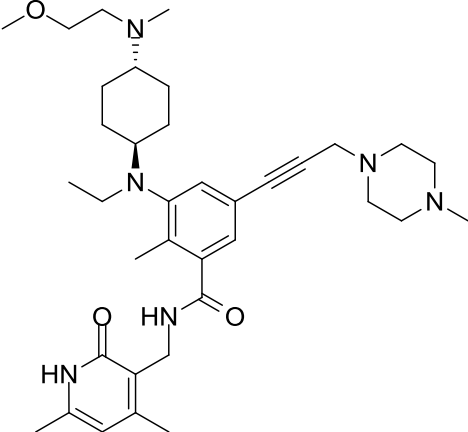
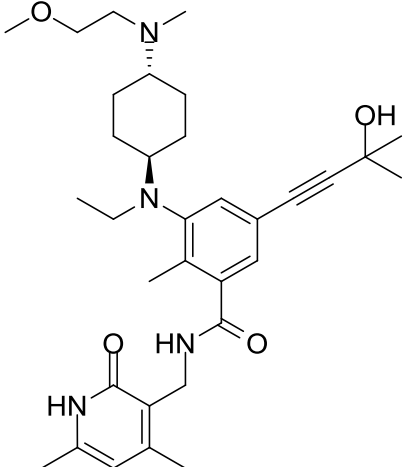
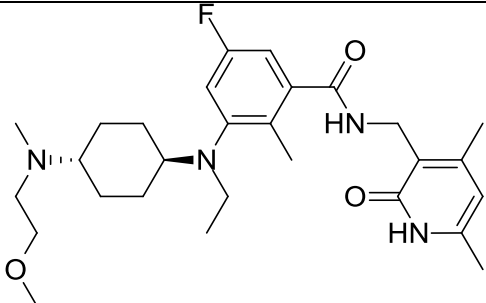
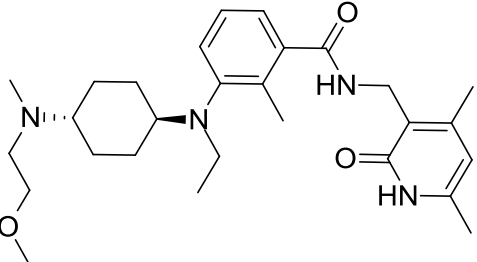
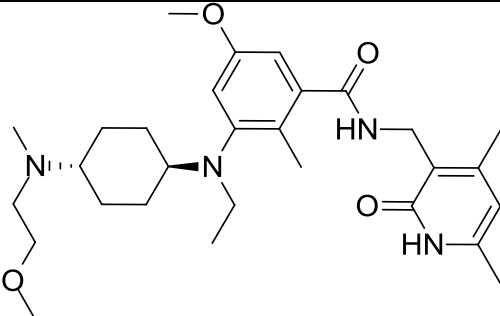
[0452] Ілюстративні сполуки згідно з даним винаходом включають сполуки, наведені в таблицях 1A і 1B.

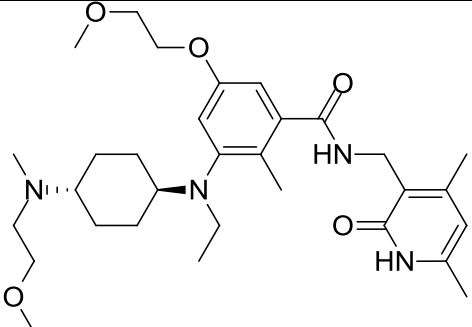
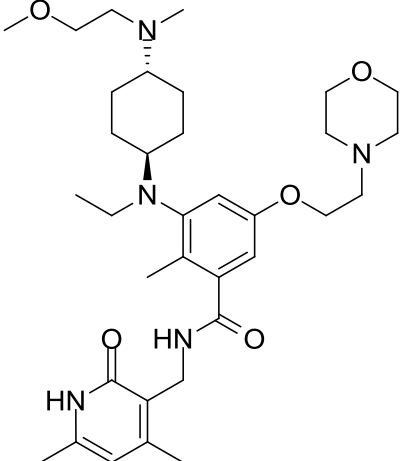
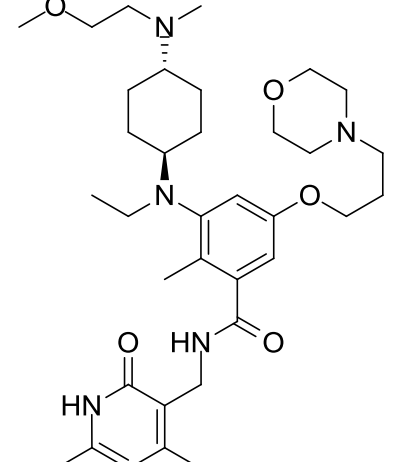
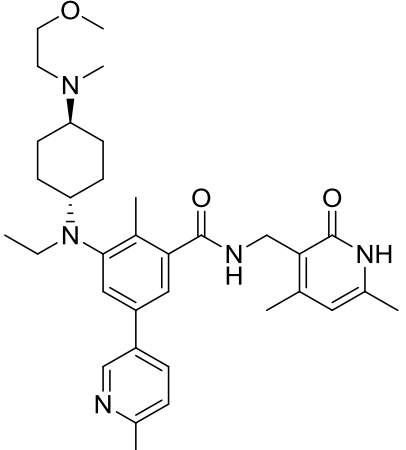
Таблиця 1А

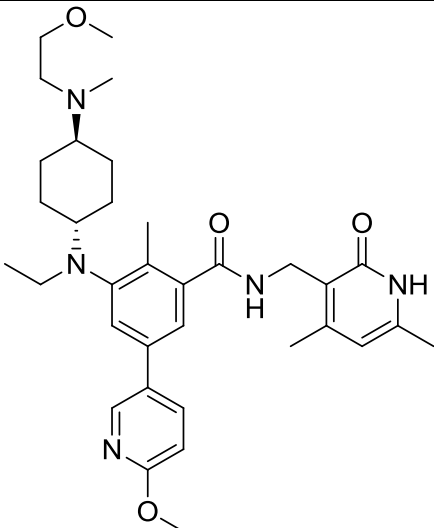
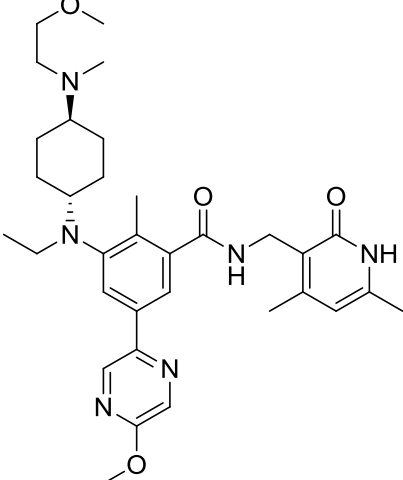
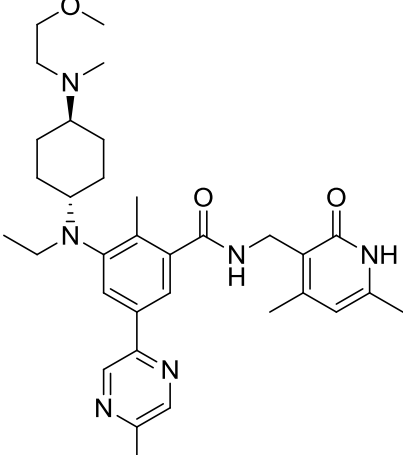
№ сполуки	Структура
1	
2	
3	
4	

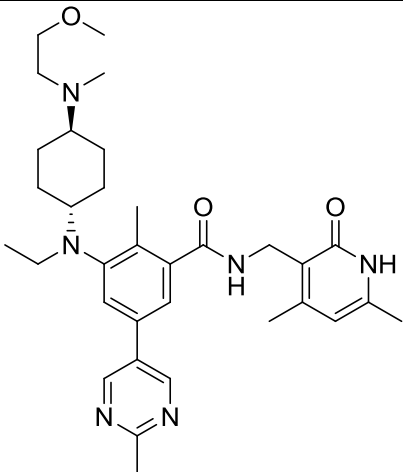
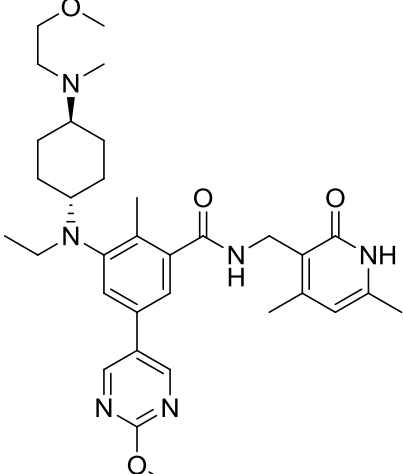
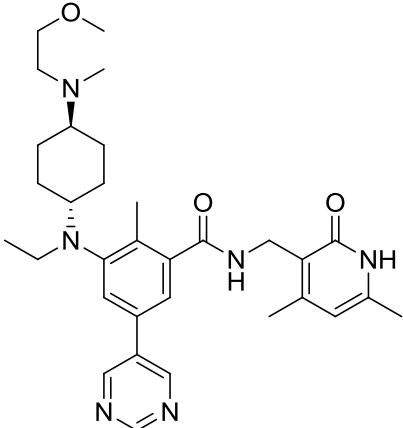
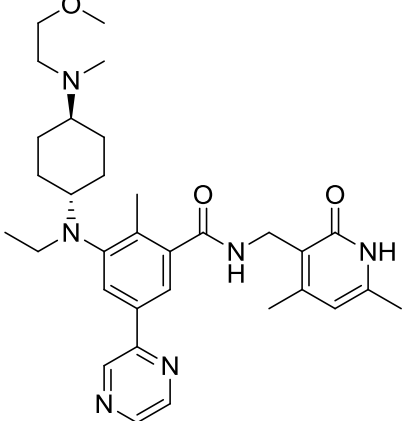
5	
6	
6b	

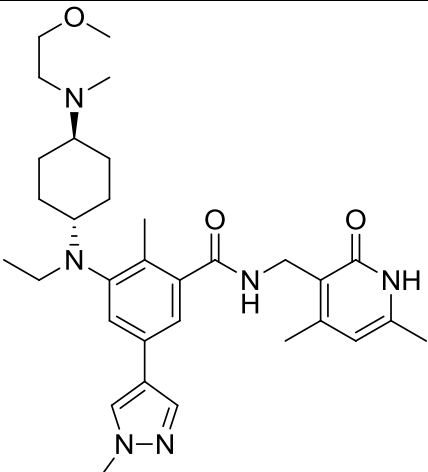
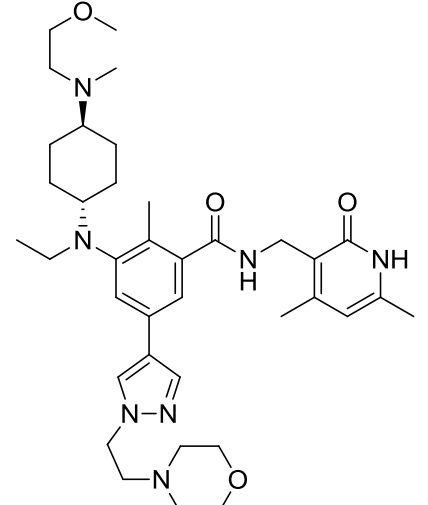
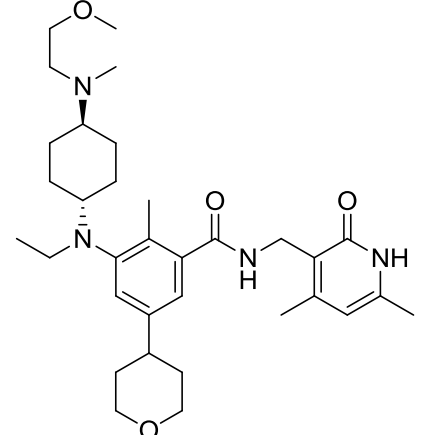


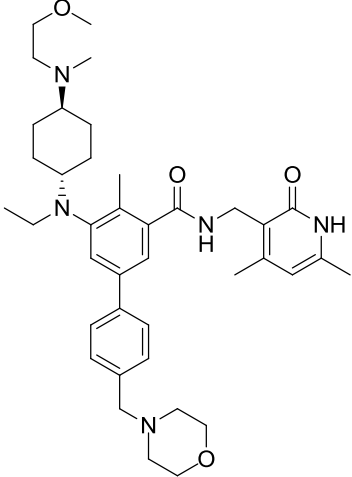
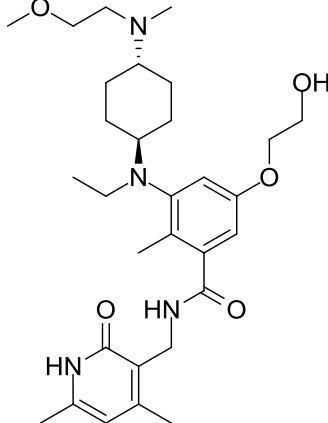
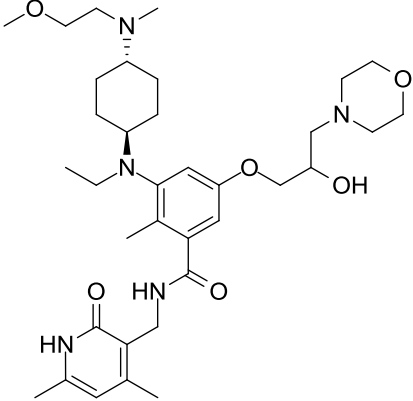
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	

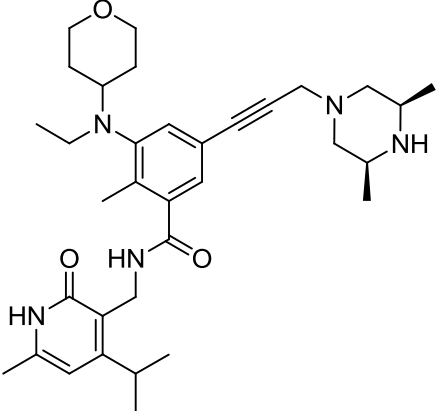
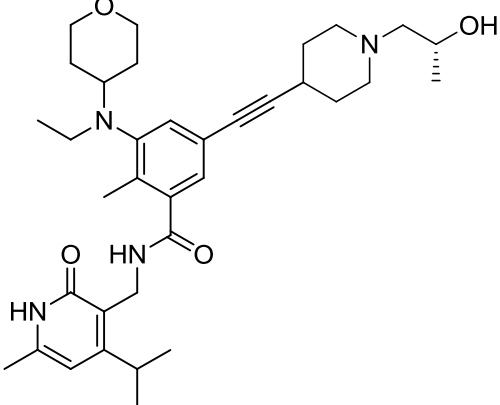
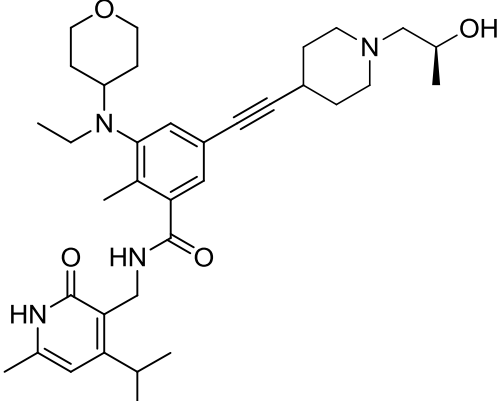
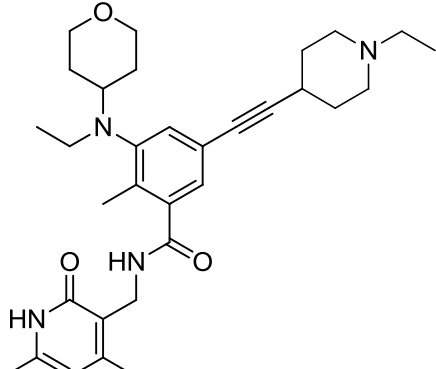
16	
17	
18	

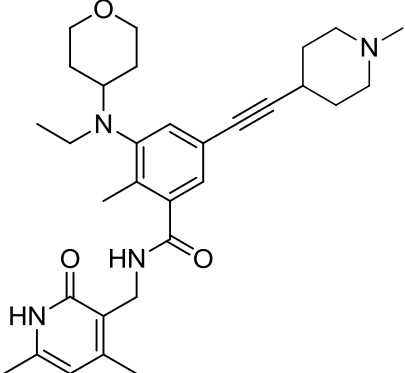
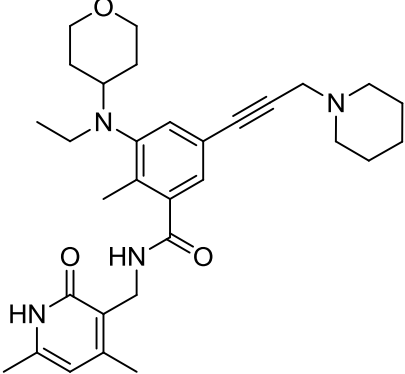
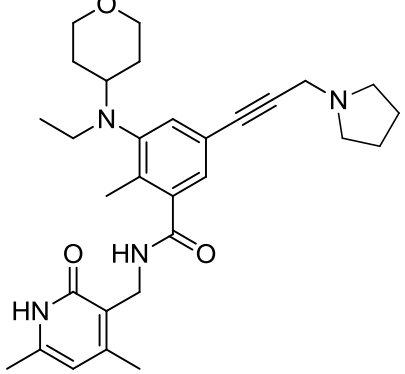
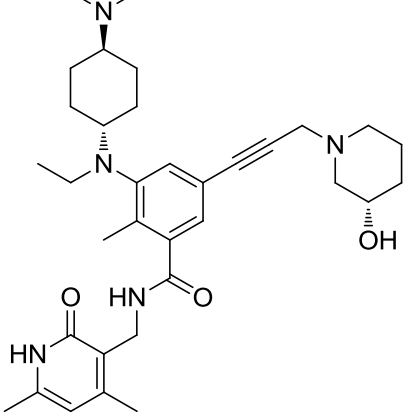
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	

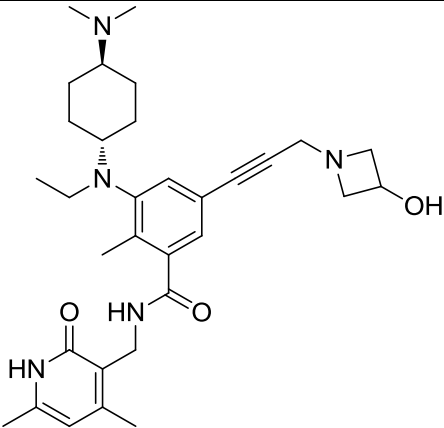
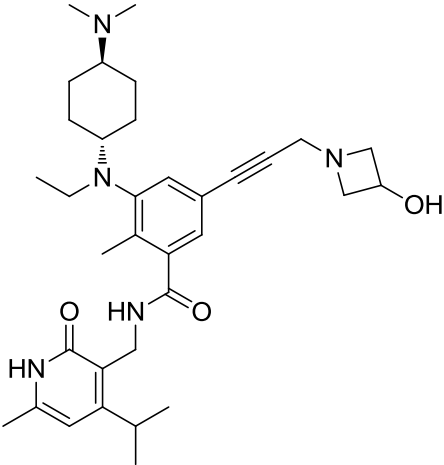
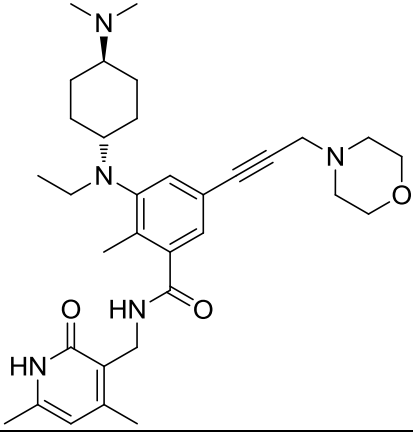
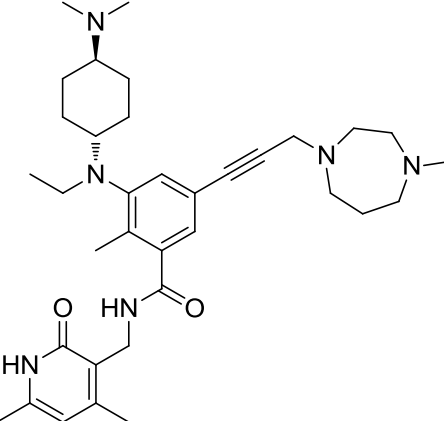
26	
27	
28	

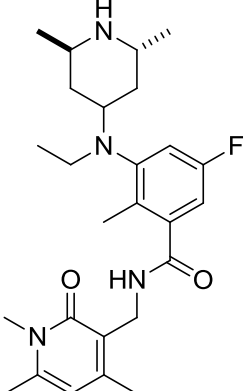
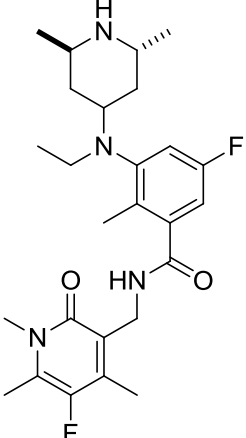
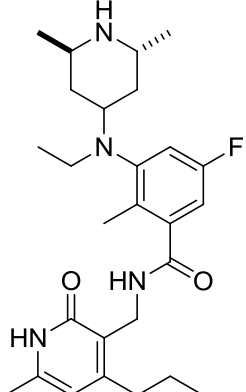
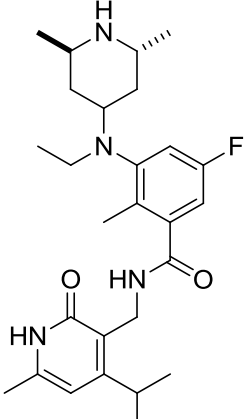
Таблиця 1В

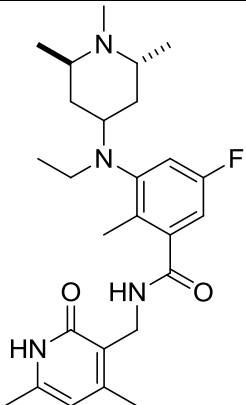
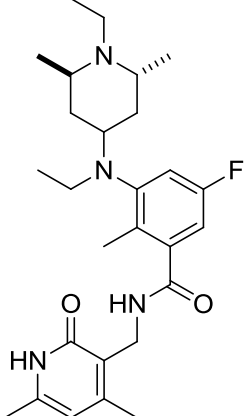
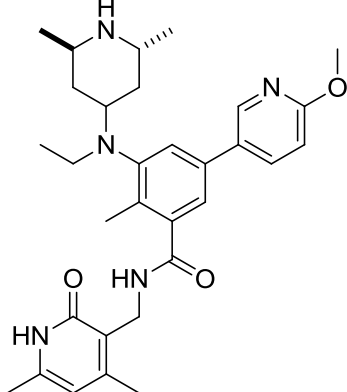
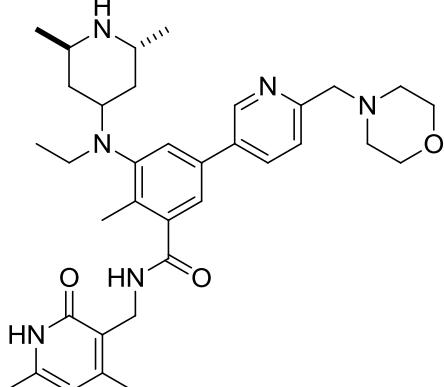
№ сполуки	Структура
101	
102	
103	
104	

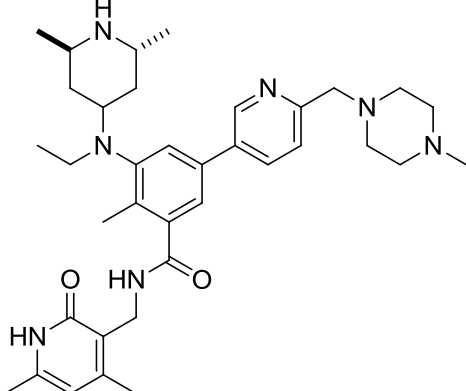
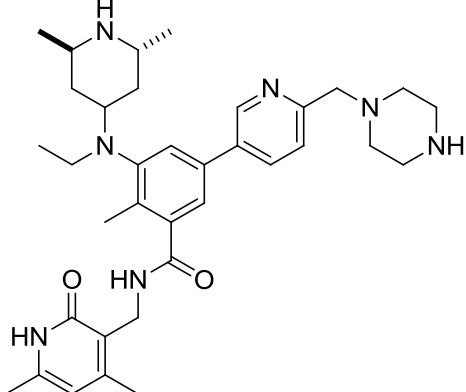
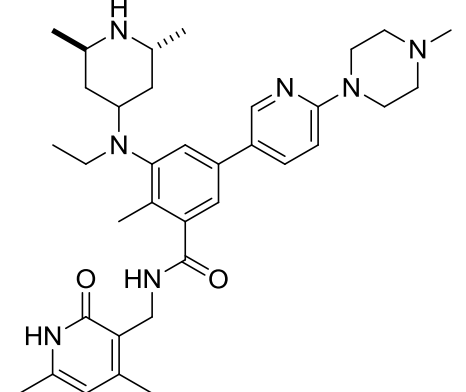
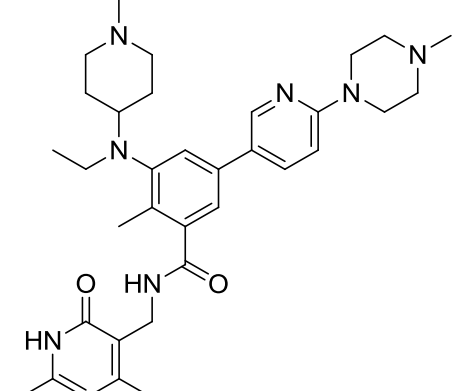
105	
106	
107	
108	

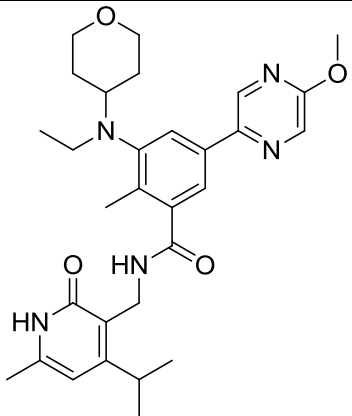
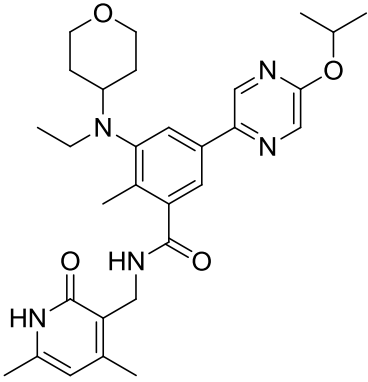
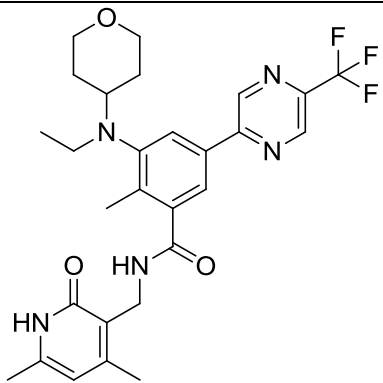
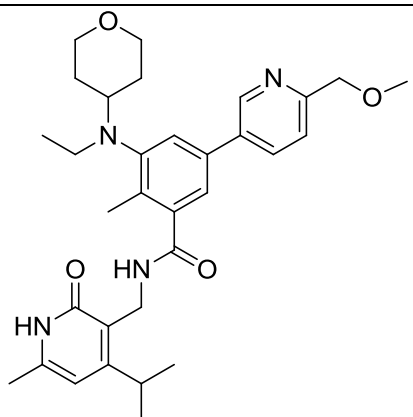


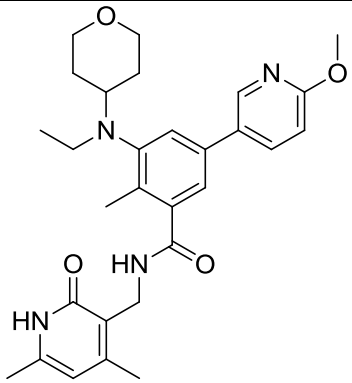
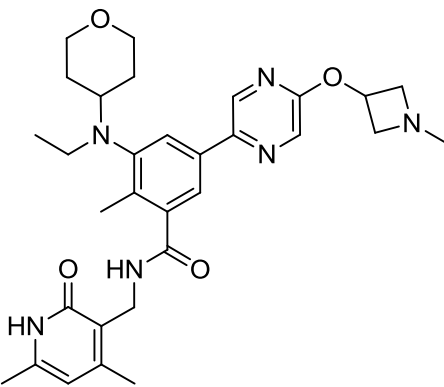
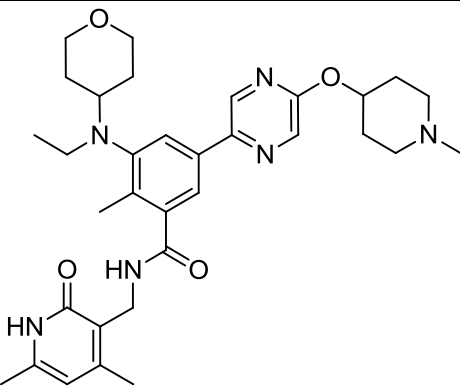
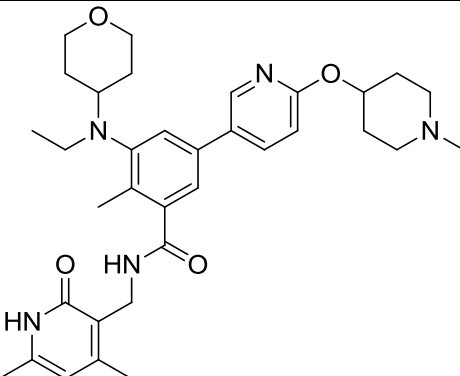
109	
110	
111	
112	

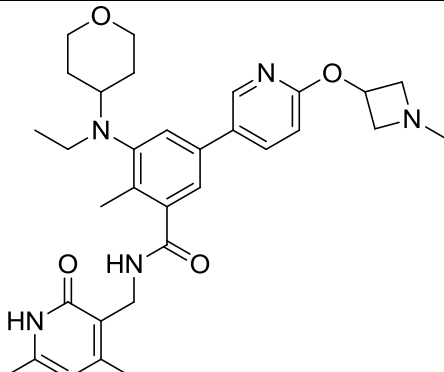
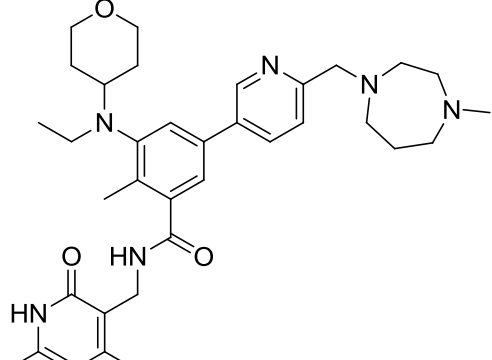
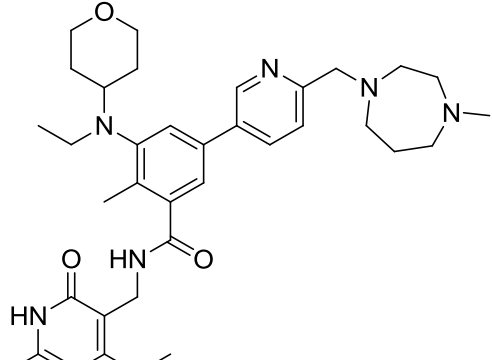
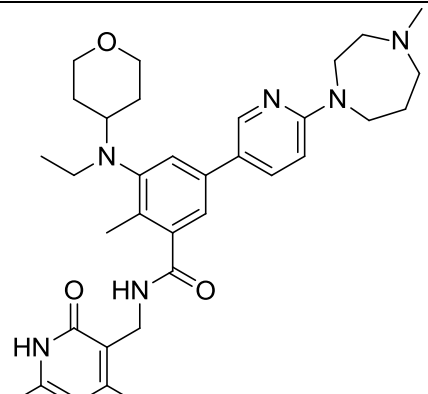
113	
115	
116	
117	

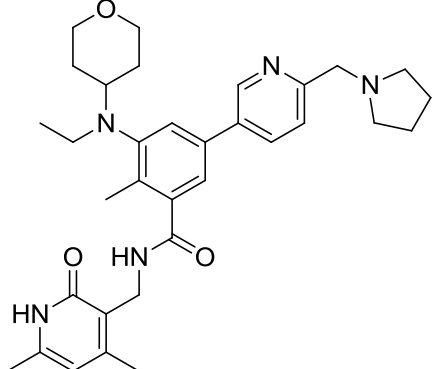
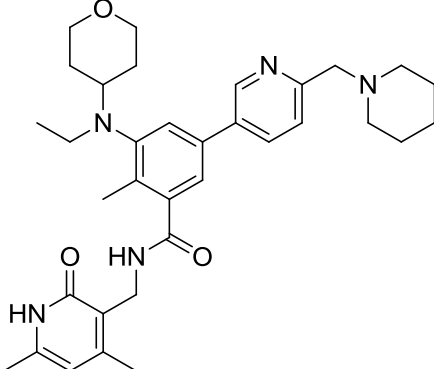
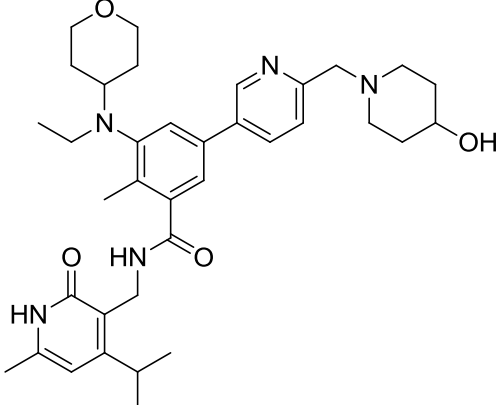
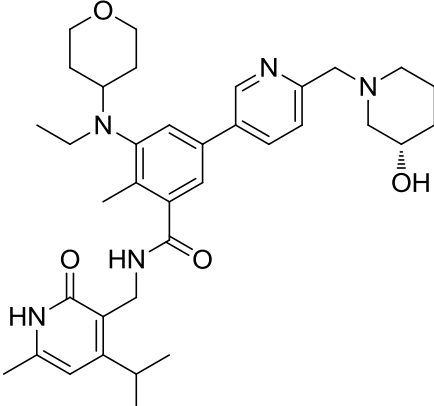
118	
119	
120	
121	

122	
123	
124	
125	

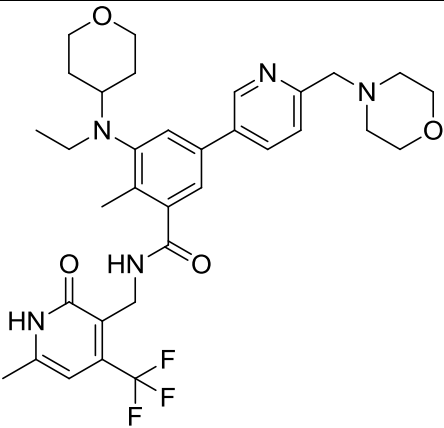
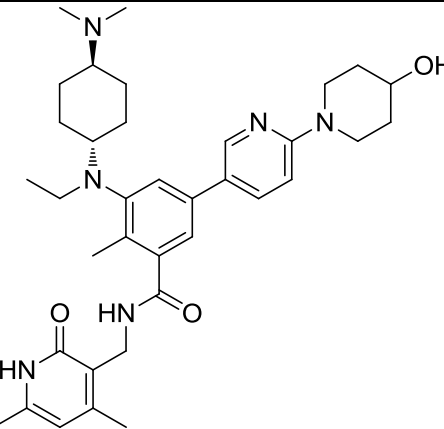
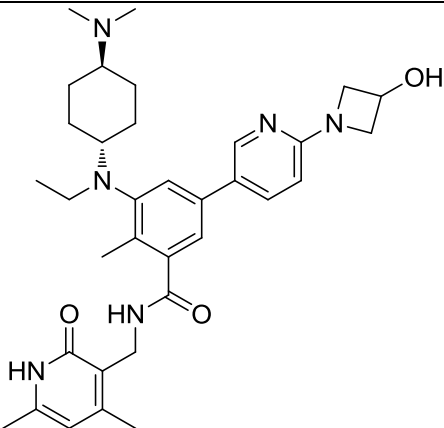
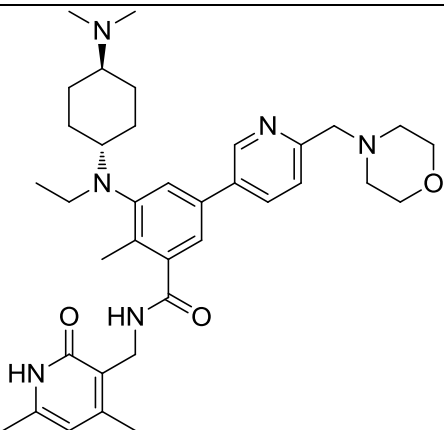
126	
127	
128	
129	

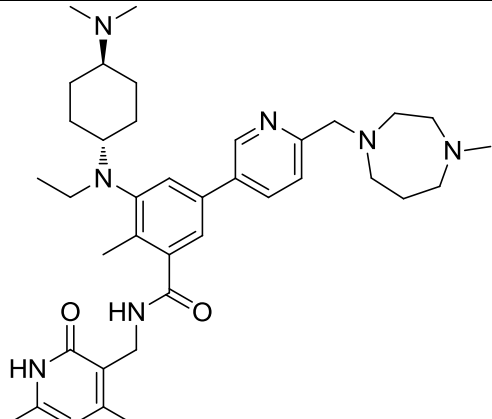
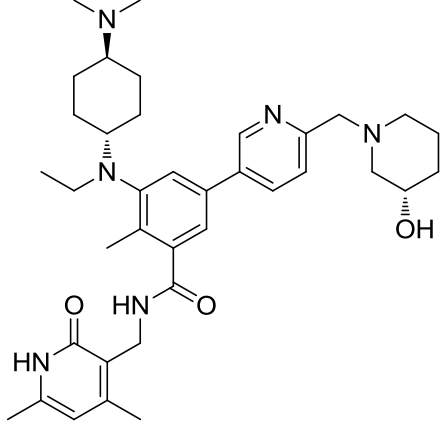
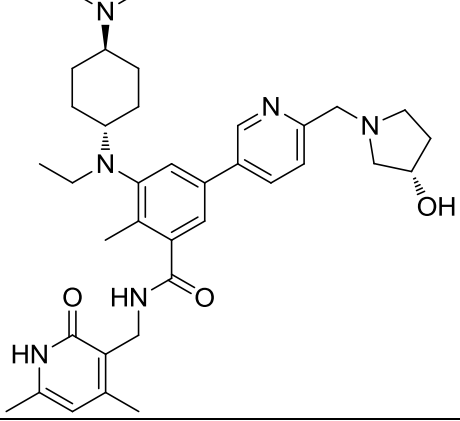
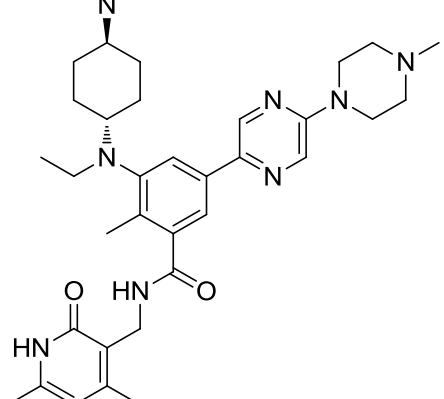
130	
131	
132	
133	

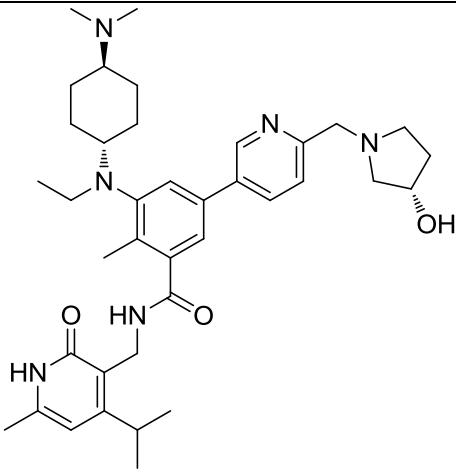
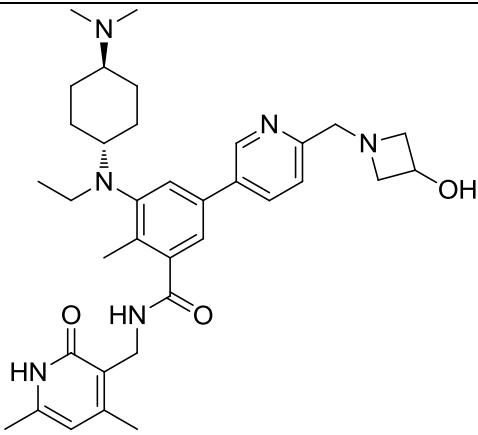
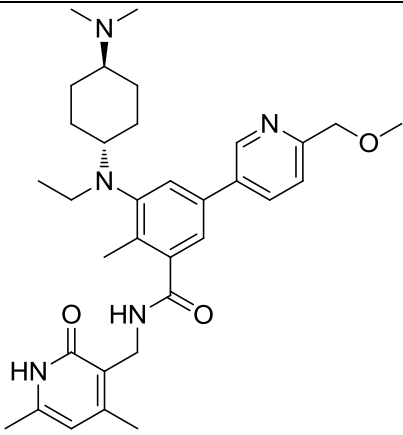
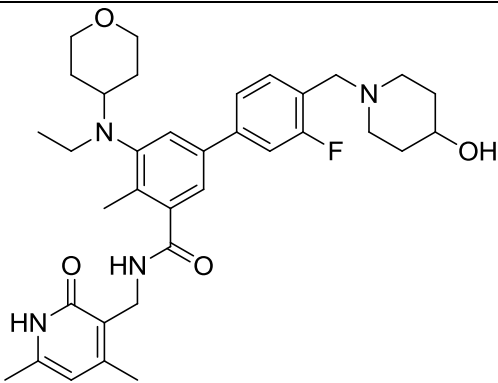
134	
135	
136	
137	

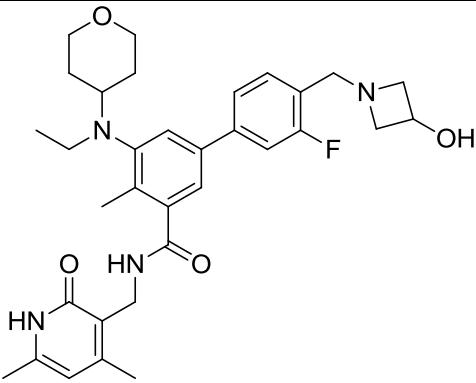
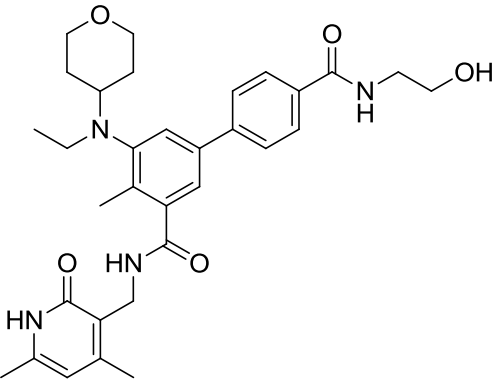
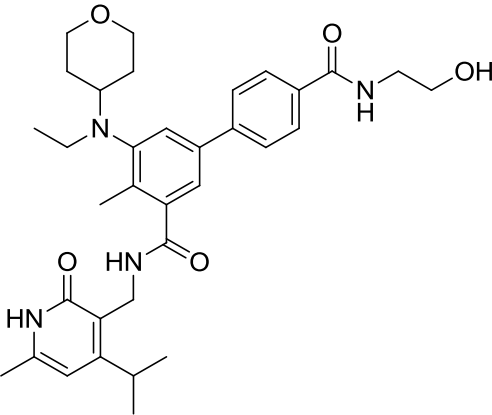
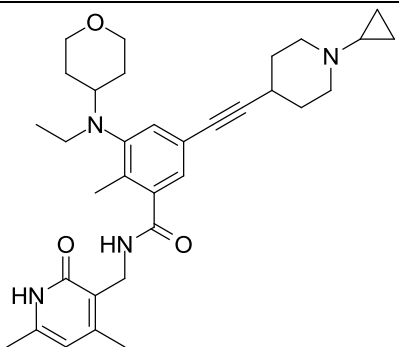
138	
139	
140	
141	



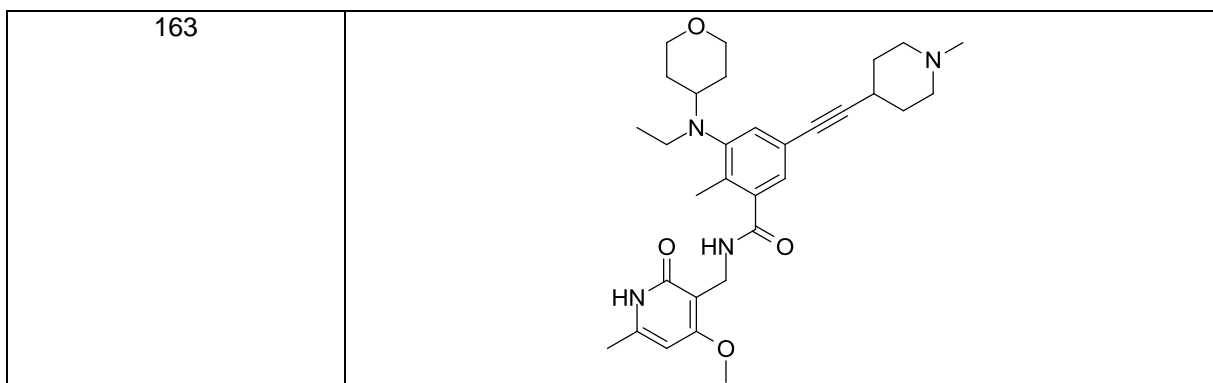
142	
143	
144	
145	

146	
147	
148	
149	

150	
151	
152	
153	

154	
155	
156	
157	

[illegible]



[0453] Терміни "алкіл", "C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> або C<sub>6</sub> алкіл" або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл", які застосовуються в даній заявці, як передбачається, включають C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> або C<sub>6</sub> насичені аліфатичні вуглеводневі групи з прямим ланцюгом (лінійні) і C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> або C<sub>6</sub> розгалужені насичені аліфатичні вуглеводневі групи. Наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, як передбачається, включає C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> і C<sub>6</sub> алкільні групи. Приклади алкілів включають фрагменти, що містять від одного до шести атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил або н-гексил.

[0454] У деяких варіантах реалізації лінійний або розгалужений алкіл містить шість або менше атомів вуглецю (наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> для прямого ланцюга, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> для розгалуженого ланцюга), і в іншому варіанті реалізації лінійний або розгалужений алкіл містить чотири або менше атоми вуглецю.

[0455] Термін, "циклоалкіл", який застосовується в даній заявці, відноситься до насиченої або ненасиченої неароматичної вуглеводневої моно або полікільцевої системи (наприклад, конденсованих, місткових або спіроколець), що містить від 3 до 30 атомів вуглецю (наприклад, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>). Приклади циклоалкілів включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл й адамантил. Термін, "гетероциклоалкіл" відноситься до насиченої або ненасиченої неароматичної 3-8-членної моноциклічної, 7-12-членної біциклічної (конденсовані, місткові або спірокільця) або 11-14-членної трициклічної (конденсовані, місткові або спірокільця) кільцевої системи, що містить один або більше гетероатомів (таких як O, N, S або Se), якщо не зазначено інше. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, але не обмежуються ними, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, діоксаніл, тетрагідрофураніл, ізоіндолініл, індолініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, триазолідиніл, тетрагідрофураніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, піраніл, морфолініл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл, 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]деканіл і тому подібне.

[0456] Термін "можливо заміщений алкіл" відноситься до незаміщеного алкілу або алкілу, що містить зазначені замісники замість одного або більше атомів водню при одному або більше атомах вуглецю основного вуглеводневого ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл й уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтію, арилтію, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичні або гетероароматичні фрагменти.

[0457] "Арилалкільний" або "аралкільний" фрагмент являє собою алкіл, заміщений арилом (наприклад, фенілметил (бензил)). "Алкіларильний" фрагмент являє собою арил, заміщений алкілом (наприклад, метилфеніл).

[0458] Термін "алкільна сполучна група", який застосовується в даній заявці, як передбачається, включає C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> або C<sub>6</sub> насичені двовалентні аліфатичні вуглеводневі групи з прямим ланцюгом (лінійні) і C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> або C<sub>6</sub> розгалужені насичені аліфатичні вуглеводневі групи. Наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільна сполучна група, як передбачається, включає C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> і C<sub>6</sub> алкільні сполучні групи. Приклади алкільних сполучних груп включають

фрагменти, що містять від одного до шести атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, метил ( $-\text{CH}_3$ ), етил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), н-пропіл ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), ізопропіл ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), н-бутил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), втор-бутил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), ізобутил ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), н-пентил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), втор-пентил ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) або н-гексил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

[0459] "Алкеніл" включає ненасичені аліфатичні групи, за довжиною та можливостями заміщення аналогічні алкілам, описаним вище, але містять щонайменше один подвійний зв'язок. Наприклад, термін "алкеніл" включає алкенільні групи з прямим ланцюгом (наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл) і розгалужені алкенільні групи. У деяких варіантах реалізації лінійна або розгалужена алкенільна група містить шість або менше атомів вуглецю в основному ланцюзі (наприклад,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  для прямого ланцюга,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  для розгалуженого ланцюга). Термін " $\text{C}_2\text{-C}_6$ " включає алкенільні групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю. Термін " $\text{C}_3\text{-C}_6$ " включає алкенільні групи, що містять від трьох до шести атомів вуглецю.

[0460] Термін "можливо заміщений алкеніл" відноситься до незаміщеного алкенілу або алкенілу, що містить зазначені замісники замість одного або більше атомів водню при одному або більше атомах вуглецю основного вуглеводневого ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл й уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, гетероцикліл, алкіларил або ароматичні або гетероароматичні фрагменти.

[0461] "Алкініл" включає ненасичені аліфатичні групи, за довжиною та можливостями заміщення аналогічні алкілам, описаним вище, але містять щонайменше один потрійний зв'язок. Наприклад, "алкініл" включає алкінільні групи з прямим ланцюгом (наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, нонініл, дециніл) і розгалужені алкінільні групи. У деяких варіантах реалізації лінійна або розгалужена алкінільна група містить шість або менше атомів вуглецю в основному ланцюзі (наприклад,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  для прямого ланцюга,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  для розгалуженого ланцюга). Термін " $\text{C}_2\text{-C}_6$ " включає алкінільні групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю. Термін " $\text{C}_3\text{-C}_6$ " включає алкінільні групи, що містять від трьох до шести атомів вуглецю.

[0462] Термін "можливо заміщений алкініл" відноситься до незаміщеного алкінілу або алкінілу, що містить зазначені замісники замість одного або більше атомів водню при одному або більше атомах вуглецю основного вуглеводневого ланцюга. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл й уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичні або гетероароматичні фрагменти.

[0463] Інші можливо заміщені фрагменти (такі як можливо заміщений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил) включають як незаміщені фрагменти, так і фрагменти, що містять один або більше зазначених замісників. Наприклад, заміщений гетероциклоалкіл включає гетероциклоалкіли, які заміщені однією або більше алкільними групами, такі як 2,2,6,6-тетраметилпіперидиніл і 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагідроїпидиніл.

[0464] "Арил" включає групи з ароматичністю, включаючи "сполучені" або поліциклічні системи з щонайменше одним ароматичним кільцем, що не містять гетероатомів у кільцевій структурі. Приклади включають феніл, бензил, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл і тому подібне.

[0465] "Гетероарильні" групи являють собою арильні групи, визначені вище, що тільки містять від одного до чотирьох гетероатомів у кільцевій структурі, і вони також можуть бути віднесені до "арильних гетероциклів" або "гетероароматичних сполук". Термін "гетероарил", який застосовується в даній заявці, як передбачається, включає стабільні 5-, 6- або 7-членні моноциклічні або 7-, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членні біциклічні ароматичні гетероциклічні кільця, що

складаються з атомів вуглецю й одного або більше гетероатомів, наприклад, 1 або 1-2, або 1-3, або 1-4, або 1-5 або 1-6 гетероатомів, або, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки. Атом азоту може бути заміщеним або незаміщеним (тобто N або NR, де R являють собою H або інші замісники, визначені в даній заявці). Гетероатоми азоту та сірки є можливо окисленими (тобто N(O) і S(O)<sub>p</sub>, де p=1 або 2). Слід зазначити, що загальна кількість атомів S і O в ароматичному гетероциклі не перевищує 1.

[0466] Приклади гетероарильних груп включають пірол, фуран, тіофен, тіазол, ізотіазол, імідазол, триазол, тетразол, піразол, оксазол, ізоксазол, піридин, піразин, піридазин, піримідин і тому подібне.

[0467] Крім того, терміни "арил" і "гетероарил" включають поліциклічні арильні та гетероарильні групи, наприклад, трициклічні, біциклічні, такі як нафталін, бензоксазол, бензодіоксазол, бензотіазол, бензоімідазол, бензотіофен, метилендіоксифеніл, хінолін, ізохінолін, нафтиридин, індол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин, індолізін.

[0468] У випадку поліциклічних ароматичних кільць досить, щоб тільки одне кільце було ароматичним (наприклад, 2,3-дигідроіндол), хоча всі кільця можуть бути ароматичними (наприклад, хінолін). Також друге кільце може бути конденсованим або мати внутрішній місток.

[0469] Циклоалкільне, гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце може бути заміщене в одному або більше положень у кільці (наприклад, за вуглецем або гетероатомом, таким як N, що утворює кільце) замісниками, описаними вище, наприклад, алкілом, алкенілом, алкінілом, галогеном, гідроксилом, алкокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилатом, алкілкарбонілом, алкіламінокарбонілом, аралкіламінокарбонілом, алкеніламінокарбонілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, аралкілкарбонілом, алкенілкарбонілом, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, алкілтіокарбонілом, фосфатом, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоіл й уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрилом, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилатом, сульфатами, алкілсульфінілом, сульфонато, сульфаміном, сульфонамідо, нітро, трифторметилом, ціано, азидо, гетероциклілом, алкіларилом або ароматичними або гетероароматичними фрагментами. Арильні та гетероарильні групи також можуть бути конденсованими або з'єднані містками з аліциклічними або гетероциклічними кільцями, що не є ароматичними, з утворенням у такий спосіб поліциклічної системи (наприклад, тетралін, метилендіоксифеніл).

[0470] Термін "карбоцикл" або "карбоциклічне кільце", який застосовується в даній заявці, як передбачається, включає будь-які стабільні моноциклічні, біциклічні або трициклічні кільця, що містять зазначену кількість атомів вуглецю, кожне з яких може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним. Карбоцикли включають циклоалкіл й арил. Наприклад, C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> карбоцикл включає моноциклічні, біциклічні або трициклічні кільця, що містять 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю. Приклади карбоциклів включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклобутеніл, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогептеніл, циклогептил, циклогептеніл, адамантил, циклооктил, циклооктеніл, циклооктадієніл, флуореніл, феніл, нафтил, інданіл, адамантил і тетрагідронафтил. Кільця з внутрішнім містком також включені у визначення карбоциклу, включаючи, наприклад, [3.3.0]біциклооктан, [4.3.0]біциклононан, [4.4.0]біциклодекан і [2.2.2]біциклооктан. Кільця з внутрішнім містком утворюються, коли один або більше атомів вуглецю з'єднують два несуміжних атоми вуглецю. В одному з варіантів реалізації кільця з внутрішнім містком містять один або два місткових атоми вуглецю. Слід зазначити, що містковий зв'язок завжди призводить до перетворення моноциклічного кільця в трициклічне кільце. Якщо кільце має внутрішній місток, замісники, зазначені для кільця, також можуть бути присутніми у містковому зв'язку. Також включені конденсовані (наприклад, нафтил, тетрагідронафтил) і спірокільця.

[0471] Термін "гетероцикл" або "гетероциклічна група", який застосовується в даній заявці, включає будь-які кільцеві структури (насичені, ненасичені або ароматичні), що містять щонайменше один кільцевий гетероатом (наприклад, N, O або S). Гетероцикл включає гетероциклоалкіл і гетероарил. Приклади гетероциклів включають, але не обмежуються ними, морфолін, піролідін, тетрагідротіофен, піперидин, піперазин, оксетан, піран, тетрагідропіран, азетидин і тетрагідрофуран.

[0472] Приклади гетероциклічних груп включають, але не обмежуються ними, акридиніл, азоциніл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензоксазолініл, бензтіазоліл, бензтриазоліл, бензтетразоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, бензімідазолініл, карбозоліл, 4aH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, циннолініл,



декагідрохінолініл, 2Н, 6Н-1,5,2-дитіазиніл, дигідрофуоро[2,3-*b*]тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, 1Н-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, 3Н-індоліл, ізатіноіл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, метилендіоксифеніл, морфолініл, нафтиридиніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-он, оксазолідиніл, оксазоліл, оксіндоліл, піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатиніл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, піперидоніл, 4-піперидоніл, піпероніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, піридооксазол, піридоімідазол, піридотіазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідініл, піролініл, 2Н-піроліл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 4Н-хінолізиніл, хіноксалініл, хінуклідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, теразоліл, 6Н-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантреніл, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, тіазиніл, 1,2,3-тіазоліл, 1,2,4-тіазоліл, 1,2,5-тіазоліл, 1,3,4-тіазоліл і ксантеніл.

[0473] Термін "заміщений", який застосовується в даній заявці, означає, що будь-який один або більше з атомів водню при зазначеному атомі замінений на зазначену групу, за умови не перевищення нормальної валентності зазначеного атома та стабільності сполуки, що утворюється в результаті заміщення. Якщо замісник являє собою оксо або кето (тобто =O), тоді замінені два атоми водню при атомі. Кето замісники не присутні в ароматичних фрагментах. Термін "подвійні кільцеві зв'язки", який застосовується в даній заявці, відноситься до подвійних зв'язків, які утворюються між двома суміжними кільцевими атомами (наприклад, C=C, C=N або N=N). "Стабільна сполука" та "стабільна структура" означає сполуку, досить стійку для можливості виділення з реакційної суміші зі ступенем чистоти, що підходить для застосування, і одержання на її основі ефективного терапевтичного агента.

[0474] Якщо показано, що зв'язок із замісником перетинає зв'язок між двома атомами в кільці, тоді такий замісник може бути пов'язаний з кожним із атомів у кільці. Якщо замісник наведений без вказівки, за яким атомом зазначений замісник пов'язаний з іншим фрагментом сполуки даної формули, тоді такий замісник може бути зв'язаний за будь-яким із атомів зазначеної формули. Комбінації замісників і/або змінних припустимі тільки, якщо зазначені комбінації призводять до утворення стабільних сполук.

[0475] Якщо яка-небудь зі змінних (наприклад, R<sub>1</sub>) зустрічається більше одного разу в кожному з фрагментів або формулі сполуки, її значення в кожному з випадків не залежить від її значень для кожного з інших випадків. Таким чином, наприклад, якщо група заміщена 0-2 фрагментами R<sub>1</sub>, тоді група може бути заміщена аж до двох фрагментів R<sub>1</sub>, і значення R<sub>1</sub> для кожного з випадків незалежно вибирають з визначення R<sub>1</sub>. Крім того, комбінації замісників і/або змінних припустимі тільки, якщо зазначені комбінації призводять до утворення стабільних сполук.

[0476] Термін "гідрокси" або "гідроксил" включає групи з -ОН або -O<sup>-</sup>.

[0477] Термін "галоген-" або "галоген", який застосовується в даній заявці, відноситься до фтор-, хлор-, бром- і йод-. Термін "пергалогенований" зазвичай відноситься до фрагмента, у якому всі атоми водню замінені атомами галогенів. Термін "галогеналкіл" або "галогеналкоксил" відноситься до алкілу або алкоксилу, заміщеному одним або більше атомами галогенів.

[0478] Термін "карбоніл" включає сполуки та фрагменти, які містять вуглець, з'єднаний подвійним зв'язком з атомом кисню. Приклади фрагментів, що містять карбоніл, включають, але не обмежуються ними, альдегіди, кетони, карбонові кислоти, аміді, складні ефіри, ангідриди та тому подібне.

[0479] Термін "карбоксил" відноситься до -COOH або його складного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільного ефіру.

[0480] "Ацил" включає фрагменти, які містять ацильний радикал (R-C(O)-) або карбонільну групу. "Заміщений ацил" включає ацильні групи, в яких один або більше атомів водню замінені, наприклад, алкільними групами, алкінільними групами, галогеном, гідроксилом, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилатом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, алкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом, алкілтіокарбонілом, алкоксил, фосфатом, фосфонато, фосфінато, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл й уреїдо), амідіно, іміно, сульфгідрилом, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилатом, сульфатами, алкілсульфінілом, сульфонато, сульфамойлом, сульфонамідо, нітро, трифторметилом, ціано, азидо, гетероциклілом, алкіларилом або ароматичними або гетероароматичними фрагментами.

[0481] "Ароїл" включає фрагменти з арильним або гетероароматичним фрагментом, пов'язаним з карбонільною групою. Приклади ароїльних груп включають феноїлкарбокси, нафтилкарбокси та тому подібне.

5 [0482] "Алкоксіалкіл", "алкіламіноалкіл" і "тіоалкоксіалкіл" включають алкільні групи, описані вище, в яких атоми кисню, азоту або сірки замінюють один або більше атомів вуглецю основного вуглеводневого ланцюга.

10 [0483] Термін "алкокси" або "алкоксил" включає заміщені та незаміщені алкільні, алкенільні й алкінільні групи, ковалентно пов'язані з атомом кисню. Приклади алкоксильних груп або алкоксильних радикалів включають, але не обмежуються ними, метоксильну, етоксильну, ізопропілоксильну, пропоксильну, бутоксильну та пентоксильну групи. Приклади заміщених алкоксильних груп включають галогеновані алкоксильні групи. Алкоксильні групи можуть бути заміщені групами, такими як алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфіinato, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл й уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичні або гетероароматичні фрагменти. Приклади алкоксильних груп, заміщених галогеном, включають, але не обмежуються ними, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси та трихлорметокси.

25 [0484] Термін "простий ефір" або "алкокси" включає сполуки або фрагменти, які містять кисень, пов'язаний з двома атомами вуглецю або гетероатомами. Наприклад, термін включає "алкоксіалкіл", що відноситься до алкільної, алкенільної або алкінільної групи, ковалентно пов'язаної з атомом кисню, що ковалентно пов'язаний з алкільною групою.

30 [0485] Термін "складний ефір" відноситься до сполук або фрагментів, які містять вуглець або гетероатом, пов'язаний з атомом кисню, що пов'язаний з вуглецем карбонільної групи. Термін "складний ефір" включає алкоксикарбоксильні групи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, пентоксикарбоніл і тому подібне.

35 [0486] Термін "тіоалкіл" включає сполуки або фрагменти, які містять алкільну групу, з'єднану з атомом сірки. Тіоалкільні групи можуть бути заміщені групами, такими як алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, функціональна група карбонової кислоти, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, діариламіно й алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл й уреїдо), амідино, іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил або ароматичні або гетероароматичні фрагменти.

[0487] Термін "тіокарбоніл" або "тіокарбокси" включає сполуки або фрагменти, які містять вуглець, з'єднаний подвійним зв'язком з атомом сірки.

45 [0488] Термін "простий тіоефір" включає фрагменти, які містять атом сірки, пов'язаний з двома атомами вуглецю або гетероатомами. Приклади простих тіоефірів включають, але не обмежуються ними, алкітоалкіли, алкітоалкеніли й алкітоалкініли. Термін "алкітоалкіли" включає фрагменти з алкільною, алкенільною або алкінільною групою, пов'язаною з атомом сірки, який пов'язаний з алкільною групою. Аналогічно, термін "алкітоалкеніли" відноситься до фрагментів, у яких алкільна, алкенільна або алкінільна група пов'язана з атомом сірки, який ковалентно пов'язаний з алкенільною групою; і "алкітоалкініли" відноситься до фрагментів, у яких алкільна, алкенільна або алкінільна група пов'язана з атомом сірки, який ковалентно пов'язаний з алкінільною групою.

50 [0489] Термін "амін" або "аміно", який застосовується в даній заявці, відноситься до незаміщеного або заміщеного  $-NH_2$ . "Алкіламіно" включає групи сполук, у яких азот в  $-NH_2$  зв'язаний щонайменше з однією алкільною групою. Приклади алкіламіногруп включають бензиламіно, метиламіно, етиламіно, фенотиламіно та тому подібне. "Діалкіламіно" включає групи, в яких азот в  $-NH_2$  зв'язаний щонайменше з двома алкільними групами. Приклади діалкіламіногруп включають, але не обмежуються ними, диметиламіно та діетиламіно. "Ариламіно" та "діариламіно" включають групи, в яких азот зв'язаний щонайменше з однією або двома арильними групами, відповідно. "Аміноарил" й "аміноарилокси" відносяться до арилу й арилокси, який заміщений аміно. "Алкілариламіно", "алкіламіноарил" або "ариламіноалкіл"

відносяться до аміногрупи, що зв'язана щонайменше з однією алкільною групою та щонайменше з однією арильною групою. "Алкаміноалкіл" відноситься до алкільної, алкенільної або алкінільної групи, пов'язаної з атомом азоту, який пов'язаний з алкільною групою. "Ациламіно" включає групи, в яких азот пов'язаний з ацильною групою. Приклади ациламіно включають, але не обмежуються ними, алкілкарбоніламіно-, арилкарбоніламіно-, карбамоїльні й уреїдогрупи.

[0490] Термін "амід" або "амінокарбокси" включає сполуки або фрагменти, які містять атом азоту, пов'язаний з вуглецем карбонільної або тіокарбонільної групи. Термін включає "алкамінокарбоксильні" групи, які містять алкільні, алкенільні або алкінільні групи, пов'язані з аміногрупою, яка пов'язана з вуглецем карбонільної або тіокарбонільної групи. Термін також включає "ариламінокарбокси" групи, які містять арильні або гетероарильні фрагменти, пов'язані з аміногрупою, яка пов'язана з вуглецем карбонільної або тіокарбонільної групи. Терміни "алкіламінокарбокси", "алкеніламінокарбокси", "алкініламінокарбокси" й "ариламінокарбокси" включають фрагменти, в яких алкільні, алкенільні, алкінільні й арильні фрагменти, відповідно, пов'язані з атомом азоту, що, у свою чергу, пов'язаний з вуглецем карбонільної групи. Амідні можуть бути заміщені замісниками, такими як алкіл із прямим ланцюгом, розгалужений алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикл. Замісники амідної групи можуть бути додатково заміщені.

[0491] Сполуки згідно з даним винаходом, які містять атоми азоту, можуть бути перетворені в N-оксиди за допомогою обробки окисним агентом (наприклад, 3-хлорпероксибензойною кислотою (mCPBA) та/або пероксид водню) з одержанням інших сполук згідно з даним винаходом. Таким чином, всі представлені та заявлені сполуки, що містять азот, якщо це допускається валентністю та структурою, включають як представлені сполуки, так й їхні N-оксидні похідні (які можуть бути позначені, як  $N \rightarrow O$  або  $N^+-O^-$ ). Крім того, в інших випадках, атоми азоту в сполуках згідно з даним винаходом можуть бути перетворені в N-гідрокси- або N-алкокси сполуки. Наприклад, N-гідрокси сполуки можуть бути отримані шляхом окислювання вихідного аміну за допомогою окисного агента, такого як m-CPBA. Крім того, всі представлені та заявлені сполуки, що містять азот, якщо це допускається валентністю та структурою, охоплюють як представлені сполуки, так й їх N-гідрокси- (наприклад, N-OH) і N-алкокси похідні (наприклад, N-OR, де R являє собою заміщений або незаміщений  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкеніл,  $C_1$ - $C_6$  алкініл, 3-14-членний карбоцикл або 3-14-членний гетероцикл).

[0492] У даному описі структурна формула сполуки в деяких випадках для зручності представляє певний ізомер, але даний винахід може включати всі ізомери, такі як геометричні ізомери, оптичні ізомери на основі асиметричного вуглецю, стереоізомери, таутомери, енантіомери, ротамери, діастереомери, рацемати та тому подібне, варто розуміти, що не всі ізомери можуть мати однакову активність. Крім того, сполуки, представлені формулою, можуть мати кристалічний поліморфізм. Слід зазначити, що всі кристалічні форми, суміші кристалічних форм або їхні ангідрати або гідрати включені в обсяг даного винаходу.

[0493] "Ізомерія" означає сполуки, які мають ідентичні молекулярні формули, але розрізняються послідовністю зв'язування атомів або розташуванням атомів у просторі. Ізомери, які відрізняються розташуванням атомів у просторі, називають "стереоізомерами", і стереоізомери, які є несумісними дзеркальними відбиттями один одного, називають "енантіомерами" або оптичними ізомерами. Суміш, що містить рівні кількості окремих енантіомерних форм із протилежною хіральністю, називають "рацемічною сумішшю".

[0494] Атом вуглецю, пов'язаний з чотирма різними замісниками, називають "хіральним центром".

[0495] "Хіральний ізомер" означає сполуку з щонайменше одним хіральним центром. Сполуки, що містять більше одного хіального центра, можуть існувати у вигляді окремого діастереомера або суміші діастереомерів, яку називають "діастереомерною сумішшю". У випадку присутності одного хіального центра стереоізомер може бути охарактеризований за абсолютною конфігурацією (R або S) зазначеного хіального центра. Абсолютна конфігурація відноситься до розташування у просторі замісників, приєднаних до хіального центра. Замісників, які приєднані до розглянутого хіального центру, розподіляють по старшинству відповідно до Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

[0496] "Геометричний ізомер" означає діастереомери, що утворюються через утруднення при обертанні навколо подвійних зв'язків або циклоалкільної сполучної групи (наприклад, 1,3-циклобутил). Зазначені конфігурації відрізняються за префіксами цис і транс, або Z і E, у назвах,

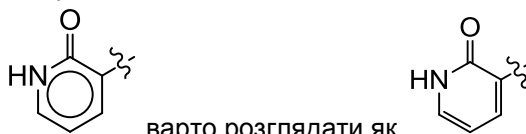
які вказують, що групи розташовані на одній або протилежних сторонах щодо подвійного зв'язку в молекулі відповідно до правил Кана-Інгольда-Прелога.

[0497] Варто розуміти, що сполуки згідно з даним винаходом можуть бути зображені у вигляді різних хіральних ізомерів або геометричних ізомерів. Також варто розуміти, що якщо сполуки мають хіральні ізомерні або геометричні ізомерні форми, всі ізомерні форми включені в обсяг даного винаходу, і вказівка назви сполуки не виключає яких-небудь ізомерних форм, варто розуміти, що не всі ізомери можуть мати однакову активність.

[0498] Крім того, структури й інші сполуки, представлені в даному винаході, включають всі їх атропоізомери, варто розуміти, що не всі атропоізомери можуть мати однакову активність. "Атропоізомери" являють собою тип стереоізомерів, у яких атоми двох ізомерів по-різному розташовані у просторі. Атропоізомери утворюються через обмежене обертання, яке викликане утрудненнями при обертанні більших груп навколо центрального зв'язку. Такі атропоізомери зазвичай існують у вигляді суміші, проте, завдяки останнім досягненням у способах хроматографії стало можливим в окремих випадках розділяти суміші двох атропоізомерів.

[0499] "Таутомер" являє собою один із двох або більше структурних ізомерів, що існують у рівновазі та легко перехідних з однієї ізомерної форми в іншу. Зазначене перетворення призводить до формального переносу атома водню та взаємній заміні суміжних сполучених подвійних зв'язків. Таутомери існують у вигляді суміші таутомерів у розчині. У розчинах, у яких можлива таутомеризація, досягається хімічна рівновага таутомерів. Точне співвідношення таутомерів залежить від декількох факторів, включаючи температуру, розчинник і pH. Загальне поняття таутомерів, що вони є взаємоперетворюваними шляхом таутомеризацій, називається таутомерією.

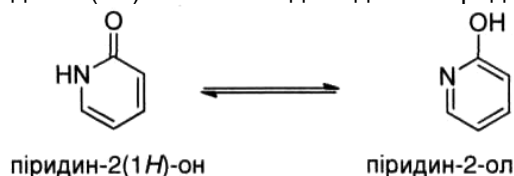
[0500] Серед можливих різних типів таутомерії зазвичай спостерігають два типи. У кетогенільній таутомерії спостерігається одночасний зсув електронів й атома водню. Кільчато-ланцюгова таутомерія виникає в результаті взаємодії альдегідної групи (-CHO) у молекулі цукру у вигляді ланцюга з однієї з гідроксильних груп (-OH) у цій самій молекулі з утворенням її циклічної (кільцеподібної) форми, яка спостерігається в глюкозі.



[0501] У даній заявці будь-який опис

варто розглядати як

[0502] Розповсюдженими таутомерними парами є: кетон-енол, амід-нітрил, лактам-лактим, амід-імідна кислотна таутомерія в гетероциклічних кільцях (наприклад, у нуклеїнових основах, таких як гуанін, тимін і цитозин), імін-енамін й енамін-енамін. Нижче показаний приклад кетогенільної рівноваги між піридин-2-(1H)-онами та відповідними піридин-2-олами.



[0503] Варто розуміти, що сполуки згідно з даним винаходом можуть бути зображені у вигляді різних таутомерів. Також варто розуміти, що якщо сполуки мають різні таутомерні форми, всі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу, і вказівка назви сполуки не виключає яких-небудь таутомерних форм. Варто розуміти, що деякі таутомери можуть мати більше високу активність у порівнянні з іншими таутомерами.

[0504] Термін "кристалічні поліморфи", "поліморфи" або "кристалічні форми" означає кристалічні структури, в яких сполука (або її сіль або сольват) може кристалізуватися у вигляді кристалічних решіток з різним упакуванням, усі з яких мають однаковий елементний склад. Різні кристалічні форми зазвичай мають різні дифракційні рентгенограми, інфрачервоні спектральні характеристики, температури плавлення, щільності, твердості, форми кристалів, оптичні й електричні властивості, стабільності та розчинності. Розчинник для перекристалізації, швидкість кристалізації, температура зберігання й інші фактори можуть призводити до переваги однієї з кристалічних форм. Кристалічні поліморфи сполук можуть бути отримані шляхом кристалізації в різних умовах.

[0505] Сполуки згідно з даним винаходом включають сполуки за будь-якою з формул, представлених у даній заявці. Якщо це застосовно, сполуки згідно з даним винаходом також можуть включати їхні солі та сольвати. Наприклад, сіль може бути утворена аніоном і позитивно зарядженою групою (наприклад, аміно) у заміщеній бензольній сполуці. Підходящі аніони включають хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, сульфамат, нітрат, фосфат, цитрат,

метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тарtrat, тозилат, саліцилат, лактат, нафталінсульфонат й ацетат (наприклад, трифторацетат). Термін "фармацевтично прийнятний аніон" відноситься до аніона, що підходить для утворення фармацевтично прийнятної солі. Крім того, сіль може бути утворена катіоном і негативно зарядженою групою (наприклад, карбоксилатом) у заміщеній бензольній сполуці. Підходящі катіони включають іон натрію, іон калію, іон магнію, іон кальцію та катіон амонію, такий як іон тетраметиламонію. Заміщені бензольні сполуки також включають солі, що містять четвертинні атоми азоту.

[0506] Крім того, сполуки згідно з даним винаходом, наприклад, солі сполук, можуть існувати в гідратованій або негідратованій (безводній) формі або у вигляді сольватів з молекулами іншого розчинника. Необмежуючі приклади гідратів включають моногідрати, дигідрати та тому подібне. Необмежуючі приклади сольватів включають сольвати з етанолом, сольвати з ацетоном і тому подібне.

[0507] "Сольват" означає адитивну форму з розчинником, що містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника. Деякі сполуки мають тенденцію втримувати фіксоване молярне співвідношення молекул розчинника у твердому кристалічному стані, у такий спосіб утворюючи сольват. Якщо розчинник являє собою сольват, сольват, що утворюється, являє собою гідрат; і якщо розчинник являє собою спирт, сольват, що утворюється, являє собою алкоголь. Гідрати виходять при об'єднанні однієї або більше молекул води з однією молекулою речовини, в якому вода зберігає свій молекулярний стан,  $H_2O$ .

[0508] Термін "аналог", який застосовується в даній заявці, відноситься до хімічної сполуки, що є структурно подібною до іншої сполуки, але трохи відрізняється за складом (наприклад, заміною одного атома на атом іншого елемента, присутністю конкретної функціональної групи або заміною однієї функціональної групи на іншу функціональну групу). Таким чином, аналог являє собою сполуку, аналогічну або порівнянну зі зразковою сполукою за функціональністю та властивостями, але не за структурою або походженням.

[0509] Термін "похідна", визначений в даній заявці, відноситься до сполук, які мають загальну структурну основу та заміщені різними групами, описаними в даній заявці. Наприклад, всі сполуки, представлені формулою (I'), являють собою заміщені бензольні сполуки та мають загальну основу.

[0510] Термін "біоізостер" відноситься до сполуки, що отримана у результаті заміни атома або групи атомів на інший, у цілому, подібний, атом або групу атомів. Метою біоізостерного заміщення є одержання нової сполуки з біологічними властивостями, схожими з вихідною сполукою. Біоізостерне заміщення може мати фізико-хімічну або топологічну основу. Приклади біоізостерів карбонових кислот включають, але не обмежуються ними, ацилсульфоніміди, тетразоли, сульфонати та фосфонати. Див., наприклад, Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

[0511] Даний винахід включає всі ізотопи атомів, що зустрічаються в сполуках згідно з даним винаходом. Ізотопи включають атоми, що мають той самий атомний номер, але різні масові числа. Як характерний приклад і без обмежень ізотопи водню включають тритій і дейтерій, і ізотопи вуглецю включають C-13 і C-14.

[0512] У даному винаході запропоновані способи синтезу сполук будь-якої з формул, представлених у даній заявці. У даному винаході також запропоновані докладні способи синтезу різних представлених сполук згідно з даним винаходом у відповідності з наступними схемами, як показано у прикладах.

[0513] У повному обсязі даного опису, якщо композиції описані як такі, що мають, включають або містять специфічні компоненти, передбачається, що композиції також складаються по суті з або складаються із зазначених компонентів. Аналогічно, якщо способи або процеси описані як такі, що мають, включають або містять специфічні стадії процесу, процеси також складаються по суті з або складаються із зазначених стадій переробки. Крім того, варто розуміти, що порядок стадій або порядок здійснення конкретних дій є несуттєвим доти, поки винахід залишається здійсненним. Більше того, дві або більше стадій або дій можуть проводитися одночасно.

[0514] Способи синтезу згідно з даним винаходом підходять для широкого спектра функціональних груп, отже, можуть бути використані різні заміщені вихідні матеріали. Способи зазвичай забезпечують одержання цільової кінцевої сполуки, що відповідає закінченню або однієї із заключних стадій всього процесу, хоча в деяких випадках може бути бажаним подальше перетворення сполуки в її фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або проліки.

[0515] Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані різним чином із застосуванням комерційно доступних вихідних матеріалів, сполук, відомих із літератури, або з

легкоодержуваних проміжних сполук за допомогою стандартних способів синтезу та процедур, відомих фахівцям у даній області техніки, або тих, що будуть очевидні фахівцям у даній області техніки після ознайомлення з даним описом. Стандартні способи синтезу, процедури одержання органічних молекул і способи модифікації та керування функціональними групами можуть бути отримані з відповідної наукової літератури або зі звичайних навчальних посібників з даної області. Не обмежуючись яким-небудь одним або декількома джерелами, класичні тексти, такі як, Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); і L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), включені в дану заявку за допомогою посилання, є корисними та визнаними навчальними посібниками з органічного синтезу, відомими фахівцям у даній області техніки. Наступні описи способів синтезу наведені для ілюстрації, але не обмеження, загальних способів одержання сполук згідно з даним винаходом.

[0516] Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що певні групи можуть вимагати захисту від умов реакції шляхом застосування захисних груп. Захисні групи також можна застосовувати для розрізнення подібних функціональних груп у молекулах. Список захисних груп і способи їхнього введення та зняття захисту можуть бути знайдені в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

[0517] Переважні захисні групи включають, але не обмежуються ними:

[0518] Для гідроксильного фрагмента: ТБС, бензил, ТГП і Ас.

[0519] Для карбонових кислот: складний бензиловий ефір, складний метиловий ефір, складний етиловий ефір, складний аліловий ефір.

[0520] Для амінів: Cbz, BOC, DMB.

[0521] Для двохатомних спиртів: Ас (x2), ТБС (x2) або, якщо для обох груп, ацетоніди.

[0522] Для тіолів: Ас.

[0523] Для бензімідазолів: SEM, бензил, PMB, DMB.

[0524] Для альдегідів: діалкілацеталі, такі як диметоксіяцеталь або діетилацетил.

[0525] У схемах реакцій, описаних у даній заявці, можуть бути отримані різні стереоізомери. Якщо не зазначений конкретний стереоізомер, варто розуміти, що при проведенні реакції можуть бути отримані всі можливі стереоізомери. Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що реакції можуть бути оптимізовані для переважного одержання одного з ізомерів, або можуть бути розроблені нові схеми для одержання окремого ізомеру. У випадку одержання сумішей для поділу ізомерів можна застосовувати техніки, такі як препаративна тонкошарова хроматографія, препаративна ВЕРХ, препаративна хіральна ВЕРХ або препаративна СФХ.

[0526] Наступні аббревіатури використовуються у повному обсязі даного опису та визначені нижче:

[0527] AA - ацетат амонію

[0528] АЦН - ацетонітрил

[0529] Ас - ацетил

[0530] АсОН - оцтова кислота

[0531] атм. - атмосфера

[0532] вод. - водний

[0533] BID або b.i.d. - два рази на добу (двічі на день)

[0534] tBuOK - трет-бутоксид калію

[0535] Bn - бензил

[0536] BOC - трет-бутоксикарбоніл

[0537] BOP - (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат

[0538] Cbz - бензилоксикарбоніл

[0539] CDCl<sub>3</sub> дейтерований хлороформ

[0540] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - дихлорметан

[0541] COMU - (1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметил-аміноморфолінокарбенію гексафторфосфат

[0542] д - дні

[0543] ДБУ - 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

[0544] ДХЕ - 1,2-дихлоретан

[0545] ДХМ - дихлорметан

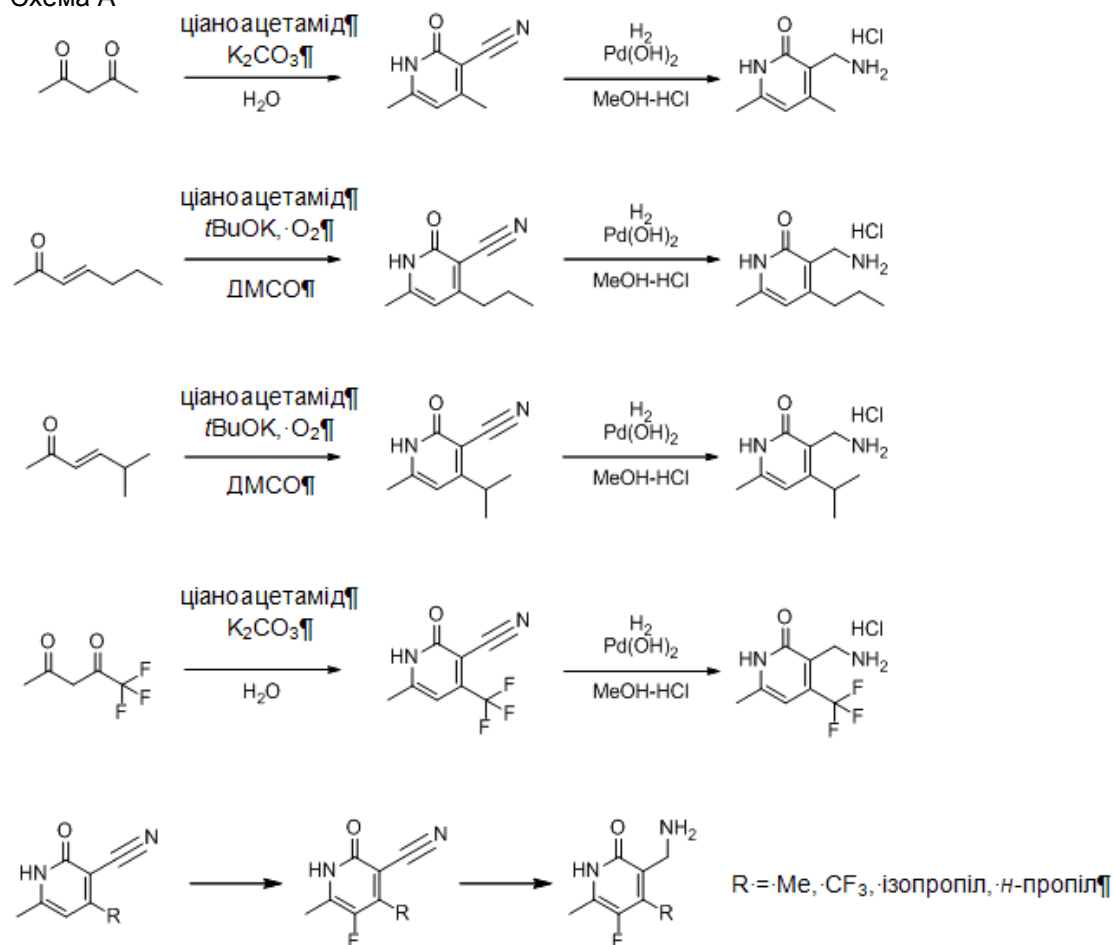
[0546] DEAD - діетилазодикарбоксилат

	[0547] DIAD - діізопропілазодикарбоксилат
	[0548] DiBAL-H - діізобутилалюмінійгідрид
	[0549] DIPEA - N,N-діізопропілетиламін (основа Хуніга)
	[0550] ДМА - диметилацетамід
5	[0551] ДМАП - N,N-диметил-4-амінопіридин
	[0552] DMB - 2,4-диметоксибензил
	[0553] ДМФА - N,N-диметилформамід
	[0554] ДМСО - диметилсульфоксид
	[0555] DPPA - дифенілфосфорилазид
10	[0556] EA або EtOAc - етилацетат
	[0557] EDC або EDCI - N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід
	[0558] Et <sub>2</sub> O - діетиловий ефір
	[0559] ELS - випарне світлорозсіювання
	[0560] IEP- - електророзпилення в режимі реєстрації негативних іонів
15	[0561] IEP+ - електророзпилення в режимі реєстрації позитивних іонів
	[0562] Et <sub>3</sub> N або TEA - триетиламін
	[0563] EtOH - етанол
	[0564] FA - мурашина кислота
	[0565] FC або FCC - флеш-хроматографія
20	[0566] год. - години
	[0567] H <sub>2</sub> O - вода
	[0568] HATU - O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
	[0569] HOAT - 1-гідроксі-7-азабензотриазол
	[0570] HOBt - 1-гідроксибензотриазол
25	[0571] HO-Su - N-гідроксисукцинімід
	[0572] HCl - хлорид водню або соляна кислота
	[0573] ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія
	[0574] K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> - карбонат калію
	[0575] KHMDs - гексаметилдисилазид калію
30	[0576] РХ/МС або РХ-МС - рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
	[0577] ЛДА - діізопропіламід літію
	[0578] LiHMDs - гексаметилдисилазид літію
	[0579] ВГ - відхідна група
	[0580] М - молярний
35	[0581] m/z - відношення маса/заряд
	[0582] m-CPBA - мета-хлорпербензойна кислота
	[0583] MeCN - ацетонітрил
	[0584] MeOD - метанол-d4
	[0585] Me - метилйодид
40	[0586] MS3Å - 3Å молекулярні сита
	[0587] MgSO <sub>4</sub> - сульфат магнію
	[0588] хв - хвилини
	[0589] Ms - мезил
	[0590] MsCl - мезилхлорид
45	[0591] Ms - мезилат
	[0592] МС - мас-спектр
	[0593] MWI - мікрохвильове випромінювання
	[0594] Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> - карбонат натрію
	[0595] Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> - сульфат натрію
50	[0596] NaHCO <sub>3</sub> - бікарбонат натрію
	[0597] NaHMDs - гексаметилдисилазид натрію
	[0598] NaOH - гідроксид натрію
	[0599] NaHCO <sub>3</sub> - бікарбонат натрію
	[0600] Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> - сульфат натрію
55	[0601] NIS - N-йодсукцинімід
	[0602] ЯМР - ядерно-магнітний резонанс
	[0603] о/н або О/Н - протягом ночі
	[0604] Pd/C - палладій на вуглеці
60	[0605] Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .ДХМ - комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладію(II) з дихлорметаном

- [0606] PPAА - циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти  
 [0607] Pd(OH)<sub>2</sub> - дигідроксид палладію  
 [0608] ПЕ - петролейний ефір  
 [0609] ЗГ - захисна група  
 5 [0610] PMB - пара-метоксibenзил  
 [0611] p.o. - через рот (пероральне введення)  
 [0612] ppm - часток на мільйон  
 [0613] преп. ВЕРХ - препаративна високоефективна рідинна хроматографія  
 [0614] преп. ТСХ - препаративна тонкошарова хроматографія  
 10 [0615] p-TsOH - пара-толуолсульфонова кислота  
 [0616] РYBOP - (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат  
 [0617] QD або q.d. - один раз на добу (один раз на день)  
 [0618] RBF - круглодонна колба  
 [0619] ЗФ-ВЕРХ - зворотно-фазова високоефективна рідинна хроматографія  
 15 [0620] Кт або КТ - кімнатна температура  
 [0621] SEM - триметилсиліл)етоксиметил  
 [0622] SEMCl - (триметилсиліл)етоксиметилхлорид  
 [0623] НФХ - надкритична флюїдна хроматографія  
 [0624] SGC - хроматографія на силікагелі  
 20 [0625] STAB - триацетоксиборгідрид натрію  
 [0626] ТБАФ - фторид тетра-н-бутиламонію  
 [0627] ТБМЕ - трет-бутилметиловий ефір  
 [0628] TEA - триетиламін  
 [0629] ТФУ - трифтороцтова кислота  
 25 [0630] Tf - трифлат  
 [0631] ТГФ - тетрагідрофуран  
 [0632] ТГП - тетрагідропіран  
 [0633] TID або t.i.d - тричі на добу (три рази на день)  
 [0634] ТШХ - тонкошарова хроматографія  
 30 [0635] TMSCl - триметилсилілхлорид  
 [0636] Ts - тозил  
 [0637] TsOH - тозилова кислота  
 [0638] УФ - ультрафіолет.  
 [0639] Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути легко отримані за допомогою різних  
 35 способів, відомих фахівцям у даній області техніки. Сполуки згідно з даним винаходом будь-якої  
 з формул, представлених у даній заявці, можуть бути отримані відповідно до процедур, які  
 представлені на схемах нижче, з комерційно доступних вихідних матеріалів або вихідних  
 матеріалів, які можуть бути отримані за допомогою процедур, описаних у літературі. Якщо не  
 зазначено інше, Z і R групи (такі як R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>12</sub>) на схемах є такими, як  
 40 визначено для змінних у відповідних положеннях у будь-якій з формул, представлених у даній  
 заявці.  
 [0640] Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що у послідовностях реакцій та схемах  
 синтезу, описаних у даній заявці, може бути змінений порядок деяких стадій, таких як введення  
 та видалення захисних груп.  
 45 [0641] На схемі А представлений спосіб синтезу різних піридонових фрагментів:

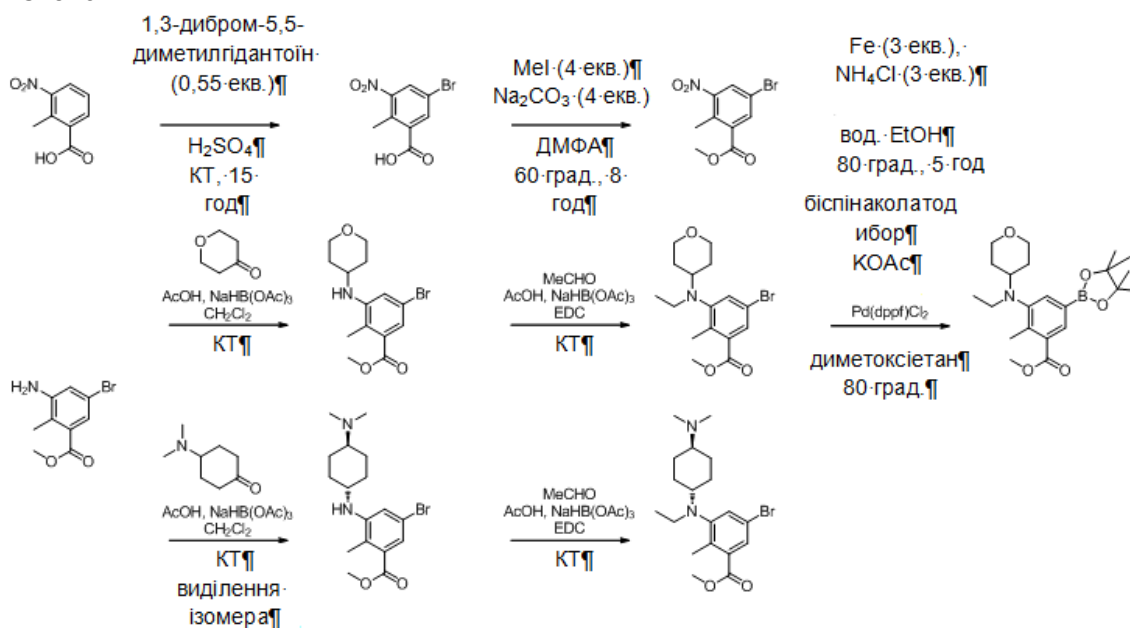


Схема А



[0642] На схемі В представлений спосіб синтезу різних проміжних складних метилових ефірів бензойної кислоти:

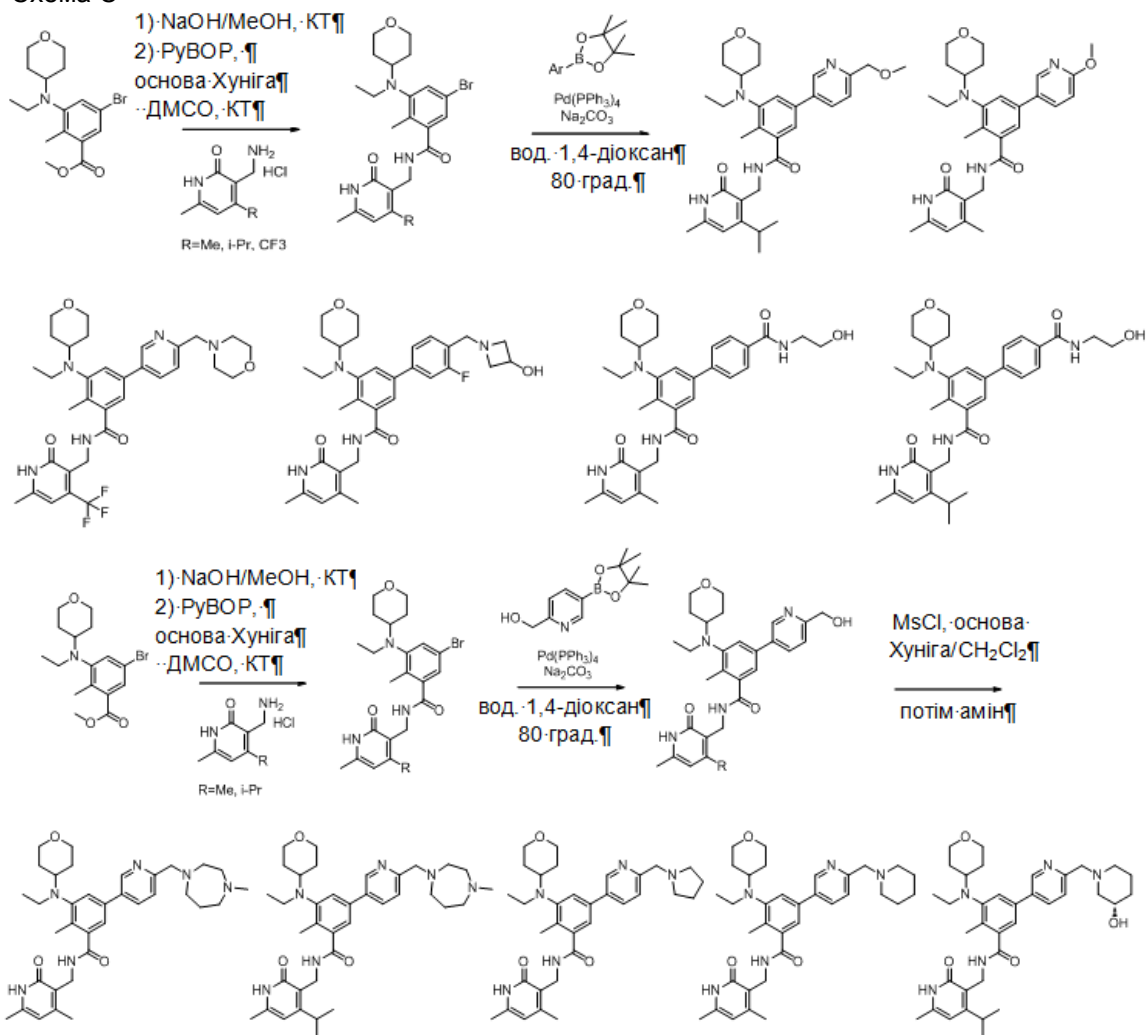
Схема В

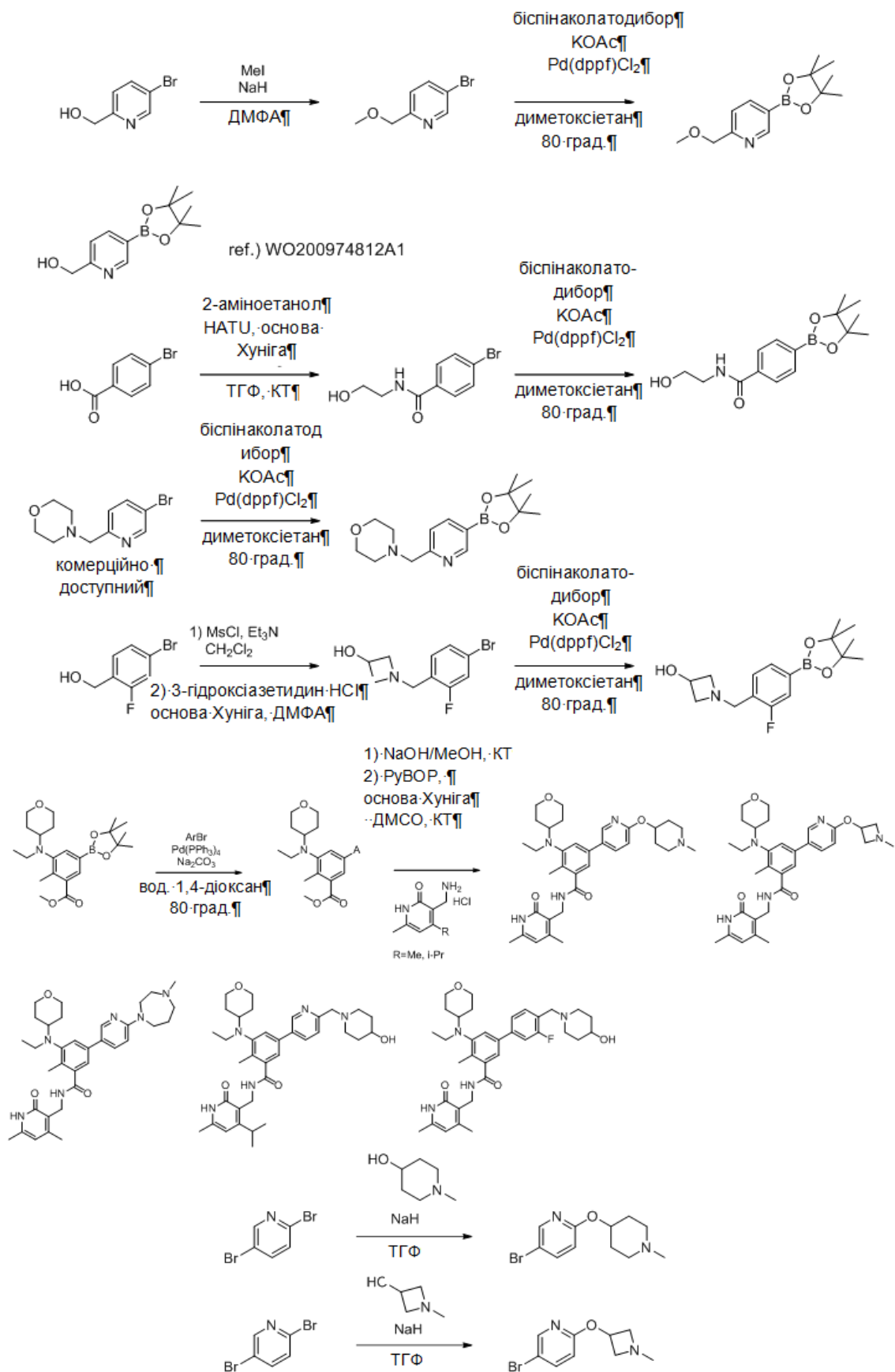


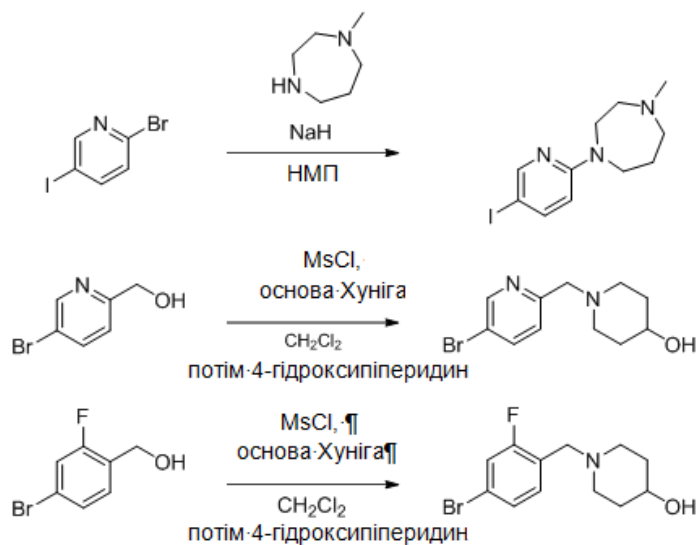
10

[0643] На схемі С представлений спосіб синтезу різних тетрагідропіранових фрагментів:

Схема С



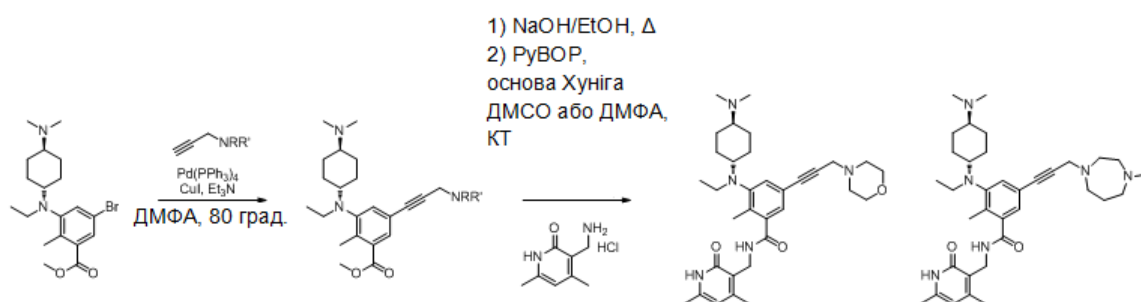




[0644] На схемі D представлений спосіб синтезу різних диметиламіноциклогексильових аналогів:

5

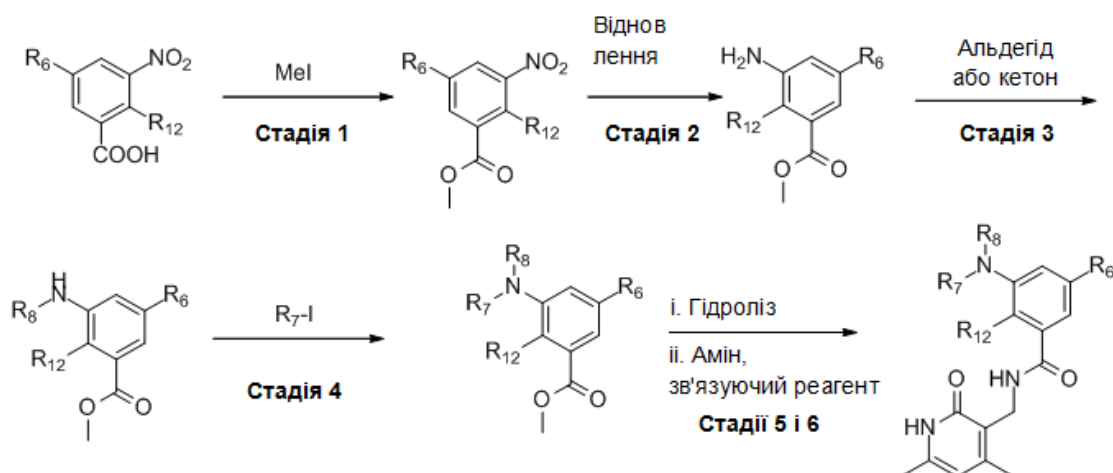
Схема D



[0645] На схемі 1 представлений загальний синтез модифікованих арильних аналогів із застосуванням загальноприйнятого хімічного способу.

10

Схема 1

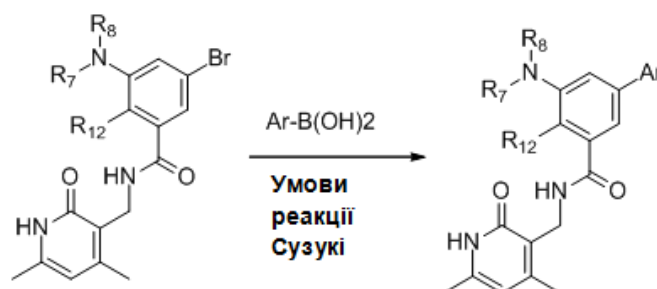


[0646] На схемі 1 представлений загальний синтез модифікованих арильних аналогів із застосуванням загальноприйнятого хімічного способу. Заміщені нітробензойні кислоти, багато хто з яких є комерційно доступними або можуть бути отримані шляхом нітрування відповідних

15

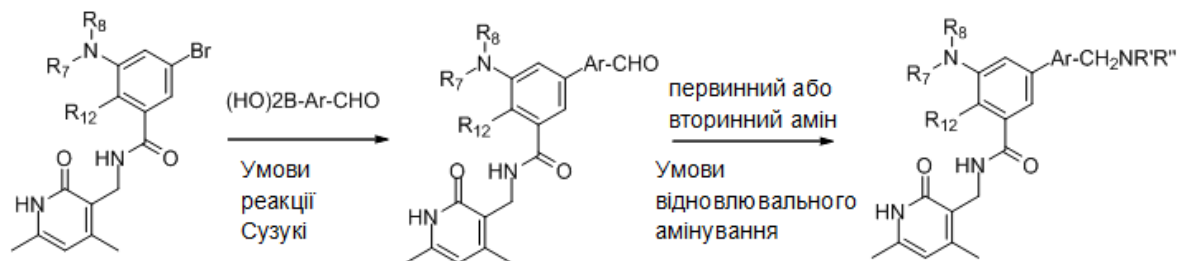
заміщених бензойних кислот або за допомогою інших хімічних способів, відомих фахівцю в даній області техніки, можуть бути перетворені в їх складні метилові ефіри шляхом обробки метилйодидом у полярному розчиннику, такому як ДМФА, у присутності відповідної основи, такої як карбонат натрію, при відповідній температурі, такій як 60 °C (стадія 1). Нітрогрупа може  
 5 бути відновлена до аміну із застосуванням відповідного агента, що відновлює, такого як залізо, у присутності кислоти, такої як хлорид амонію, у полярному розчиннику, такому як етанол, при відповідній температурі, такій як 80 °C (стадія 2). Введення R<sub>8</sub> може бути здійснене за допомогою відновлювального амінування з відповідним кетоном або альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої  
 10 як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Різні групи R<sub>7</sub> можуть бути введені за допомогою алкілювання із застосуванням R<sub>7</sub>-ВГ, де ВГ являє собою відхідну групу, таку як йод, у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, у відповідному полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, при відповідній температурі, такій як 80 °C (стадія 4). Альтернативно, групи R<sub>7</sub> можуть бути введені за допомогою відновлювального амінування з R<sub>7</sub>-кетон  
 15 або R<sub>7</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Складноефірний фрагмент може бути перетворений в амід із застосуванням звичайного двостадійного способу. Складний ефір може бути гідролізований до  
 20 відповідної кислоти із застосуванням підходящої основи, такої як гідроксид натрію, у полярному розчиннику, такому як етанол (стадія 5). Потім кислота може бути піддана стандартній реакції амідного сполучення, при якій додають відповідний амін і підходящий реагент амідного сполучення, такий як PYBOP, у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, з одержанням цільового амиду (стадія 6).

Схема 2



[0647] Залежно від природи замісника R<sub>6</sub> можна проводити додаткові хімічні модифікації для перетворення замісника R<sub>6</sub> в альтернативний замісник R<sub>6</sub>. Типові приклади таких модифікацій  
 30 включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілювання. Наприклад, як показано на схемі 2, якщо R<sub>6</sub> являє собою бромід, альтернативні замісники R<sub>6</sub> можуть бути введені із застосуванням стандартних способів на основі перехідних металів, що включають використання відхідної групи, такої як бромід, як  
 35 місце приєднання. Бромід може бути об'єднаний з відповідною похідною складного ефіру боронової кислоти у присутності слабкої основи та палладієвого каталізатора у полярному розчиннику, такому як суміш діоксан/вода, при підвищеній температурі з одержанням нового цільового замісника R<sub>6</sub> (тобто реакція Сузукі). Наприклад, як показано на схемі 3, якщо реакцію Сузукі проводять із застосуванням похідної складного ефіру боронової кислоти, що містить  
 40 формільну групу, для введення аміногруп може бути проведена додаткова модифікація за допомогою реакції відновлювального амінування із застосуванням первинних і вторинних амінів (наприклад, морфоліну, диметиламіну).

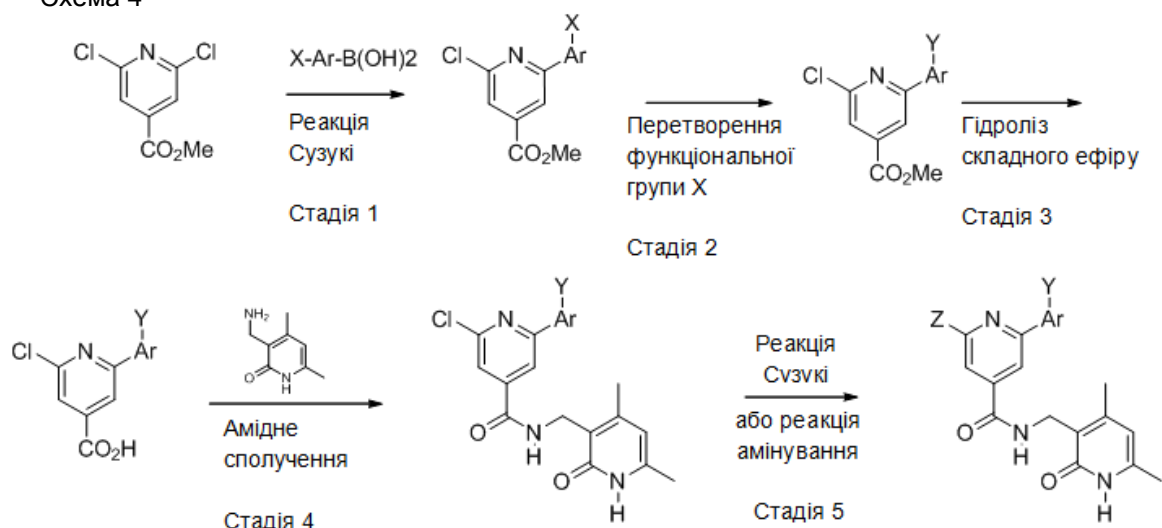
Схема 3



[0648] Залежно від природи замісника  $R_7$  можна проводити додаткові хімічні модифікації після стадії 6 схеми 1 для перетворення замісника  $R_7$  в альтернативний замісник  $R_7$ . Наприклад, захищена аміногрупа, що міститься в  $R_7$ , може бути піддана реакції зняття захисту (наприклад, розщеплення Вос-групи) з одержанням вільних аміногруп. Такі вільні аміногрупи можуть бути піддані реакціям відновлювального амінування або реакціям алкілування з одержанням заміщених амінів.

[0649] На схемі 4 представлений загальний синтез 2,6-дизаміщених ізонікотинамідних сполук. Для введення арильної групи, що може бути заміщена функціональною групою  $X$ , що підходить для подальшого перетворення, на стадії 1 можна проводити реакцію Сузукі з використанням арильної похідної боронової кислоти та метил-2,6-дихлорізонікотинату як вихідний матеріал. Зазначені групи  $X$  включають форміл або гідроксиметил, які можуть бути легко перетворені на стадії 2 у різні групи  $Y$ . Такі групи  $Y$  включають амінометильні, моноалкіламінометильні та діалкіламінометильні групи. Останні можуть бути отримані шляхом відновлювального амінування у випадку, якщо  $X$  являє собою форміл, або шляхом перетворення  $X$  = гідроксиметил у бромметил з наступним алкілуванням із застосуванням аміну. Гідроліз складного ефіру на наступній стадії призводить до утворення проміжної кислоти, яку можна зв'язувати з відповідними 3-(амінометил)-піридин-2(1H)-онами з одержанням передостанньої проміжної сполуки, 2-хлор-6-арилізонікотинаміду. Потім за допомогою реакції Сузукі або реакції амінування одержують сполуки, заміщені групою  $Z$  у положенні 2. У випадку реакції амінування приклади  $Z$  можуть являти собою моноалкіламіно або діалкіламіно. У випадку реакції Сузукі  $Z$  може являти собою арил, дигідроарил або тетрагідроарил, такий як циклогексеніл.

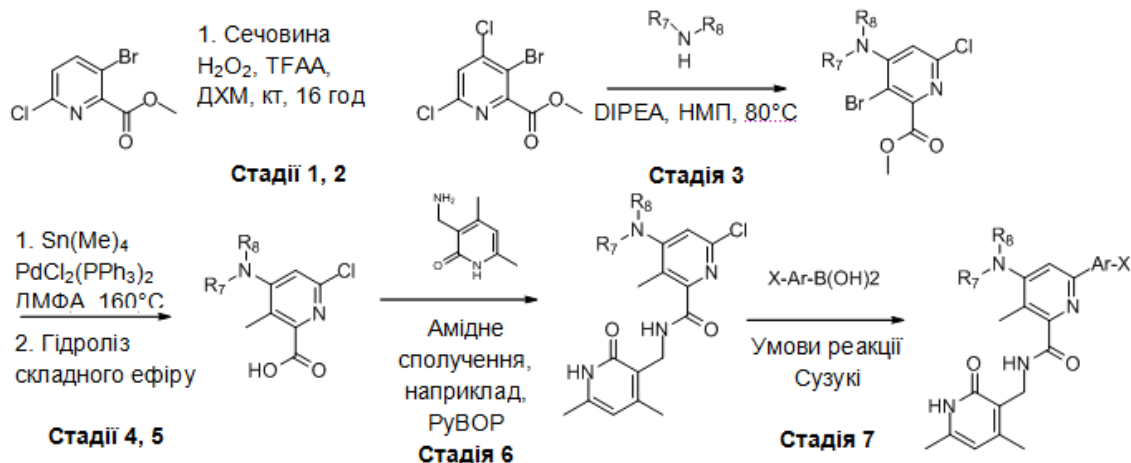
Схема 4



[0650] На схемі 5 представлений загальний синтез 6-арил-3-метилпіколінамідів, що містять моноалкіламіно- або діалкіламіногрупи у положенні 4. У результаті окислювання метил-3-бром-6-хлорпіколінату до N-оксиду з наступним хлоруванням із застосуванням оксихлориду фосфору одержують метил-3-бром-4,6-дихлорпіколінат. Хлор у положенні 4 може бути селективно заміщений різними моно- і діалкіламінами, які також можуть містити функціональні або заміщені функціональні групи, з яких може бути знятий захист на одній з наступних стадій. У результаті метилування, каталізованого палладієм, із застосуванням тетраметилолова з наступним

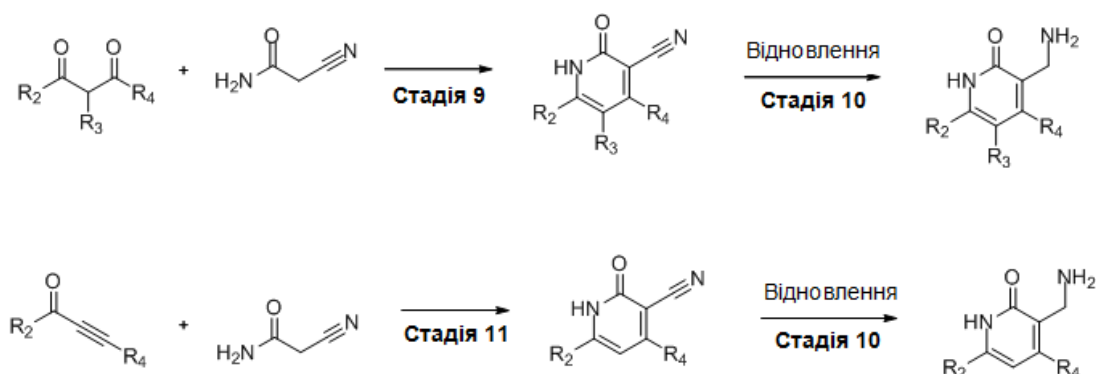
гідролізом складного ефіру й амідного сполучення із застосуванням відповідних 3-(амінометил)-піридин-2(1H)-онів одержують передостанні проміжні сполуки, 2-хлорпіридини. Реакція сполучення за Сузукі за групою у зазначених проміжних сполуках із застосуванням арильних похідних боронової кислоти призводить до заміни 2-хлоргрупи на арильну групу. Таким чином, одержують 6-арил-3-метилпіколінаміди, що містять моноалкіламіно- або діалкіламіногрупи у положенні 4. Арильна група може бути заміщена функціональною групою X, що залишається у кінцевому продукті або перетворюється в іншу групу в результаті зняття захисту або реакції перетворення функціональної групи, наприклад, відновлювального амінування.

Схема 5



[0651] Нижче на схемі 6 представлений загальний синтез проміжних 3-(амінометил)-піридин-2(1H)-онів для реакції амідного сполучення зі схеми 1. В одному зі способів дикетон може бути конденсований з 2-ціаноацетамідом у присутності відповідного реагенту, такого як ацетат піперидину, у полярному розчиннику, такому як етанол, з одержанням ціанопіридону (стадія 9). В іншому способі, якщо  $R_3$  являє собою H, відповідно заміщений алкінілкетон може бути конденсований з 2-ціаноацетамідом у присутності відповідного реагенту, такого як ацетат піперидину, у полярному розчиннику, такому як етанол, з одержанням ціанопіридону (стадія 11). Ціаногрупа може бути відновлена у відповідних умовах, таких як гідрування, у присутності каталітичного нікелю Ренея у полярному розчиннику, такому як розчин аміаку в метанолі, з одержанням аміну (стадія 10).

Схема 6



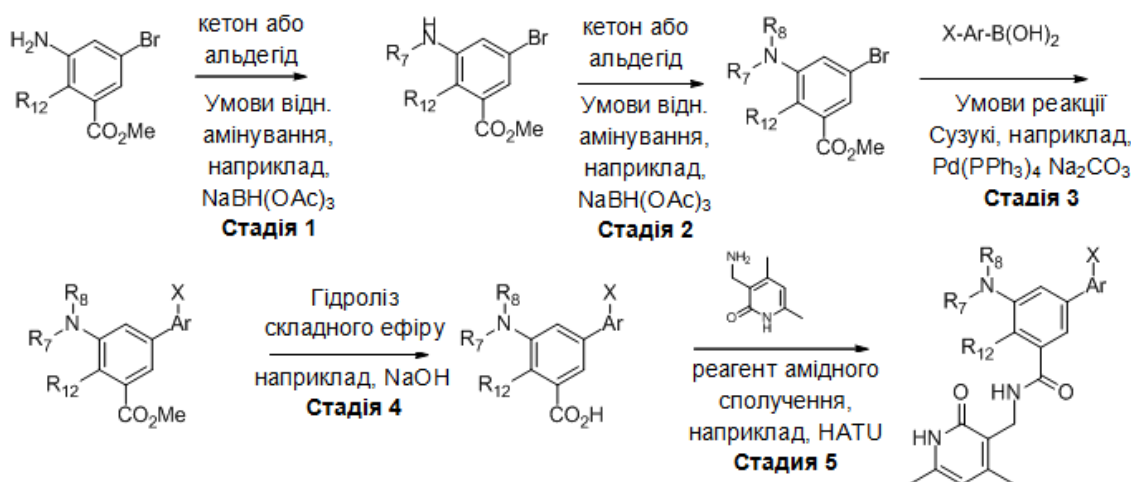
[0652] Крім того, залежно від природи групи  $R_2$ ,  $R_3$  або  $R_4$  можна проводити додаткові хімічні модифікації для незалежного перетворення кожної з них в альтернативний замісник. Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування.

На схемі 4 представлений варіант загального синтезу відповідно до схеми 1 на основі 2-заміщених (замісник являє собою групу  $R_{12}$ ) метил-3-аміно-5-бромбензоатів як вихідні матеріали. Зазначені вихідні матеріали, у свою чергу, можуть бути отримані з 2-заміщених 3-



нітробензойних кислот, які є комерційно доступними або можуть бути отримані шляхом нітрування 2-заміщених бензойних кислот. Таким чином, у результаті бромовання 2-заміщених 3-нітробензойних кислот із застосуванням підходящого реагенту, такого як 1,3-дибром-5,5-диметил-2,4-імідазолідиндіон, одержують відповідні 2-заміщені 3-нітро-5-бромбензойні кислоти. Потім можуть бути використані різні способи етерифікації та відновлення нітрогруп для одержання вихідних 2-заміщених метил-3-аміно-5-бромбензоатів із 2-заміщених 3-нітро-5-бромбензойних кислот.

Схема 7

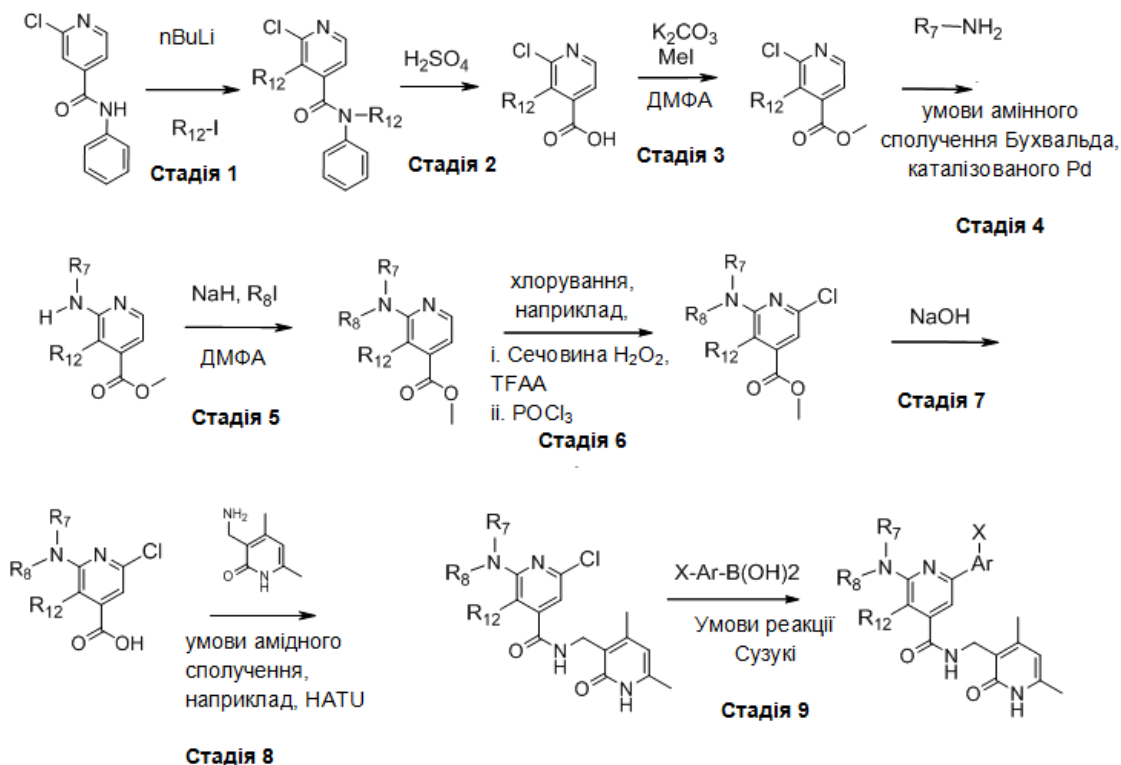


[0653] Як показано на схемі 7, група R<sub>7</sub> може бути введена в 2-заміщені метил-3-аміно-5-бромбензоати на стадії 1 за допомогою відновлювального амінування з відповідним R<sub>7</sub>-кетонем або R<sub>7</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Аналогічно, групи R<sub>8</sub> можуть бути введені на стадії 2 за допомогою відновлювального амінування з R<sub>8</sub>-кетонем або R<sub>8</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Альтернативно, групи R<sub>8</sub> можуть бути введені за допомогою алкілювання із застосуванням R<sub>8</sub>-ВГ, де ВГ являє собою відхідну групу, таку як йод, у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, у відповідному полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, при відповідній температурі, такий як 80 °С. На стадії 3 арильні групи, що відповідають R<sub>6</sub>, можуть бути введені за допомогою реакції Сузукі із застосуванням проміжного броміду та відповідної арильної похідної боронової кислоти або похідної складного ефіру, наприклад, X-Ar-B(OH)<sub>2</sub>, у присутності слабкої основи та палладієвого каталізатора у полярному розчиннику, такому як суміш діоксан/вода, при підвищеній температурі. Група X в X-Ar-B(OH)<sub>2</sub> може являти собою спеціально підібраний замісник в арильному кільці або може являти собою функціональну групу, що може бути перетворена в іншу групу за допомогою модифікацій функціональних груп. Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілювання. Наприклад, якщо реакцію Сузукі проводять із застосуванням похідної боронової кислоти, що містить формільну групу, для введення аміногруп може бути проведена додаткова модифікація за допомогою реакції відновлювального амінування із застосуванням первинних і вторинних амінів (наприклад, морфоліну, диметиламіну). На стадії 4 складноєфірний фрагмент може бути гідролізований до відповідної кислоти із застосуванням підходящої основи, такої як гідроксид натрію, у полярному розчиннику, такому як етанол. На стадії 5 кислота може бути піддана стандартній реакції амідного сполучення, при якій додають відповідний амін і підходящий реагент амідного сполучення, такий як PYBOP, у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, з одержанням цільового амід. Залежно від природи замісника R<sub>7</sub> можна проводити додаткові хімічні модифікації після стадії 5 схеми 4 для перетворення замісника R<sub>7</sub> в альтернативний замісник R<sub>7</sub>. Наприклад, захищена аміногрупа, що міститься в R<sub>7</sub>, може бути піддана реакції зняття захисту (наприклад, розщеплення Вос-групи) з одержанням вільних аміногруп. Такі вільні аміногрупи можуть бути піддані реакціям відновлювального амінування або реакціям алкілювання з одержанням заміщених амінів.



[0654] На схемі 8 нижче представлений загальний синтез 2-моноалкіламіно- і 2-діалкіламіно-3-заміщених 6-арилізонікотинамідів, де замісник у положенні 3 відповідає  $R_{12}$ , і арильна група у положенні 6 відповідає  $R_6$ , формули I'. На стадії 1 замісник у положенні 3 може бути введений за допомогою способу, описаного в Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708, за допомогою металування 2-хлорізонікотинаніліду із застосуванням н-бутиллітію з наступним захопленням алкілйодидом, таким як метилйодид, альдегідом або іншою електрофільною групою.

Схема 8

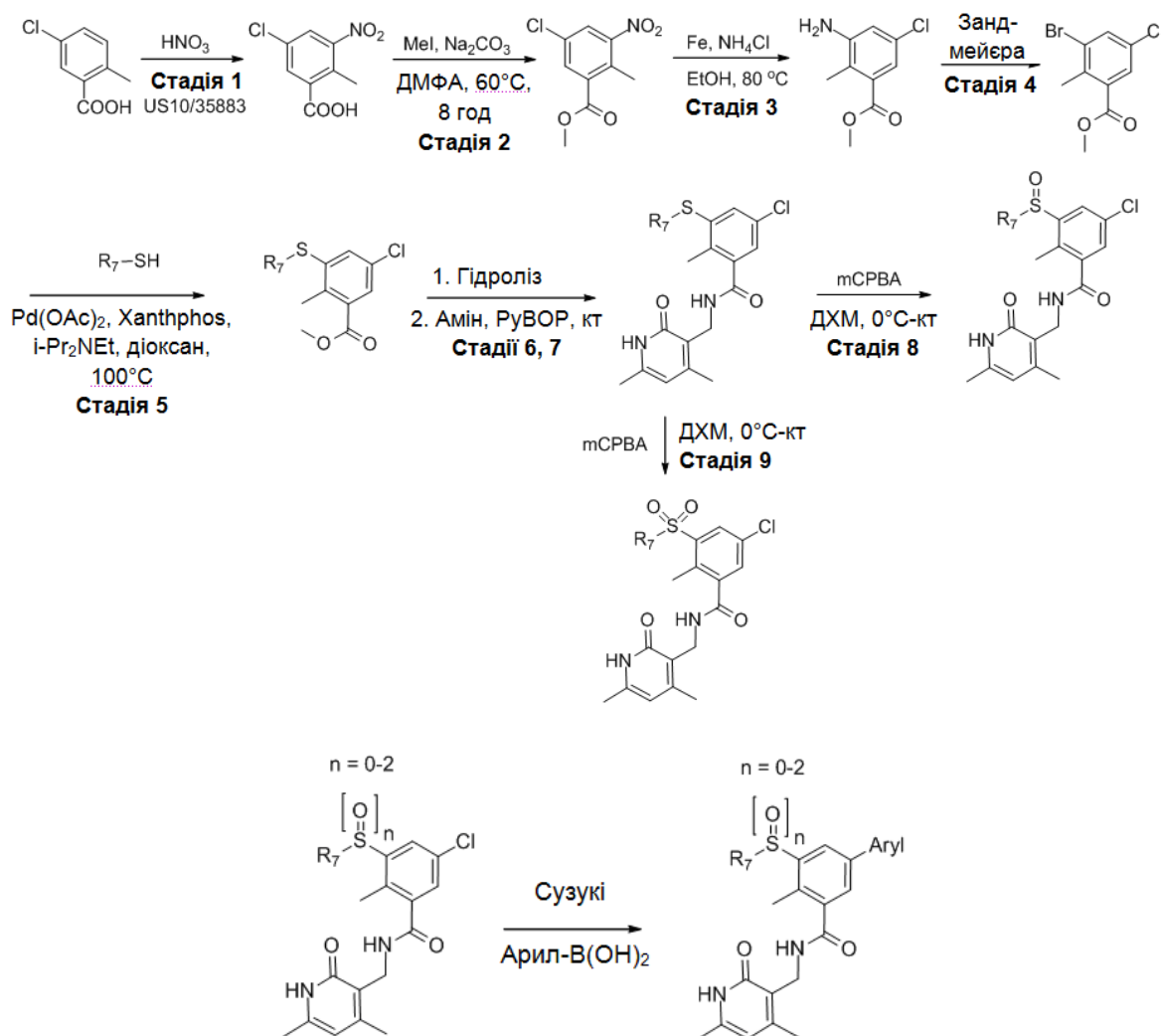


10

[0655] У випадку, якщо реагент захоплення призводить до одержання замісника з функціональною групою, зазначена група може бути захищена або перетворена в іншу функціональну групу, що підходить для проведення наступних хімічних стадій. На стадії 2 може бути проведений гідроліз аніліду в стандартних кислотних умовах з наступним синтезом складного метилового ефіру в стандартних умовах, наприклад, як показано, метилйодид і основу приводять до одержання відповідних метил-2-хлор-3-заміщених ізонікотинатів. На стадії 4 може бути введена алкіламіногрупа за допомогою реакції сполучення Бухвальда із застосуванням моноалкіламіну  $R_7\text{NH}_2$  і метил-2-хлор-3-заміщених ізонікотинатів. Зазначена реакція широко представлена в хімічній літературі для різних 2-хлорпіридинових систем. На необов'язковій стадії 5 у діалкіламіно сполуки можуть бути введені групи  $R_8$  за допомогою відновлювального амінування з  $R_8$ -кетонем або  $R_8$ -альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Альтернативно, різні групи  $R_8$  можуть бути введені за допомогою алкілування із застосуванням  $R_8\text{-BG}$ , де  $\text{BG}$  являє собою відхідну групу, таку як йод, у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, у відповідному полярному розчиннику, такому як ацетонітрil, при відповідній температурі, такий як  $80^\circ\text{C}$ . На стадії 6 у результаті окислювання до N-оксиду з наступним хлоруванням із застосуванням оксихлориду фосфору одержують метил-6-хлор-2-моно- або діалкіламіно-3-заміщені ізонікотинати. На стадії 7 складноефірний фрагмент може бути гідролізований до відповідної кислоти із застосуванням підходящої основи, такої як гідроксид натрію, у полярному розчиннику, такому як етанол. На стадії 8 кислота може бути піддана стандартній реакції амідного сполучення, при якій додають відповідний амін або заміщений 3-(амінометил)-піридин-2(1H)-он і підходящий реагент амідного сполучення, такий як  $\text{PyBOP}$ , у підходящому розчиннику, такому як  $\text{DMCO}$ , з одержанням цільового амиду. На стадії 9 арильні групи, що відповідають  $R_6$ , можуть бути введені за допомогою реакції Сузукі із застосуванням проміжного броміду та відповідної

арильної похідної боронової кислоти або похідної складного ефіру, наприклад,  $X-Ar-B(OH)_2$ , у присутності слабкої основи та палладієвого каталізатора у полярному розчиннику, такому як суміш діоксан/вода, при підвищеній температурі. Група  $X$  в  $X-Ar-B(OH)_2$  може являти собою спеціально підібраний замісник в арильному кільці або може являти собою функціональну групу, що може бути перетворена в іншу групу за допомогою модифікацій функціональних груп. Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування. Наприклад, якщо реакцію Сузукі проводять із застосуванням похідної боронової кислоти, що містить формільну групу, для введення аміногруп може бути проведена додаткова модифікація за допомогою реакції відновлювального амінування із застосуванням первинних і вторинних амінів (наприклад, морфоліну, диметиламіну). Залежно від природи замісника  $R_7$  можна проводити стадії додаткових хімічних модифікацій для перетворення замісника  $R_7$  в альтернативний замісник  $R_7$ . Наприклад, захищена аміногрупа, що міститься в  $R_7$ , може бути піддана реакції зняття захисту (наприклад, розщеплення Вос-групи) з одержанням вільних аміногруп. Такі вільні аміногрупи можуть бути піддані реакціям відновлювального амінування або реакціям алкілування з одержанням заміщених амінів.

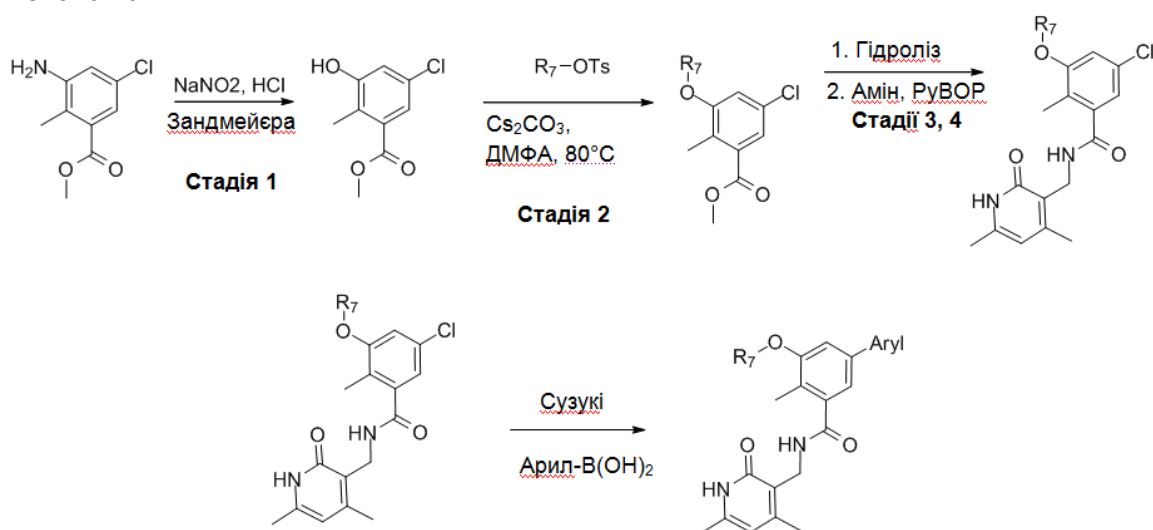
Схема 9



[0656] На схемі 9 представлений загальний синтез модифікованих арильних аналогів із застосуванням загальноприйнятого хімічного способу. У результаті нітрування заміщеної бензойної кислоти, такої як 5-хлор-2-метилбензойна кислота, у стандартних умовах, таких як обробка кінц.  $H_2SO_4$  і кінц.  $HNO_3$ , можна одержувати нітроаналог. Етерифікацію кислоти можна проводити із застосуванням алкілуючого агента, такого як метилйодид, у присутності основи,

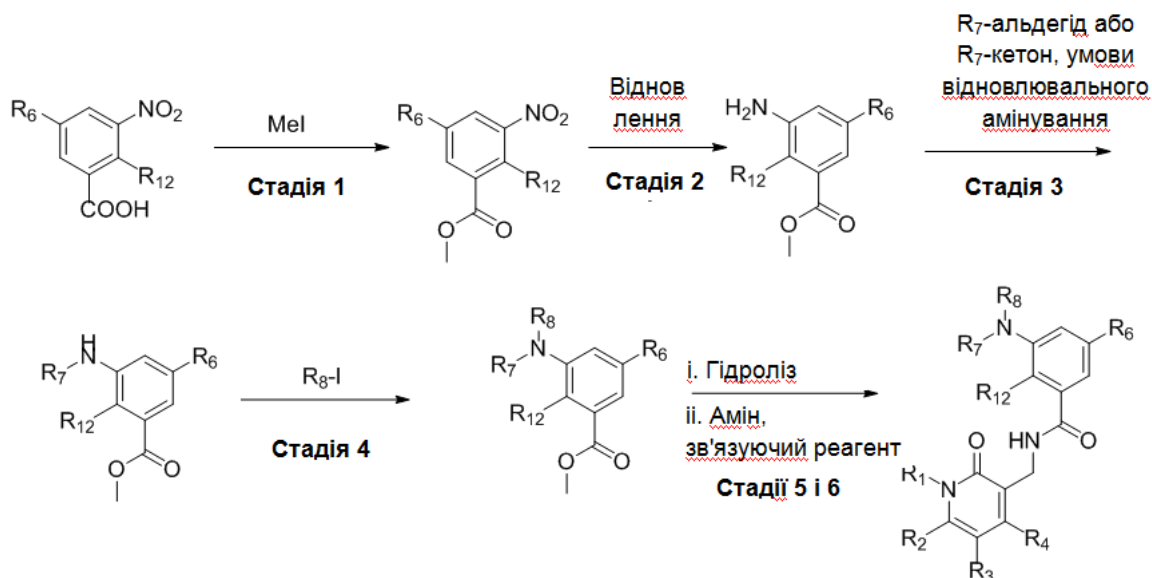
такої як карбонат натрію, у полярному розчиннику, такому як ДМФА. Нітрогрупа може бути відновлена із застосуванням умов, таких як використання заліза та хлориду амонію у полярному розчиннику, такому як етанол, з нагріванням до температури, такої як 80 °С. Отриманий анілін може бути перетворений у бромід за допомогою реакції Зандмейєра, такої як обробка із застосуванням  $\text{CuBr}_2$  і трет-бутилнітриту в розчиннику, такому як ацетонітрил. Сполучення, каталізоване палладієм, із застосуванням тіолу та броміду можна проводити із застосуванням джерела палладію, такого як  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , з лігандом, таким як Xanthphos, у присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, можливо при нагріванні до температури, такої як 100 °С. Складний ефір може бути гідролізований із застосуванням водного розчину основи, такої як NaOH у воді. Отримана кислота може бути з'єднана з 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-оном із застосуванням стандартних умов амінокислотного сполучення, таких як PyBOP у ДМСО. Отриманий простий тіоефір може бути окислений до відповідного сульфоксиду або сульфону із застосуванням відповідних еквівалентів окислювача, таких як m-CPBA, у розчиннику, такому як ДХМ. Арильні замісники можуть бути введені за допомогою сполучення, каталізованого палладієм, такого як реакція Сузукі, описана вище.

Схема 10



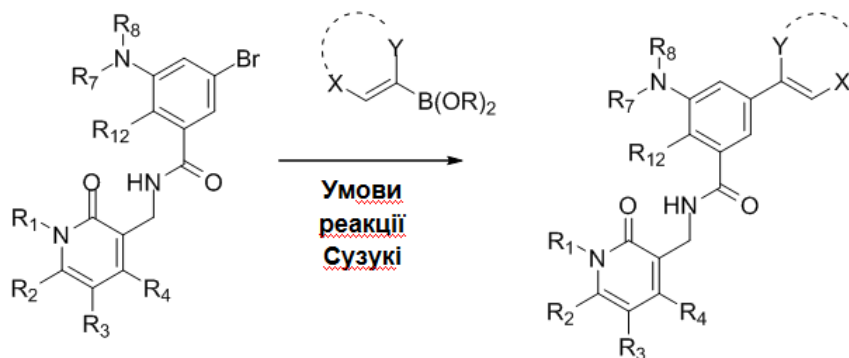
[0657] На схемі 10 представлений загальний синтез модифікованих арильних аналогів із застосуванням загальноприйнятого хімічного способу. Заміщений анілін, такий як метил-3-аміно-5-хлор-2-метилбензоат, може бути перетворений у фенол за допомогою реакції Зандмейєра, такої як обробка з водним розчином  $\text{NaNO}_2$  у водному розчині кислоти, такому як 50 % розчин  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Фенол може бути алкілований із застосуванням алкілюючого агента, такого як тетрагідро-2H-піран-4-іл-4-метилбензолсульфонат, у присутності відповідної основи, такої як карбонат цезію, у полярному розчиннику, такому як ДМФА, можливо при нагріванні до температури, такої як 80 °С. Складний ефір може бути гідролізований із застосуванням водного розчину основи, такої як NaOH у воді. Отримана кислота може бути з'єднана з 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-оном із застосуванням стандартних умов амінокислотного сполучення, таких як PyBOP у ДМСО. Арильні замісники можуть бути введені за допомогою сполучення, каталізованого палладієм, такого як реакція Сузукі, описана вище.

Схема 1'



[0658] На схемі 1' представлений загальний синтез бензольних аналогів, у яких Z = - N(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>), із застосуванням загальноприйнятого хімічного способу. Заміщені нітробензойні кислоти, багато хто з яких є комерційно доступними або можуть бути отримані шляхом нітрування відповідних заміщених бензойних кислот або за допомогою інших хімічних способів, відомих фахівцю в даній області техніки, можуть бути перетворені в їх складні метилові ефіри шляхом обробки метилйодидом у полярному розчиннику, такому як ДМФА, у присутності відповідної основи, такої як карбонат натрію, при відповідній температурі, такій як 60 °C (стадія 1). Нітрогрупа може бути відновлена до аміну із застосуванням відповідного агента, що відновлює, такого як залізо, у присутності кислоти, такої як хлорид амонію, у полярному розчиннику, такому як етанол, при відповідній температурі, такій як 80 °C (стадія 2). Введення R<sub>7</sub> може бути здійснене за допомогою відновлювального амінування з відповідним R<sub>7</sub>-кетонем або R<sub>7</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Різні групи R<sub>8</sub> можуть бути введені за допомогою алкілювання із застосуванням R<sub>8</sub>-ВГ, де ВГ являє собою відхідну групу, таку як йод, у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, у відповідному полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, при відповідній температурі, такій як 80 °C (стадія 4). Альтернативно, групи R<sub>8</sub> можуть бути введені за допомогою відновлювального амінування з R<sub>8</sub>-кетонем або R<sub>8</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Складноєфірний фрагмент може бути перетворений в амід із застосуванням звичайного двостадійного способу. Складний ефір може бути гідролізований до відповідної кислоти із застосуванням підходящої основи, такої як гідроксид натрію, у полярному розчиннику, такому як етанол (стадія 5). Потім кислота може бути піддана стандартній реакції амідного сполучення, такий як РУВОР, у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, з одержанням цільового аміду (стадія 6).

Схема 2'

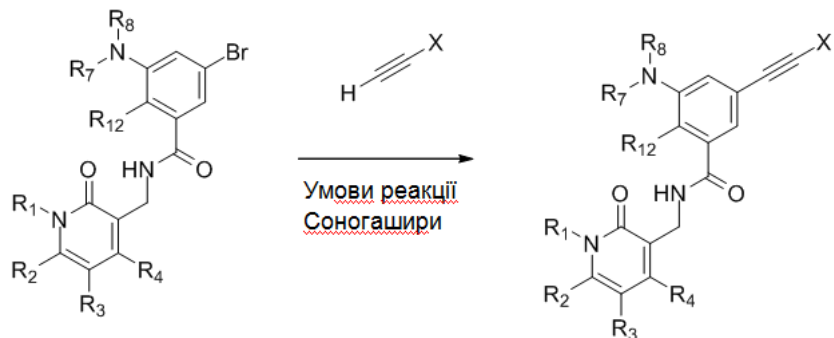


[0659] Залежно від природи замісника  $R_6$  можна проводити додаткові хімічні модифікації для перетворення замісника  $R_6$  в альтернативний замісник  $R_6$ . Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування. Наприклад, якщо  $R_6$  являє собою бромід, альтернативні замісники  $R_6$  можуть бути введені із застосуванням стандартних способів на основі перехідних металів, що включають використання вхідної групи, такої як бромід, як місце приєднання.

[0660] В одному із зазначених способів, представлених на схемі 2', неароматичні замісники  $R_6$ , приєднані за допомогою зв'язку вуглець-вуглець, можуть бути введені за допомогою реакції Сузукі із застосуванням сполуки, в якій  $R_6 = \text{Br}$ , і відповідної ненасиченої неароматичної похідної складного ефіру боронової кислоти (наприклад, олефінової похідної складного ефіру боронової кислоти, такої як вініл-4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан) у присутності слабкої основи та палладієвого каталізатора у полярному розчиннику, такому як суміш діоксан/вода, при підвищеній температурі з одержанням цільового нового замісника  $R_6$ . Залежно від природи замісника  $R_6$  можна проводити додаткові хімічні модифікації для перетворення ненасиченого замісника  $R_6$  в альтернативний замісник  $R_6$ . Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування. Наприклад, у випадках введення ненасиченої неароматичної групи  $R_6$  у результаті додаткової модифікації шляхом гідрування одержують відповідну насичену групу  $R_6$  (наприклад, перетворення вінільної групи в етильну групу). Якщо групи  $R_6$ , що вводяться, містять захищену функціональну аміногрупу, додаткові модифікації включають зняття захисту з одержанням амінів, які на наступних стадіях можуть бути додатково модифіковані, наприклад, за допомогою реакцій утворення амідів або відновлювального амінування.

[0661] В іншому способі, представлених на схемі 3', неароматичні замісники  $R_6$ , приєднані за допомогою зв'язку вуглець-вуглець, можуть бути введені за допомогою реакції Соногашири із застосуванням сполуки, в якій  $R_6 = \text{Br}$ , можливо з наступною додатковою модифікацією введеної алкінільної групи. У реакції Соногашири сполуку, в якій  $R_6 = \text{Br}$ , з'єднують з термінальною алкіною похідною у присутності слабкої основи, мідного каталізатора та палладієвого каталізатора в органічному розчиннику, такому як толуол, при підвищеній температурі. У результаті реакції відбувається заміна групи  $\text{Br}$  на алкінільну групу. Отриману сполуку, в якій замісник  $R_6$  являє собою алкінільну групу, можна піддавати підходящим додатковим модифікаціям з одержанням альтернативного замісника  $R_6$ . Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування.

Схема 3'



[0662] В іншому способі неароматичні замісники  $R_6$ , приєднані за допомогою зв'язку вуглець-вуглець, можуть бути отримані за допомогою інших реакцій заміщення атома бромі сполук, у яких  $R_6 = \text{Br}$ , можливо з наступною додатковою модифікацією введеної групи  $R_6$ . Приклади таких реакцій заміщення включають реакції сполучення із застосуванням реагентів на основі цинку, такі як реакції ціанування та Негіши. У випадку реакції ціанування сполук, у яких  $R_6 = \text{Br}$ , піддають взаємодії з ціанідом цинку в стандартних умовах реакції, опосередкованої палладієвим каталізатором, з одержанням сполук, у яких  $R_6 = \text{CN}$ . Ціаногрупу в зазначених сполуках можна піддавати додатковій модифікації з одержанням інших груп  $R_6$ . Такі модифікації ціано включають i. відновлення до аміну, який потім може бути перетворений в амід за допомогою ацилювання або алкілювання, ii. відновлення до альдегіду, який може бути підданий реакції відновлювального амінування з одержанням відповідних похідних. У реакціях Негіши алкілцинкові реагенти, які можуть бути отримані з алкілідидів (наприклад, N-Вос-3-йодазетидин), з'єднують зі сполуками, в яких  $R_6 = \text{Br}$ , із застосуванням палладієвих або нікелевих каталізаторів. В отриманих продуктах уведена група  $R_6$  може бути перетворена в альтернативну групу за допомогою додаткових модифікацій з одержанням альтернативного замісника  $R_6$ . Типові приклади таких модифікацій групи  $R_6$  на наступних стадіях, таких як зняття захисту, утворення амиду або алкілювання.

[0663] Сполуки із замісниками  $R_6$ , які являють собою аміни, приєднані за допомогою зв'язку азот-вуглець, можуть бути введені за допомогою реакцій сполучення Бухвальда із застосуванням сполук, у яких  $R_6 = \text{Br}$ , можливо з наступною модифікацією групи  $R_6$ , як показано на схемі 4'. У реакції Бухвальда сполуки, в яких  $R_6 = \text{Br}$ , обробляють первинним або вторинним аміном (наприклад, трет-бутилпіперазин-1-карбоксилатом) у присутності палладієвого каталізатора (наприклад,  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ ) й основи (наприклад, карбонату цезію) в органічному розчиннику (наприклад, толуолі) при підвищеній температурі. Продукт реакції сполучення Бухвальда може бути підданий наступним підходящим модифікаціям з одержанням альтернативного замісника  $R_6$ . Такі модифікації являють собою, наприклад, видалення захисної групи, реакції амідного сполучення, реакції відновлювального амінування або реакції алкілювання.

Схема 4'



35

[0664] Сполуки із замісниками  $R_6$ , які являють собою алкілтіюгрупи, приєднані за допомогою зв'язку сірка-вуглець, можуть бути отримані за допомогою реакцій сполучення із застосуванням сполук, у яких  $R_6 = \text{Br}$ , і тіолів у присутності палладієвого каталізатора та слабкої основи

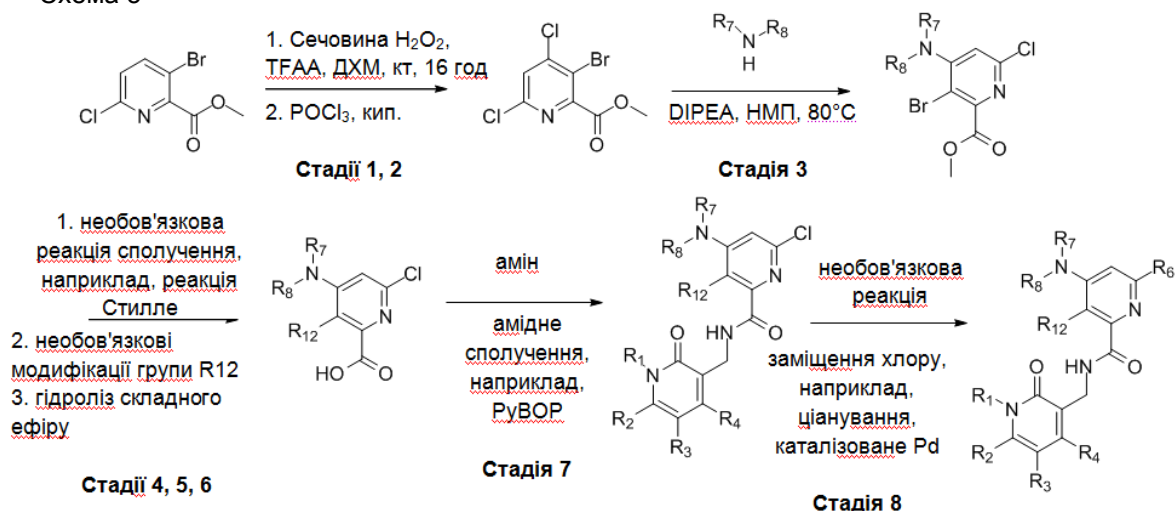


(наприклад, DIPEA) в органічному розчиннику при підвищеній температурі. Сульфіді, отримані в результаті реакції сполучення, можуть бути піддані наступним підходящим модифікаціям з одержанням альтернативного замісника  $R_6$ . Такі модифікації включають реакції окислювання сірки з одержанням сульфоксидів і сульфонів, видалення захисної групи, реакції амідного сполучення, реакції відновлювального амінування або реакції алкілування.

[0666] У модифікації загального синтезу на схемі 1' залежності від природи замісника  $R_7$  можна проводити додаткові хімічні модифікації після стадії 6 схеми 1' для перетворення замісника  $R_7$  в альтернативний замісник  $R_7$ . Наприклад, захищена аміногрупа, що міститься в  $R_7$ , може бути піддана реакції зняття захисту (наприклад, розщеплення Boc-групи) з одержанням вільних аміногруп. Такі вільні аміногрупи можуть бути піддані реакціям відновлювального амінування або реакціям алкілування з одержанням заміщених амінів.

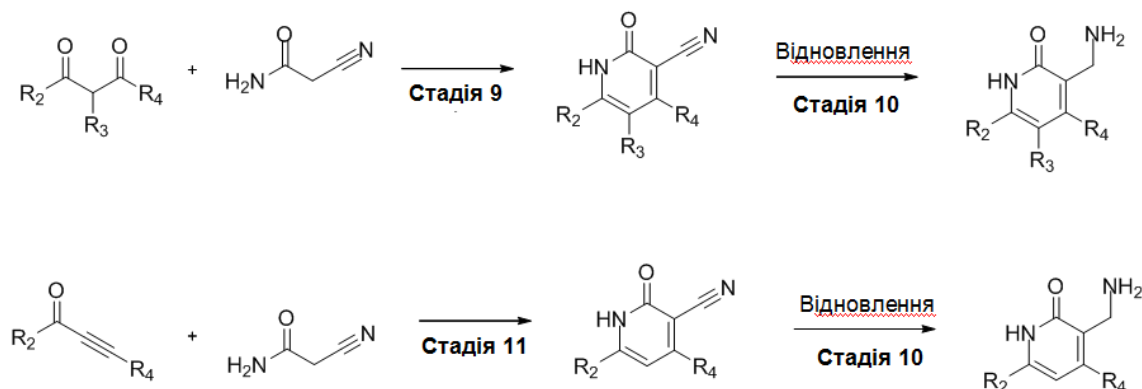
[0666] На схемі 5' представлений загальний синтез піколінамідних сполук. У результаті окислювання метил-3-бром-6-хлорпіколінату до N-оксиду з наступним хлоруванням із застосуванням оксихлориду фосфору одержують метил-3-бром-4,6-дихлорпіколінат. Хлор у положенні 4 може бути селективно заміщений різними моно- і діалкіламінами, які також можуть містити функціональні або заміщені функціональні групи, з яких може бути знятий захист на одній з наступних стадій. Бром у положенні 3 може бути збережений або може бути перетворений в альтернативну групу  $R_{12}$  за допомогою підходящої реакції заміщення та додаткових модифікацій функціональної групи. Такі реакції включають реакції сполучення, опосередковані палладієвими каталізаторами. Наприклад, бром у положенні 3 може бути перетворений в  $R_{12}$ , що являє собою метильну групу, за допомогою реакції Стилле із застосуванням тетраметилолова. У результаті гідролізу складного ефіру з наступним амідним сполученням із застосуванням 3-(амінометил)-піридин-2-онів одержують піколінамідні сполуки, в яких  $R_6$  являє собою хлор. Хлор може бути перетворений в альтернативні групи  $R_6$  за допомогою підходящих реакцій заміщення на фінальній стадії або, альтернативно, перед гідролізом складного ефіру на стадії 6. Приклади таких реакцій заміщення включають реакції ціанування й амінування, прямі або опосередковані палладієвими каталізаторами. Аналогічні сполуки, в яких  $R_{12}$  являє собою хлор, можуть бути отримані аналогічним чином з метил-3,4,6-трихлорпіридин-2-карбоксилату.

Схема 5'



[0667] На схемі 6' представлений загальний синтез проміжних 3-(амінометил)-піридин-2(1H)-онів для реакції амідного сполучення зі схеми 1'. В одному зі способів дикетон може бути конденсований з 2-ціаноацетамідом у присутності відповідного реагенту, такого як ацетат піперидину, у полярному розчиннику, такому як етанол, з одержанням ціанопіридону (стадія 9). В іншому способі, якщо  $R_3$  являє собою H, відповідно заміщений алкінілкетон може бути конденсований з 2-ціаноацетамідом у присутності відповідного реагенту, такого як ацетат піперидину, у полярному розчиннику, такому як етанол, з одержанням ціанопіридону (стадія 11). Ціаногрупа може бути відновлена у відповідних умовах, таких як гідрування, у присутності каталітичного нікелю Ренея у полярному розчиннику, такому як розчин аміаку в метанолі, з одержанням аміну (стадія 10).

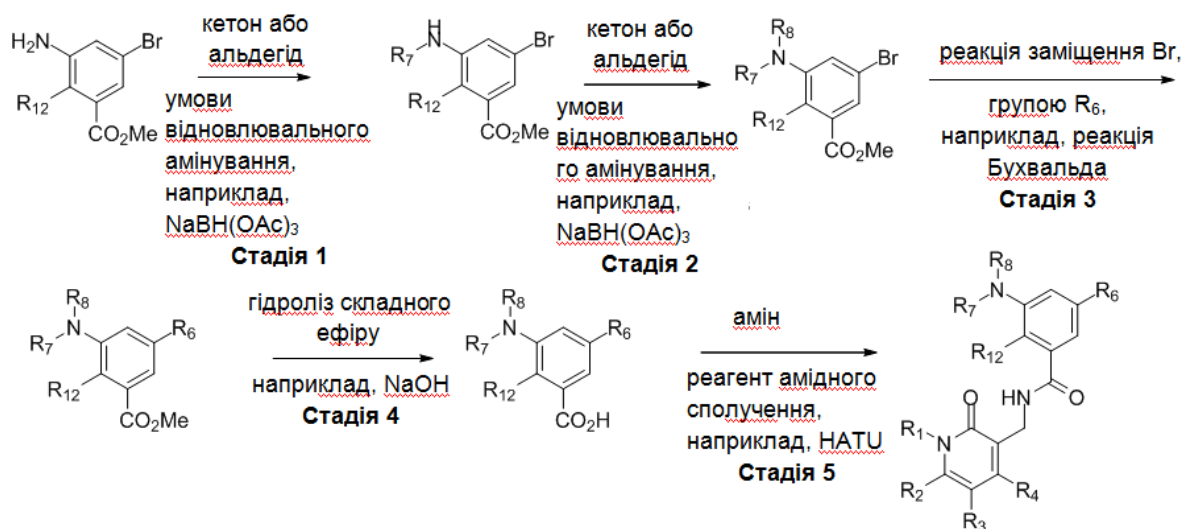
Схема 6'



[0668] Крім того, залежно від природи групи R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> або R<sub>4</sub> можна проводити додаткові хімічні модифікації для незалежного перетворення кожної з них в альтернативний замісник. Типові приклади таких модифікацій включають гідрування, видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій сполучення, каталізованих палладієм, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування.

[0669] На схемі 7' представлений варіант загального синтезу відповідно до схеми 1' на основі 2-заміщених (замісник являє собою групу R<sub>12</sub>) метил-3-аміно-5-бромбензоатів як вихідні матеріали. Зазначені вихідні матеріали, у свою чергу, можуть бути отримані з 2-заміщених 3-нітробензойних кислот, які є комерційно доступними або можуть бути отримані шляхом нітрування 2-заміщених бензойних кислот. Таким чином, у результаті бромовання 2-заміщених 3-нітробензойних кислот із застосуванням підходящого реагенту, такого як 1,3-дибром-5,5-диметил-2,4-імідазолідиндіон, одержують відповідні 2-заміщені 3-нітро-5-бромбензойні кислоти. Потім можуть бути використані різні способи етерифікації та відновлення нітрогруп для одержання вихідних 2-заміщених метил-3-аміно-5-бромбензоатів із 2-заміщених 3-нітро-5-бромбензойних кислот.

Схема 7'



[0670] Як показано на схемі 7', група R<sub>7</sub> може бути введена в 2-заміщені метил-3-аміно-5-бромбензоати на стадії 1 за допомогою відновлювального амінування з відповідним R<sub>7</sub>-кетонем або R<sub>7</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Аналогічно, групи R<sub>8</sub> можуть бути введені на стадії 2 за допомогою відновлювального амінування з R<sub>8</sub>-кетонем або R<sub>8</sub>-альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Альтернативно, групи R<sub>8</sub> можуть бути введені за допомогою

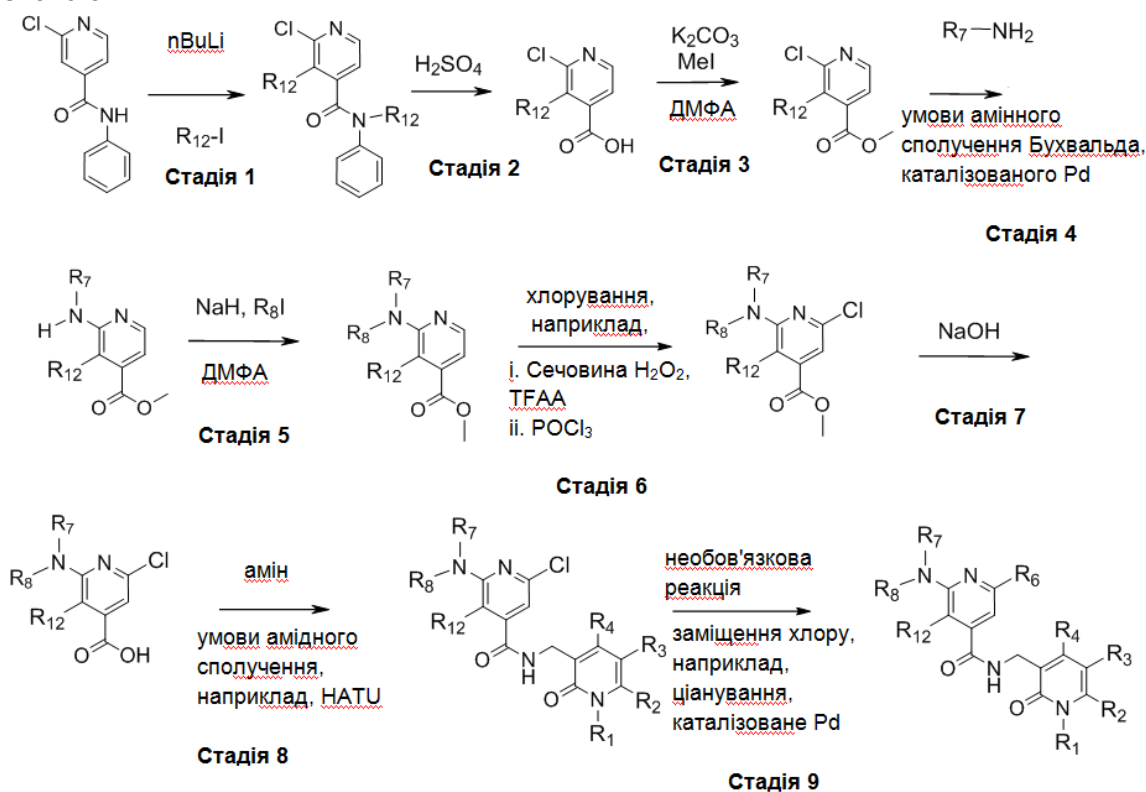


алкілювання із застосуванням  $R_8$ -ВГ, де ВГ являє собою відхідну групу, таку як йод, у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, у відповідному полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, при відповідній температурі, такий як 80 °С. На стадії 3 групи  $R_6$ , відмінні від бром, можуть бути введені за допомогою реакції сполучення, каталізованого палладієм.

Приклади таких груп  $R_6$  і способів описані вище. Наприклад, аміногрупи можуть бути введені за допомогою реакцій Бухвальда, і ненасичені групи можуть бути введені за допомогою реакцій Сузукі або Соногашири. Замісник  $R_6$  може бути підданий наступним підходящим модифікаціям з одержанням альтернативного замісника  $R_6$ . Типові приклади таких модифікацій включають гідрування (наприклад, для насичення ненасичених груп), видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілювання. На стадії 4 складноефірний фрагмент може бути гідролізований до відповідної кислоти із застосуванням підходящої основи, такої як гідроксид натрію, у полярному розчиннику, такому як етанол. На стадії 5 кислота може бути піддана стандартній реакції амідного сполучення, при якій додають відповідний 3-(амінометил)-піридин-2-он і підходящий реагент амідного сполучення, такий як PYBOP, у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, з одержанням цільового амиду. Залежно від природи замісника  $R_7$  можна проводити додаткові хімічні модифікації після стадії 5 схеми 4' для перетворення замісника  $R_7$  в альтернативний замісник  $R_7$ . Наприклад, захищена аміногрупа, що міститься в  $R_7$ , може бути піддана реакції зняття захисту (наприклад, розщеплення Boc-групи) з одержанням вільних аміногруп. Такі вільні аміногрупи можуть бути піддані реакціям відновлювального амінування або реакціям алкілювання з одержанням заміщених амінів.

[0671] На схемі 8' нижче представлений загальний синтез 2-моноалкіламіно- і 2-діалкіламіно-3,6-дизаміщених ізонікотинамідів, де замісник у положенні 3 відповідає  $R_{12}$ , і замісник у положенні 6 відповідає  $R_6$ . На стадії 1 замісник у положенні 3 може бути введений за допомогою способу, описаного в Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708, за допомогою металування 2-хлорізонікотинаніліду із застосуванням *n*-бутиллітію з наступним захопленням алкілйодидом, таким як метилйодид, альдегідом або іншою електрофільною групою.

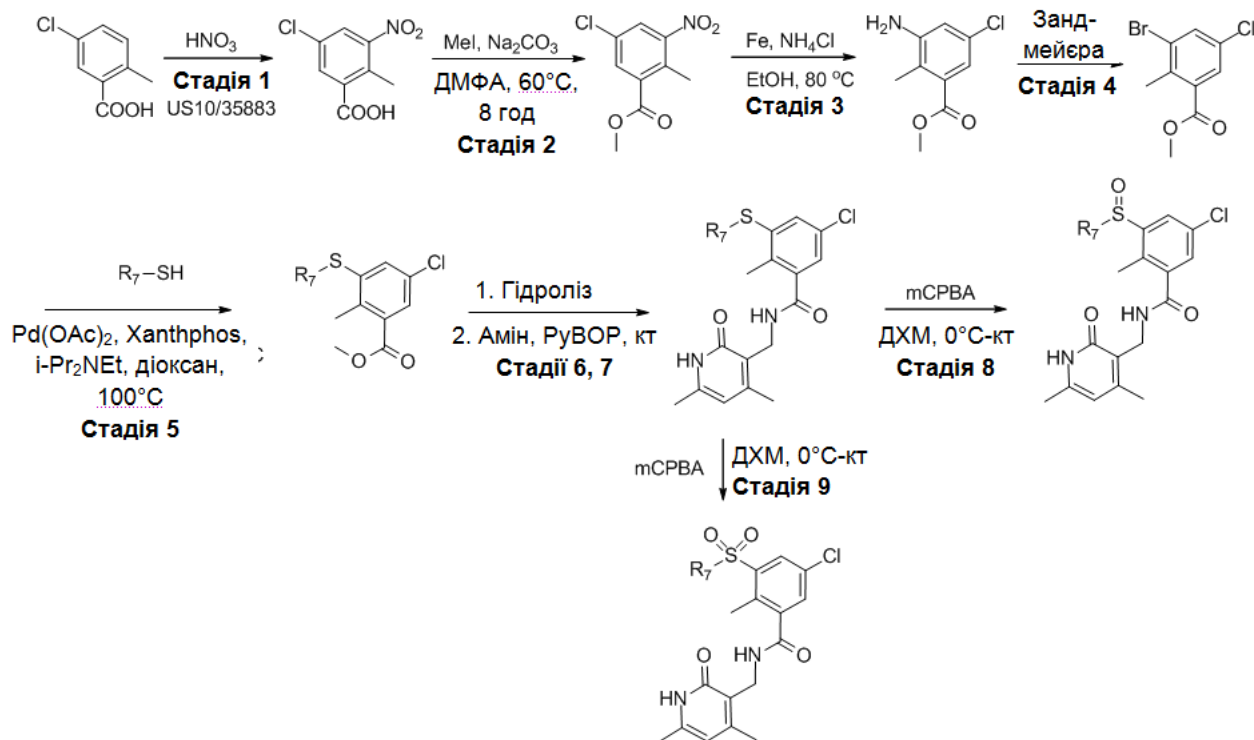
Схема 8'

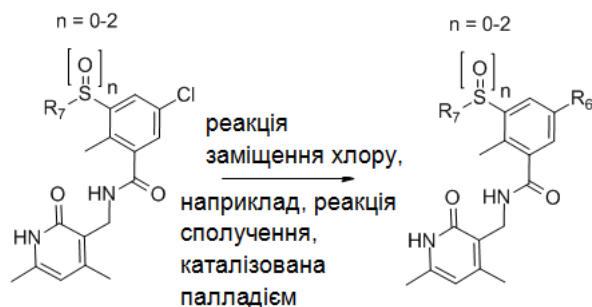


[0672] У випадку, якщо реагент захоплення призводить до одержання замісника з функціональною групою, зазначена група може бути захищена або перетворена в іншу функціональну групу, що підходить для проведення наступних хімічних стадій. На стадії 2 може бути проведений гідроліз аніліду в стандартних кислотних умовах з наступним синтезом

складного метилового ефіру в стандартних умовах, наприклад, як показано, метилйодид і основу приводять до одержання відповідних метил-2-хлор-3-заміщених ізонікотинатів. На стадії 4 може бути введена алкіламіногрупа за допомогою реакції сполучення Бухвальда із застосуванням моноалкіламіну  $R_7NH_2$  і метил-2-хлор-3-заміщених ізонікотинатів. Зазначена реакція широко представлена в хімічній літературі для різних 2-хлорпіридинових систем. На необов'язковій стадії 5 у діалкіламіно сполуки можуть бути введені групи  $R_8$  за допомогою відновлювального амінування з  $R_8$ -кетом або  $R_8$ -альдегідом у присутності відповідного агента, що відновлює, такого як ціаноборгідрид натрію, і каталітичної кислоти, такої як оцтова кислота, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Альтернативно, різні групи  $R_8$  можуть бути введені за допомогою алкілювання із застосуванням  $R_8$ -ВГ, де ВГ являє собою відхідну групу, таку як йод, у присутності слабкої основи, такої як карбонат цезію, у відповідному полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, при відповідній температурі, такий як 80 °С. На стадії 6 у результаті окислювання до N-оксиду з наступним хлоруванням із застосуванням оксихлориду фосфору одержують метил-6-хлор-2-моно- або діалкіламіно-3-заміщені ізонікотинати. На стадії 7 складноефірний фрагмент може бути гідролізований до відповідної кислоти із застосуванням підходящої основи, такої як гідроксид натрію, у полярному розчиннику, такому як етанол. На стадії 8 кислота може бути піддана стандартній реакції амідного сполучення, при якій додають відповідний заміщений 3-(амінометил)-піридин-2-он і підходящий реагент амідного сполучення, такий як РУВОР, у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, з одержанням цільового аміду. На стадії 9 хлор може бути перетворений в альтернативні групи  $R_6$  за допомогою підходящих реакцій заміщення на фінальній стадії або, альтернативно, перед гідролізом складного ефіру на стадії 6. Приклади таких реакцій заміщення включають реакції ціанування й амінування, прямі або опосередковані палладієвими каталізаторами. Замісник  $R_6$  може бути підданий додатковим підходящим модифікаціям для одержання альтернативного замісника  $R_6$ . Типові приклади таких модифікацій включають гідрування (наприклад, для насичення ненасичених груп), видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілювання. Залежно від природи замісника  $R_7$  можна проводити стадії додаткових хімічних модифікацій для перетворення замісника  $R_7$  в альтернативний замісник  $R_7$ . Наприклад, захищена аміногрупа, що міститься в  $R_7$ , може бути піддана реакції зняття захисту (наприклад, розщеплення Вос-групи) з одержанням вільних аміногруп. Такі вільні аміногрупи можуть бути піддані реакціям відновлювального амінування або реакціям алкілювання з одержанням заміщених амінів.

Схема 9'

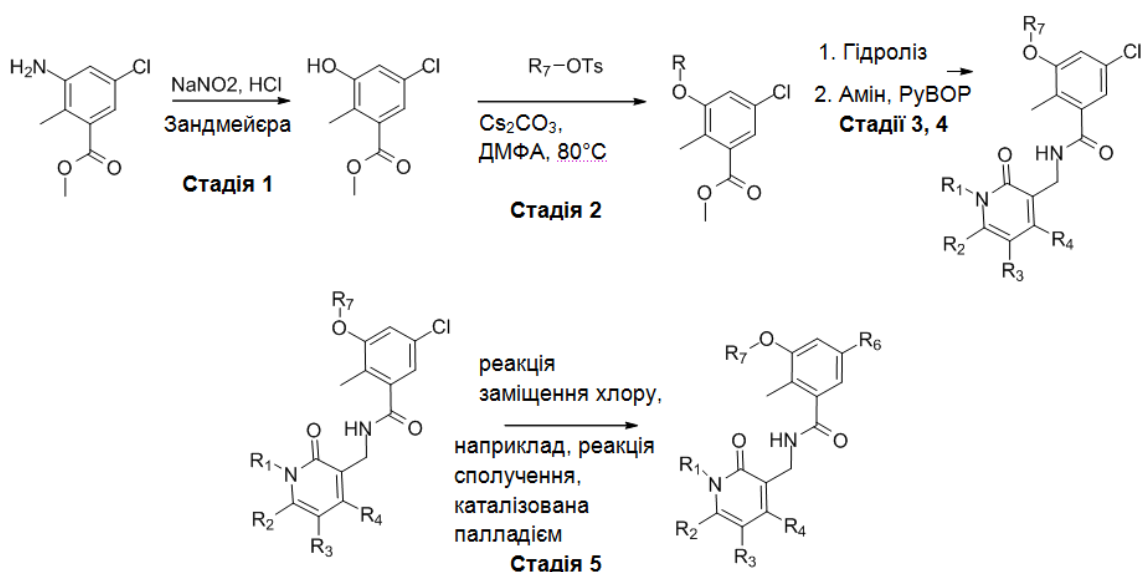




## Стадія 10

[0673] На схемі 9' представлений загальний синтез бензольних аналогів, у яких Z являє собою сульфідну, сульфоксидну або сульфонову групу, із застосуванням загальноприйнятого хімічного способу. У результаті нітрування заміщеної бензойної кислоти, такої як 5-хлор-2-метилбензойна кислота, у стандартних умовах, таких як обробка кінц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і кінц.  $\text{HNO}_3$ , можна одержувати нітроаналог. Етерифікацію кислоти можна проводити із застосуванням алкілюючого агента, такого як метилйодид, у присутності основи, такої як карбонат натрію, у полярному розчиннику, такому як ДМФА. Нітрогрупа може бути відновлена із застосуванням умов, таких як використання заліза та хлориду амонію у полярному розчиннику, такому як етанол, з нагріванням до температури, такої як  $80^\circ\text{C}$ . Отриманий анілін може бути перетворений у бромід за допомогою реакції Зандмейєра, такої як обробка із застосуванням  $\text{CuBr}_2$  і трет-бутильнітрит у розчиннику, такому як ацетонітріл. Сполучення, каталізоване палладієм, із застосуванням тіолу та броміду можна проводити із застосуванням джерела палладія, такого як  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , з лігандом, таким як Xanthphos, у присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, можливо при нагріванні до температури, такої як  $100^\circ\text{C}$ . Складний ефір може бути гідролізований із застосуванням водного розчину основи, такої як NaOH у воді. Отримана кислота може бути з'єднана з відповідним заміщеним 3-(амінометил)-піридин-2-оном (наприклад, 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-оном, представленим на схемі 9') із застосуванням стандартних умов амінокислотного сполучення, таких як PYBOP у ДМСО. Отриманий простий тіоефір може бути окислений до відповідного сульфоксиду або сульфону із застосуванням відповідних еквівалентів окислювача, таких як m-CPBA, у розчиннику, такому як ДХМ. Хлор  $\text{R}_6$  може бути замінений альтернативною групою  $\text{R}_6$  на додатковій стадії 10, після стадії 5 або перед амідним сполученням. Приклади альтернативних груп  $\text{R}_6$  включають замісники, які можуть бути введені за допомогою сполучення, каталізованого палладієм, такого як реакція Бухвальда, з одержанням аміногруп (наприклад, морфоліно). Замісник  $\text{R}_6$  може бути підданий додатковим підходящим модифікаціям для одержання альтернативного замісника  $\text{R}_6$ . Типові приклади таких модифікацій включають видалення захисної групи з наступним проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій відновлювального амінування або реакцій алкілування.

Схема 10'



5 [0674] На схемі 10' представлений загальний синтез модифікованих бензольних аналогів, у  
 10 яких Z являє собою просту ефірну групу, із застосуванням загальноприйнятого хімічного  
 способу. Заміщений анілін, такий як метил-3-аміно-5-хлор-2-метилбензоат, може бути  
 перетворений у фенол за допомогою реакції Зандмейєра, такої як обробка з водним розчином  
 $\text{NaNO}_2$  у водному розчині кислоти, такому як 50 % розчин  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Фенол може бути алкілований  
 із застосуванням алкілюючого агента, такого як тетрагідро-2H-піран-4-іл-4-  
 метилбензолсульфонат, у присутності відповідної основи, такої як карбонат натрію, у  
 полярному розчиннику, такому як ДМФА, можливо при нагріванні до температури, такої як  $80^\circ\text{C}$ .  
 15 Складний ефір може бути гідролізований із застосуванням водного розчину основи, такої як  
 $\text{NaOH}$  у воді. Отримана кислота може бути з'єднана з відповідним заміщеним 3-(амінометил)-  
 піридин-2-оном із застосуванням стандартних умов амінокислотного сполучення, таких як  
 $\text{PyBOP}$  у ДМСО. Хлор  $\text{R}_6$  може бути замінений альтернативною групою  $\text{R}_6$  після додаткової  
 20 стадії 5 або перед амідним сполученням. Приклади альтернативних груп  $\text{R}_6$  включають  
 замісники, які можуть бути введені за допомогою сполучення, каталізованого палладієм, такого  
 як реакція Бухвальда, з одержанням аміногруп (наприклад, морфоліно). Замісник  $\text{R}_6$  може бути  
 підданий додатковим підходящим модифікаціям для одержання альтернативного замісника  $\text{R}_6$ .  
 Типові приклади таких модифікацій включають видалення захисної групи з наступним  
 проведенням додаткових реакцій амідного сполучення, реакцій відновлювального амінування  
 або реакцій алкілування.

25 [0675] Сполуки згідно з даним винаходом інгібують гістонметилтрансферазну активність  
 $\text{EZH2}$  або мутантного  $\text{EZH2}$ , і, відповідно, в одному з аспектів даного винаходу деякі сполуки,  
 описані в даній заявці, являють собою кандидати для лікування або запобігання деяких станів і  
 захворювань. У даному винаході запропоновані способи лікування станів і захворювань, на  
 протікання яких можна впливати за допомогою модулювання статусу метилування гістонів або  
 інших білків, де зазначений статус метилування щонайменше частково опосередкований  
 30 активністю  $\text{EZH2}$ . Модулювання статусу метилування гістонів, у свою чергу, може впливати на  
 рівень експресії цільових генів, що активуються за допомогою метилування, і/або цільових генів,  
 що придушують за допомогою метилування. Спосіб включає введення суб'єкту, що потребує  
 зазначеного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом  
 або її фармацевтично прийнятної солі, поліморфу, сольвату або стереоізомера.

35 [0676] Якщо не зазначено інший, будь-який опис способу лікування включає застосування  
 сполук для забезпечення зазначеного лікування або профілактики, представлені в даному  
 описі, а також застосування сполук для одержання лікарських засобів для лікування або  
 запобігання зазначеного стану. Лікування включає лікування людей або інших тварин,  
 включаючи моделі гризунів й інші моделі захворювань.

40 [0677] В іншому аспекті даний винахід відноситься до способу модулювання активності  
 $\text{EZH2}$ , каталітичної субодиниці комплексу  $\text{PRC2}$ , що каталізує моно-, ди- і триметилування  
 лізину 27 гістона H3 (H3-K27) у суб'єкта, що потребує лікування. Наприклад, спосіб включає

стадію введення суб'єкту, що має ракове захворювання з експресією мутантного EZH2, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, де зазначена сполука(и) інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2, у такий спосіб забезпечуючи лікування ракового захворювання.

5 [0678] Наприклад, ракове захворювання вибране з групи, що складається з фолікулярної лімфоми та дифузійної крупноклітинної В-клітинної лімфоми (ДККЛ) В-клітинного підтипу клітин гермінативного центра. Наприклад, ракове захворювання являє собою лімфому, лейкоз або меланому. Переважно, лімфома являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ), фолікулярну лімфому або дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому. Альтернативно, лейкоз являє собою хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз або лейкоз змішаного походження.

[0679] Наприклад, передраковий стан являє собою мієлодиспластичні синдроми (МДС, раніше відомі як передлейкози).

[0680] Наприклад, ракове захворювання являє собою гематологічне ракове захворювання.

15 [0681] Сполука(и) згідно з даним винаходом інгібує(ють) гістонметилтрансферазну активність EZH2 або мутантного EZH2, і, відповідно, у даному винаході також запропоновані способи лікування станів і захворювань, на протікання яких можна впливати за допомогою модулювання статусу метилування гістонів або інших білків, де зазначений статус метилування щонайменше частково опосередкований активністю EZH2. В одному з аспектів даного винаходу деякі сполуки, описані в даній заявці, являють собою кандидати для лікування або запобігання деяких станів і захворювань. Модулювання статусу метилування гістонів, у свою чергу, може впливати на рівень експресії цільових генів, що активуються за допомогою метилування, і/або цільових генів, що придушують за допомогою метилування. Спосіб включає введення суб'єкту, що потребує зазначеного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

25 [0682] Термін "суб'єкт", який застосовується в даній заявці, є взаємозамінним з терміном "суб'єкт, що потребує цього", і обидва зазначених терміна відносяться до суб'єкта, що має розлад, пов'язаний з метилуванням білків, опосередкованим EZH2, або до суб'єкта з підвищеним ризиком розвитку такого розладу в порівнянні зі звичайним рівнем для популяції. Термін "суб'єкт" включає ссавців. Ссавці можуть являти собою, наприклад, людину або відповідних ссавців, відмінних від людини, таких як примати, миші, пацюки, собаки, кішки, корови, коні, кози, верблюди, вівці та свині. Суб'єкт також може являти собою птахів або домашніх птахів. В одному з варіантів реалізації ссавець являє собою людину. Суб'єкт, що потребує лікування, може являти собою суб'єкт, у якого раніше було діагностовано або в якого визначене ракове захворювання або передраковий стан. Суб'єкт, що потребує лікування, також може являти собою суб'єкт, що має (наприклад, що страждає від) ракове захворювання або передраковий стан. Альтернативно, суб'єкт, що потребує лікування, може являти собою суб'єкт із підвищеним ризиком розвитку такого розладу в порівнянні зі звичайним рівнем для популяції (тобто суб'єкт зі схильністю до розвитку такого розладу в порівнянні зі звичайним рівнем для популяції). Суб'єкт, що потребує лікування, може мати передраковий стан. Суб'єкт, що потребує лікування, може мати важковиліковне або резистентне ракове захворювання (тобто ракове захворювання, що не піддається або не піддавалося лікуванню). Захворювання в суб'єкта може бути резистентним на початку лікування або може ставати резистентним у процесі лікування. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, що потребує лікування, має рецидив ракового захворювання після ремісії в результаті недавно проведеної терапії. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, що потребує лікування, безрезультатно проходив всі відомі ефективні способи лікування ракових захворювань. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, що потребує лікування, раніше проходив щонайменше одну терапію. У переважному варіанті реалізації суб'єкт має ракове захворювання або раковий стан. Наприклад, Наприклад, ракове захворювання являє собою лімфому, лейкоз, меланому або рабдоміосаркому. Переважно, лімфома являє собою неходжкінську лімфому, фолікулярну лімфому або дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому. Альтернативно, лейкоз являє собою хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ). Передраковий стан являє собою мієлодиспластичні синдроми (МДС, раніше відомі як передлейкози).

55 [0683] Термін "лікування" або "лікувати", який застосовується в даній заявці, описує лікування та догляд за пацієнтом з метою боротьби із захворюванням, станом або розладом і включає введення сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, поліморфу або сольовату для полегшення симптомів або ускладнень захворювання, стану або розладу або для усунення захворювання, стану або розладу. Термін "лікувати" також може включати обробку клітини in vitro або на тваринній моделі.

[0684] Сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, поліморф або сольват також можна використовувати для запобігання відповідного захворювання, стану або розладу або використовувати для встановлення підходящих кандидатів для зазначених цілей. Термін "запобігання", "запобігати" або "захист від", який застосовується в даній заявці, описує зниження або усунення прояву симптомів або ускладнень зазначеного захворювання, стану або розладу.

[0685] Повідомлялося, що точкові мутації гена EZH2 за одним амінокислотним залишком (наприклад, Y641, A677 і A687) EZH2 пов'язані з лімфомою. Інші приклади мутантних EZH2, способів визначення мутацій і способів лікування розладів, пов'язаних із мутаціями, описані, наприклад, в опублікованій заявці на патент США № US 20130040906, зміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

[0686] Фахівець у даній області техніки може звернутися до загальних довідкових матеріалів за докладним описом відомих способів, представлених у даній заявці, або еквівалентних способів. Такі матеріали включають Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3<sup>е</sup> видання), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>е</sup> видання (1990). На зазначені матеріали також можна посилалися при реалізації або застосуванні аспектів даного винаходу.

[0687] Термін "комбінована терапія" або "котерапія", який застосовується в даній заявці, включає введення сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, поліморфу або сольвату та щонайменше другого агента в рамках конкретного режиму лікування, призначене для забезпечення добродійного ефекту від спільної дії зазначених терапевтичних агентів. Добродійний ефект комбінування включає, але не обмежується ними, фармакокінетичну або фармакодинамічну спільну дію в результаті комбінування терапевтичних агентів.

[0688] У даному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку будь-якої з формул, представлених у даній заявці, у комбінації з щонайменше однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм.

[0689] "Фармацевтична композиція" являє собою сполуку, що містить сполуки згідно з даним винаходом у формі, що підходить для введення суб'єкту. В одному з варіантів реалізації фармацевтична композиція перебуває у вигляді об'ємної маси або у вигляді стандартної лікарської форми. Стандартна лікарська форма являє собою будь-яку з різноманітних форм, включаючи, наприклад, капсулу, мішок для внутрішньовенного вливання, таблетку, разовий нагнітач на аерозольному інгаляторі або ампулу. Кількість активного інгредієнта (наприклад, сполуки на основі представленій сполуки або його солі, гідрату, сольвату або ізомера) у стандартній дозі композиції є ефективною кількістю та варіюється відповідно до конкретного проведеного лікування. Фахівцю в даній області техніки зрозуміло, що іноді необхідно вносити звичайні зміни в дозування залежно від віку та стану пацієнта. Дозування також залежить від способу введення. Передбачаються різні способи, включаючи пероральний, легеневий, ректальний, парентеральний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраперитонеальний, інгаляційний, трансбуккальний, під'язичний, інтраплевральний, інтратекальний, інтраназальний та тому подібний. Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки згідно з даним винаходом включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластиви та форми для інгаляції. В одному з варіантів реалізації активну сполуку змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами.

[0690] Вираження "фармацевтично прийнятний", яке застосовується в даній заявці, відноситься до сполук, аніонів, катіонів, матеріалів, композицій, носіїв і/або лікарських форм, які, у межах похибки медичної оцінки, є підходящими для застосування в контакт з тканинами людей і тварин без прояву надмірної токсичності, роздратування, алергійної реакції або іншої проблеми або ускладнення, співрозмірного з прийнятним співвідношенням користь/ризик.

[0691] Вираження "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає допоміжну речовину, яка є підходящою для одержання фармацевтичної композиції, що є безпечною, нетоксичною та не має біологічну або яку-небудь іншу небажану активність, і включає допоміжну речовину, яка підходить для застосування у ветеринарії, а також при лікуванні людини. Вираження "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина", яке застосоване в описі та формулі винаходу, включає одну та більше однієї такої допоміжної речовини.

[0692] Фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом розробляють сумісною з передбачуваним способом її введення. Приклади способів введення включають парентеральне, наприклад, внутрішньовенне, інтрадермальне, підшкірне, пероральне (наприклад, шляхом інгаляції), трансдермальне (місцеве) і трансмукозальне введення. Розчини або суспензії, які застосовуються для парентерального, інтрадермального або підшкірного застосування, можуть містити наступні компоненти: стерильний розріджувач, такий як вода для ін'єкцій, фізрозчин, нелетучі масла, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабени; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, такі як ацетати, цитрати або фосфати, і агенти для регулювання тоничності, такі як хлорид натрію або декстроза. рН можна регулювати за допомогою кислот або основ, таких як соляна кислота або гідроксид натрію. Препарат для парентерального введення може бути поміщений в ампули, одноразові шприци або ємності, що містять декілька доз, зроблені зі скла або пластику.

[0693] Сполуку або фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом можна вводити суб'єкту за допомогою множини добре відомих способів, які застосовуються у цей час при хіміотерапевтичному лікуванні. Наприклад, для лікування ракових захворювань сполуку згідно з даним винаходом можна вводити безпосередньо у пухлині, вводити у кровоток або порожнини тіла, застосовувати перорально або наносити на шкіру за допомогою пластрів. Вибрана доза повинна бути достатньою для забезпечення ефективного лікування, але недостатньо високою для прояву небажаних побічних ефектів. Переважно ретельно контролювати протікання захворювання (наприклад, ракового захворювання, передракового захворювання та тому подібного) і стан здоров'я пацієнта у процесі лікування та протягом розумного строку після лікування.

[0694] Термін "терапевтично ефективна кількість", який застосовується в даній заявці, відноситься до кількості фармацевтичного агента, що забезпечує лікування, полегшення або запобігання встановленого захворювання або стану або прояв помітного терапевтичного або інгібуючого ефекту. Ефект може бути визначений за допомогою будь-якого способу дослідження, відомого в даній області техніки. Точна ефективна кількість для суб'єкта залежить від маси тіла, розміру та стану здоров'я суб'єкта; природи та ступеня розвитку стану; і лікарського засобу або комбінації лікарських засобів, вибраних для введення. Терапевтично ефективна кількість для конкретного випадку може бути визначена за допомогою традиційної експериментальної роботи, що перебуває в рамках компетенції лікаря. У переважному аспекті захворювання або стан, що піддається лікуванню, являє собою ракове захворювання. В іншому аспекті захворювання або стан, що піддається лікуванню, являє собою клітинний проліферативний розлад.

[0695] Терапевтично ефективна кількість для будь-якої сполуки може бути спершу оцінена за допомогою досліджень клітинних культур, наприклад, неопластичних клітин, або за допомогою тваринних моделей, як правило, пацюків, мишей, кроликів, собак або свиней. Тваринна модель також може бути використана для визначення відповідного діапазону концентрацій та способу введення. Потім така інформація може бути використана для визначення доз і способів введення, що підходять для застосування на людях. Терапевтична/профілактична ефективність та токсичність можуть бути визначені за допомогою стандартних фармацевтичних процедур із клітинними культурами або піддослідними тваринами, наприклад,  $ED_{50}$  (доза, яка терапевтично ефективна для 50 % популяції) і  $LD_{50}$  (доза, яка летальна для 50 % популяції). Відношення доз, що призводять до токсичного та терапевтичного ефектів, являє собою терапевтичний індекс, і він може бути виражений у вигляді відношення  $LD_{50}/ED_{50}$ . Фармацевтичні композиції, що мають високий терапевтичний індекс, є переважними. Дозування можна варіювати в межах зазначеного діапазону залежно від застосовуваної лікарської форми, чутливості пацієнта та способу введення.

[0696] Дозування та спосіб введення коректують для забезпечення ефективного(их) вмісту(ів) активного(их) агента(ів) або підтримування бажаного ефекту. Фактори, які варто враховувати, включають тяжкість хворобливого стану, загальний стан здоров'я суб'єкта, вік, вагу та стать суб'єкта, дієту, час і частоту введення, комбінацію(ї) лікарських засобів, чутливість та стійкість/відповідь на терапію. Фармацевтичні композиції тривалої дії можна вводити кожні 3-4 дня, раз на тиждень або один раз на два тижні залежно від періоду напіввиведення та швидкості виведення конкретного складу.

[0697] Фармацевтичні композиції, які містять активні сполуки згідно з даним винаходом, можна одержувати за допомогою добре відомих способів, наприклад, за допомогою звичайних способів змішування, розчинення, гранулювання, одержання драже, розтирання у порошок,



емульгування, інкапсулювання, включення або ліофілізації. Фармацевтичні композиції можна одержувати за допомогою звичайних способів із застосуванням одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, що містять допоміжні речовини та/або добавки, які полегшують обробку активних сполук при одержанні препаратів, які можна використовувати

фармацевтично. Звичайно, відповідний склад залежить від вибраного способу введення.

[0698] Фармацевтичні композиції, які підходять для застосування у вигляді ін'єкції, включають стерильні водяні розчини (якщо є водорозчинними) або дисперсії та стерильні порошки для готування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. Носії, які підходять для внутрішньовенного введення, включають фізрозчин, бактеріостатичну воду, Cremophor EL<sup>TM</sup> (BASF, Parsippany, N.J.) або фосфатно-сольовий буфер (ФСБ). У всіх випадках композиція повинна бути стерильною та текучою в ступені, що забезпечує простоту введення за допомогою шприца. Вона повинна бути стабільною в умовах виробництва та зберігання й повинна бути захищена від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії та грибки. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, багатоатомний спирт (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь та тому подібне), і їхні підходящі суміші. Необхідну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування покриття, такого як лецитин, шляхом підтримування необхідного розміру частинок у випадку дисперсії та шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Запобігання дії мікроорганізмів можна забезпечувати за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, аскорбінової кислоти, тимеросалу та тому подібного. У багатьох випадках переважним є додавання в композицію ізотонічних агентів, наприклад, цукрів, багатоатомних спиртів, таких як манніт і сорбіт, і хлориду натрію. Пролонговане всмоктування композиції для ін'єкції можна забезпечувати шляхом додавання в композицію агента, що затримує всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

[0699] Стерильні розчини для ін'єкцій можуть бути отримані шляхом додавання необхідної кількості активної сполуки у відповідний розчинник у комбінації з одним або більше інгредієнтами, перерахованими вище, з подальшим проведенням стерилізації фільтруванням, якщо буде потреба. Як правило, дисперсії одержують шляхом додавання активної сполуки в стерильну речовину-носій, яка містить основне дисперсійне середовище й інші необхідні інгредієнти з числа інгредієнтів, перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для одержання стерильних розчинів для ін'єкцій способи одержання являють собою вакуумне сушіння та ліофільне сушіння, що дозволяють одержувати порошок активного інгредієнта в комбінації з будь-яким додатковим необхідним інгредієнтом з його розчину, попередньо стерилізованого фільтруванням.

[0700] Пероральні композиції зазвичай містять інертний розріджувач або їстівний фармацевтично прийнятний носій. Вони можуть бути поміщені в желатинові капсули або спресовані в таблетки. Для перорального терапевтичного введення активна сполука може бути змішана з допоміжними речовинами та може застосовуватися у вигляді таблеток, пастилок або капсул. Пероральні композиції також можуть бути отримані із застосуванням рідкого носія для застосування як рідина для полоскання рота, де сполуку в рідкому носії застосовують перорально та використовують для полоскання рота та спльовують або проковтують. Як частину композиції можна застосовувати фармацевтично сумісні сполучні агенти й/або ад'юванти. Таблетки, пігулки, капсули, пастилки та тому подібне можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполук схожої природи: сполучну речовину, таку як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; допоміжну речовину, таку як крохмаль або лактоза; розпушувач, такий як альгінова кислота, Primogel або кукурудзяний крохмаль; змазуючу речовину, таку як стеарат магнію або Sterotes; ковзну речовину, таку як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизатор, такий як перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

[0701] При введенні шляхом інгаляції сполуки доставляють у вигляді аерозольного спрею з контейнера, що перебуває під тиском, або розпилювача, що містить підходящий пропелент, наприклад, газ, такий як діоксид вуглецю, або небулайзера.

[0702] Системне введення також можна проводити за допомогою трансмукозального або трансдермального способу. При трансмукозальному або трансдермальному введенні в складі застосовують речовини, здатні проникати через відповідний бар'єр. Такі проникаючі речовини, як правило, відомі в даній області техніки та включають, наприклад, для трансмукозального введення, детергенти, солі жовчних кислот і похідні фусидової кислоти. Трансмукозальне введення можна здійснювати шляхом застосування назальних спреїв або супозиторіїв. Для



трансдермального введення активні сполуки одержують у вигляді мазей, бальзамів, гелів або кремів, як правило, відомих у даній області техніки.

[0703] Активні сполуки можна одержувати із застосуванням фармацевтично прийнятних носіїв, які захищають сполуку від швидкого виведення з організму, таких як сполуки з контрольованим вивільненням, включаючи імплантати та мікроінкапсульовані системи доставки. Можна застосовувати біорозкладені, біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, складні поліортоєфіри та полімолочна кислота. Способи одержання таких сполук зрозумілі фахівцям у даній області техніки. Матеріали також можуть бути отримані з комерційних джерел, таких як Alza Corporation і Nova Pharmaceuticals, Inc. Як фармацевтично прийнятні носії також можна застосовувати ліпосомальні суспензії (включаючи ліпосоми, спрямовані на інфіковані клітини з моноклональними антитілами до вірусних антигенів). Вони можуть бути отримані у відповідності зі способами, відомими фахівцям у даній області техніки, наприклад, описаними у патенті США № 4522811.

[0704] Особливо вигідно одержувати композиції для перорального або парентерального введення в стандартній лікарській формі, що забезпечує легкість введення й однорідність дозування. Стандартна лікарська форма, яка застосовується в даній заявці, відноситься до фізично дискретних форм, які підходять для одиничного дозування суб'єкту, що проходить лікування; кожна з форм містить заздалегідь визначену кількість активної сполуки, що розрахована для забезпечення цільового терапевтичного ефекту, у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація стандартних лікарських форм згідно з даним винаходом обумовлена та безпосередньо залежить від унікальних характеристик активної сполуки та конкретного терапевтичного ефекту, що досягається.

[0705] При терапевтичному застосуванні дозування фармацевтичних композицій, які застосовуються відповідно до даного винаходу, варіюються залежно від агента, віку, маси тіла та клінічного стану пацієнта, що проходить лікування, досвіду та висновку лікаря або практикуючого лікаря, що проводить терапію, і інших факторів, що впливають на вибране дозування. Як правило, доза повинна бути достатньою для забезпечення вповільнення та переважно регресії росту пухлин, а також переважно забезпечення повної регресії ракового захворювання. Дозування можуть варіюватися від приблизно 0,01 мг/кг на добу до приблизно 5000 мг/кг на добу. У переважних аспектах дозування можуть варіюватися від приблизно 1 мг/кг на добу до приблизно 1000 мг/кг на добу. В одному з аспектів доза перебуває в діапазоні від приблизно 0,1 мг/добу до приблизно 50 г/добу; від приблизно 0,1 мг/добу до приблизно 25 г/добу; від приблизно 0,1 мг/добу до приблизно 10 г/добу; від приблизно 0,1 мг до приблизно 3 г/добу; або від приблизно 0,1 мг до приблизно 1 г/добу, у вигляді одиничної дози, роздільних доз або безперервної дози (яку можна регулювати залежно від маси тіла в кг, площі поверхні тіла в м<sup>2</sup> і віку пацієнта в роках). Ефективна кількість фармацевтичного агента являє собою кількість, що забезпечує об'єктивно обумовлене поліпшення, відмічуване лікарем або іншим кваліфікованим спостерігачем. Наприклад, регресія пухлини у пацієнта може бути виміряна на основі діаметра пухлини. Зменшення діаметра пухлини вказує на регресію. Регресія також вказує на повторне утворення пухлин після припинення лікування. Термін "ефективне дозування", який застосовується в даній заявці, відноситься до кількості активної сполуки, що забезпечує цільовий біологічний ефект у суб'єкта або в клітині.

[0706] Фармацевтичні композиції можуть бути внесені в контейнер, упакування або дозатор разом із інструкціями з введення.

[0707] Сполуки згідно з даним винаходом здатні додатково утворювати солі. Всі з зазначених форм також включені в обсяг заявленого винаходу.

[0708] Термін "фармацевтично прийнятні солі", який застосовується в даній заявці, відноситься до похідних сполук згідно з даним винаходом, у яких вихідну сполуку модифікують з одержанням кислих або основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, мінеральні або органічні кислі солі основних залишків, таких як аміни, лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти, і тому подібне. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонійні солі вихідної сполуки, отримані, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають, але не обмежуються ними, солі, отримані з неорганічних або органічних кислот, вибраних із 2-ацетоксибензойної, 2-гідроксіетансульфонової, оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, дивугільної, вугільної, лимонної, едетової, етандисульфонової, 1,2-етансульфонової, фумарової, глюкогептонової, глюконової, глутамінової, гліколевої, гліколіларсанілової, гексилрезорцинової, гідрабамінової, бромистоводневої, соляної, йодистоводневої, гідроксималеїнової, гідроксинафтоїнової, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лаурилсульфонової, малеїнової,

яблучної, мигдальної, метансульфонової, напсилової, азотної, щавлевої, памової, пантотенової, фенілоцтової, фосфорної, полігалактуринової, пропіонової, саліцилової, стеаринової, підоцтової (subacetic), бурштинової, сульфамінової, сульфанілової, сірчаної, дубильної, винної, толуолсульфонової та широко розповсюджених амінокислот, наприклад, гліцину, аланіну, фенілаланіну, аргініну та тому подібного.

[0709] Інші приклади фармацевтично прийнятних солей включають гексанову кислоту, циклопентанпропіонову кислоту, піровиноградну кислоту, малонову кислоту, 3-(4-гідроксибензоїл) бензойну кислоту, коричну кислоту, 4-хлорбензолсульфову кислоту, 2-нафталінсульфову кислоту, 4-толуолсульфову кислоту, камфорсульфову кислоту, 4-метилбіцикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбонову кислоту, 3-фенілпропіонову кислоту, триметилоцтову кислоту, трет-бутилоцтову кислоту, муконову кислоту та тому подібне. Даний винахід також охоплює солі, отримані у випадку заміни кислотного протона у вихідній сполуці на іон металу, наприклад, іон лужного металу, іон лужно-земельного металу або іон алюмінію; або його координування з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін і тому подібне. Варто розуміти, що відношення сполуки у вигляді солі до катіона або аніона солі може становити 1:1 або будь-яке відношення, відмінне від 1:1, наприклад, 3:1, 2:1, 1:2 або 1:3.

[0710] Варто розуміти, що всі посилання на фармацевтично прийнятні солі включають аддитивні форми з розчинником (сольвати) і кристалічні форми (поліморфи) зазначеної солі, визначені в даній заявці.

[0711] Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути отримані у вигляді складних ефірів, наприклад, фармацевтично прийнятних складних ефірів. Наприклад, функціональна карбоксильна група в сполуці може бути перетворена у відповідний складний ефір, наприклад, складний метиловий, етиловий або інший ефір. Крім того, гідроксильна група в сполуці може бути перетворена у відповідний складний ефір, наприклад, ацетат, пропіонат або інший складний ефір.

[0712] Сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі вводять перорально, назально, трансдермально, легенево, інгаляційно, трансбуккально, сублінгвально, інтраперитонеально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ректально, внутрішньоплеврально, інтратекально та парентерально. В одному з варіантів реалізації сполуку вводять перорально. Фахівцю в даній області зрозумілі переваги конкретних способів введення.

[0713] Режим дозування застосовуваних сполук вибирають відповідно до різних факторів, що включають тип, вид, вік, масу тіла, стать та медичний стан пацієнта; тяжкість стану, що піддається лікуванню; спосіб введення; функцію нирок і печінки пацієнта; і конкретну застосовувану сполуку або її сіль. Кваліфікований лікар або ветеринар може легко визначити та прописати ефективну кількість лікарського засобу, необхідного для запобігання, протидії або ripинення прогресування стану.

[0714] Способи одержання та введення представлених сполук згідно з даним винаходом можна знайти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одному з варіантів реалізації сполуки, описані в даній заявці, і їх фармацевтично прийнятні солі застосовують у фармацевтичних препаратах у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Підходящі фармацевтично прийнятні носії включають інертні тверді наповнювачі або розріджувачі та стерильні водні або органічні розчини. Сполуки можуть міститися в зазначених фармацевтичних композиціях у кількостях, достатніх для забезпечення цільового дозування, що перебуває в діапазоні, описаному в даній заявці.

[0715] Якщо не зазначено інше, всі процентні значення та відношення, які застосовуються в даній заявці, є масовими. Інші ознаки та переваги даного винаходу зрозумілі з різних прикладів. У наведених прикладах представлені різні компоненти та методики, які підходять для застосування при практичній реалізації даного винаходу. Приклади не обмежують заявлений винахід. На основі даного опису фахівець у даній області техніки може визначати та застосовувати інші компоненти та методики, які підходять для застосування при практичній реалізації даного винаходу.

[0716] Для простоти в схемах синтезу, описаних у даній заявці, сполуки можуть бути представлені у вигляді однієї конкретної конфігурації. Такі конкретні конфігурації не слід витлумачувати як обмежуючий винахід яким-небудь ізомером, таутомером, регіоізомером або стереоізомером, а також не виключають суміші ізомерів, таутомерів, регіоізомерів або стереоізомерів; проте, варто розуміти, що зазначений ізомер, таутомер, регіоізомер або стереоізомер може мати більш високу активність ніж інший ізомер, таутомер, регіоізомер або стереоізомер.

[0717] Після одержання сполуки, розроблені, вибрані й/або оптимізовані за допомогою вищеописаних способів, можуть бути охарактеризовані із застосуванням різних досліджень, відомих фахівцям у даній області техніки, для визначення наявності в сполук біологічної активності. Наприклад, молекули можуть бути охарактеризовані за допомогою звичайних способів, включаючи, але не обмежуючись ними, способи, описані нижче, для визначення наявності в них передбачуваної активності, активності зв'язування і/або специфічності зв'язування.

[0718] Крім того, для прискорення аналізу із застосуванням зазначених досліджень можна застосовувати високопродуктивний скринінг. У результаті стає можливим швидкий скринінг молекул, описаних у даній заявці, для визначення їхньої активності із застосуванням способів, відомих у даній області техніки. Загальні методики проведення високопродуктивного скринінгу описані, наприклад, в Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; і патенті США № 5763263. У високопродуктивних дослідженнях можна застосовувати один або більше різних способів дослідження, включаючи, але не обмежуючись ними, способи, описані нижче.

[0719] Всі публікації та патентні документи, наведені в даній заявці, включені в дану заявку за допомогою посилання, як яби кожна зазначена публікація або документ була спеціально й індивідуально включена в дану заявку за допомогою посилання. Передбачається, що цитування публікацій і патентних документів не слід розглядати як допущення про те, що яка-небудь із зазначених публікацій або документів являє собою попередній рівень техніки, це ж не можна допускати й відносно змісту та дати подачі зазначених публікацій і документів. Даний винахід описаний за допомогою надрукованого опису, фахівцям у даній області техніки зрозуміло, що даний винахід може бути реалізований в різних варіантах реалізації, і що вищенаведений опис і нижчеподані приклади представлені як ілюстрації та не обмежують нижченаведену формулу винаходу.

#### Приклади

Приклад 1. Синтез сполук згідно з даним винаходом

Загальні експериментальні визначення

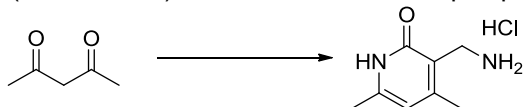
ЯМР

[0720] Якщо не зазначено інше, спектри  $^1\text{H}$ -ЯМР одержували із застосуванням  $\text{CDCl}_3$  і записували при 400 або 500 МГц із застосуванням магнітного (500 МГц) приладу Varian або Oxford Instruments. Мультиплетність позначали наступним чином: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, quint = квінтет, sext = секстет, m = мультиплет, dd = дублет дублетів, dt = дублет триплетів; шир. означає уширений сигнал.

PXMC і BEXP

[0721] Мас-спектрометрія: система Waters Acquity для надвисокоєфективної PX. BEXP: продукти аналізували за допомогою Shimadzu SPD-20A з колонкою  $150 \times 4,5\text{мм}$  YMC ODS-M80 або колонкою  $150 \times 4,6\text{мм}$  YMC-Pack Pro C18 при 1,0 мл/хв. Рухома фаза являла собою  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}=3:2$  (з вмістом 0,3 % SDS і 0,05 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Продукти очищали за допомогою BEXP/MC ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$  з вмістом 0,1 % гідроксиду амонію) із застосуванням системи Waters AutoPurification System з мас-спектрометричним детектором 3100.

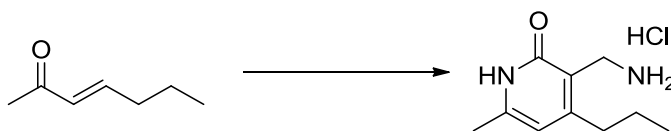
HCl сіль 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону



[0722] До розчину 2-ціаноацетаміду (8,40 г, 100 ммоль) і ацетилацетону (10,0 г, 100 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,00 г, 28,9 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 22 годин. Потім осаджену тверду речовину фільтрували із застосуванням лійки Бюхнера, промивали крижаною  $\text{H}_2\text{O}$  і сушили під вакуумом з одержанням 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (13,5 г, вихід 91 %).

[0723] До розчину 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (10,0 г, 67,5 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1,50 л) і конц. HCl (30 мл) додавали 10 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (19 г) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Газ  $\text{N}_2$  заміняли на газ  $\text{H}_2$  і суміш перемішували протягом 26 годин при КТ в атмосфері водню. Газ  $\text{H}_2$  заміняли на газ  $\text{N}_2$ . Суміш фільтрували через целіт, промивали  $\text{MeOH}$  і концентрували. Залишок розтирали з EtOH, збирали із застосуванням лійки Бюхнера та сушили під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (11,5 г, 90 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 11,86 (ушир, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

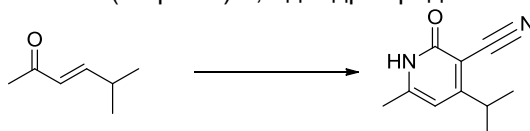
HCl сіль 3-(амінометил)-6-метил-4-пропіл-1,2-дигідропіридин-2-ону



[0724] До розчину t-BuOK (20,0 г, 179 ммоль) і ціаноацетаміду (16,5 г, 196 ммоль) у ДМСО (300 мл) при перемішуванні додавали (3Е)-3-гептен-2-он (20,0 г, 178 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 30 хвилин, а потім до реакційної суміші додавали ще t-BuOK (60,0 г, 712 ммоль). Реакційну суміш розміщували в атмосферу кисню та перемішували протягом 16 год. Потім реакційну суміш продували аргонном і охолоджували до 0 °С. Суміш розбавляли водн. розчином НСІ й отриманий осад збирали. Тверду речовину промивали водою та сушили з одержанням 6-метил-2-оксо-4-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (15,0 г, 47 %).

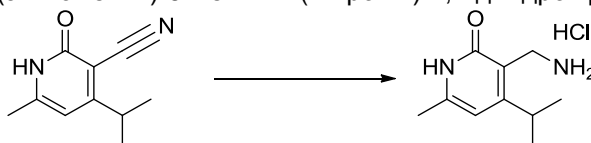
До розчину 6-метил-2-оксо-4-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (15,0 г, 85,1 ммоль) у метанолі (600 мл) і концентрованої НСІ (15 мл) при перемішуванні додавали Pd(OH)<sub>2</sub> (15,0 г). Суміш перемішували протягом 48 годин в атмосфері Н<sub>2</sub>. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. До залишку додавали етанол, отриманий осад збирали та сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (13,0 г, 60 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 11,86 (ушир s., 1H), 6,00 (s, 1H), 3,78 (q, J = 5,5 Гц, 2H), 3,61 (ушир, s, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (sxt, J = 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

6-Метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил



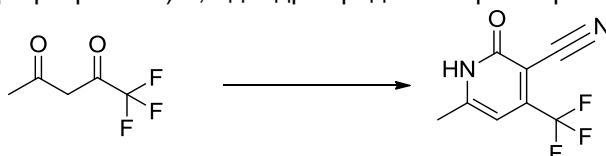
[0725] До розчину 2-ціаноацетаміду (35,1 г, 417 ммоль) і t-BuOK (42,5 г, 379 ммоль) у ДМСО (631 мл) додавали 5-метил-3-гексен-2-он (50,0 г, 379 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Суміш перемішували при 23 °С протягом 30 хв, а потім додавали ще t-BuOK (127 г, 1137 ммоль). Газ N<sub>2</sub> заміняли на газ O<sub>2</sub> і суміш перемішували протягом 45 год. при 23 °С в атмосфері кисню. Суміш охолоджували до 0 °С, розбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) і 5 н. розчином НСІ (227 мл, повільно додавали). Суміш перемішували протягом 15 хв при 0 °С і тверду речовину збирали із застосуванням лійки Бюхнера. Тверду речовину промивали H<sub>2</sub>O (1500 мл) і сушили гарячим повітрям (55 °С, 16 год) з одержанням 6-метил-2-оксо-4-(пропан-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини (26,6 г, 40 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 6,14 (s, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Гц, 6H); РХ-МС: m/z 177,1 [M+H]<sup>+</sup>, 198,9 [M+Na]<sup>+</sup>.

НСІ сіль 3-(амінометил)-6-метил-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-2-ону



[0726] До розчину 6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (5,00 г, 28,4 ммоль) в MeOH (400 мл) і конц. НСІ (8,8 мл) додавали 10 % Pd(OH)<sub>2</sub> (5,17 г, 3,68 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Газ N<sub>2</sub> заміняли на газ H<sub>2</sub> і суміш перемішували протягом 24 год. при 23 °С в атмосфері водню. Газ H<sub>2</sub> заміняли на газ N<sub>2</sub> і суміш фільтрували через целіт, промивали MeOH і фільтрат концентрували. Залишок розтирали з EtOH-ТБМЕ, тверду речовину збирали із застосуванням лійки Бюхнера та сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (6,15 г, 100 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 11,9 (ушир-s, 1H), 8,03 (ушир-s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

6-Метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил



[0727] До розчину 2-ціаноацетаміду (14,0 г, 166 ммоль) і трифторацетилацетону (20,0 мл, 166 ммоль) в H<sub>2</sub>O (332 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,60 г, 47,9 ммоль). Суміш перемішували при 23 °С протягом 15 год. Осаджену тверду речовину збирали із застосуванням лійки Бюхнера, промивали крижаною H<sub>2</sub>O і сушили гарячим повітрям (60 °С, 16 год.) з одержанням зазначеної в

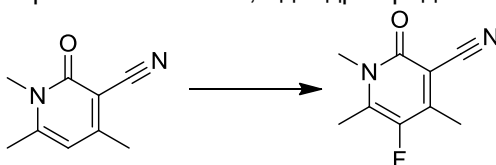
заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (17,6 г, 52 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 2,38 (s, 3H), 6,66 (s, 1H).

Сіль HCl: гідрохлорид 3-(амінометил)-6-метил-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-2-ону



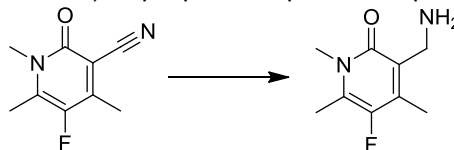
- 5 [0728] До розчину 6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (400 мг, 1,98 ммоль) в MeOH (19,8 мл) і конц. HCl (436 мкл) додавали 10 % Pd(OH)<sub>2</sub> (361 мг, 0,257 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Газ N<sub>2</sub> заміняли на газ H<sub>2</sub> і суміш перемішували протягом 18 год. при 23 °C в атмосфері водню. Газ H<sub>2</sub> заміняли на газ N<sub>2</sub>. Суміш фільтрували через целіт, промивали MeOH і фільтрат концентрували. Залишок розтирали з MeOH-Et<sub>2</sub>O, збирали із застосуванням
- 10 лійки Бюхнера та сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (433 мг, 100 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 2,31 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 6,43 (s, 1H).

5-Фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрил



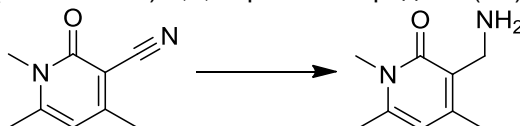
- 15 [0729] Зазначену в заголовку сполуку одержували (0,430 г, 38 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 5-фтор-4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу, і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (50-100 % сумішами EtOAc-гептан).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц):  $\delta$  ppm 3,56 (s, 3H), 2,43 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,41 (d, J=8,4 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 181,1.

20 3-(Амінометил)-5-фтор-1,4,6-триметилпіридин-2(1H)-он



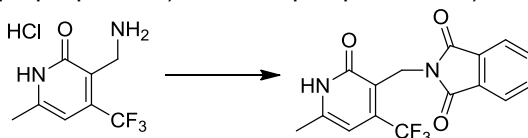
- [0730] Зазначену в заголовку сполуку одержували (0,440 г, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-(амінометил)-5-фтор-4-ізопропіл-6-метилпіридин-2(1H)-ону.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,36 (d, J = 3,2 Гц, 3H), 2,23 (d, J = 2,1 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 185,1.

25 3-(Амінометил)-1,4,6-триметилпіридин-2(1H)-он



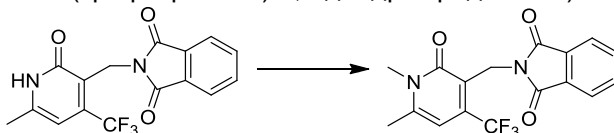
- [0731] Зазначену в заголовку сполуку одержували (200 мг, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-(амінометил)-5-фтор-4-ізопропіл-6-метилпіридин-2(1H)-ону.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц):  $\delta$  ppm 5,90 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 167,1.

2-((6-Метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон



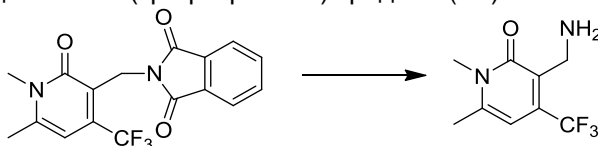
- 35 [0732] Розчин фталевого ангідриду (0,140 г, 0,948 ммоль), триетиламіну (0,264 мл, 1,90 ммоль) і гідрохлориду 3-(амінометил)-6-метил-4-(трифторметил)піридин-2(1H)-ону (0,230 г, 0,948 ммоль) в оцтовій кислоті (2,71 мл, 47,4 моль) гріли за допомогою мікрохвильового випромінювання при 100 °C протягом 1 год. Дані РХ-МС показали одиничний пік, що відповідає
- 40 цільовому продукту. Реакційну суміш занурювали у воду й осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою та сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (265 мг, вихід 83 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 7,83 (s, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 337,2.

## 2-((1,6-Диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон



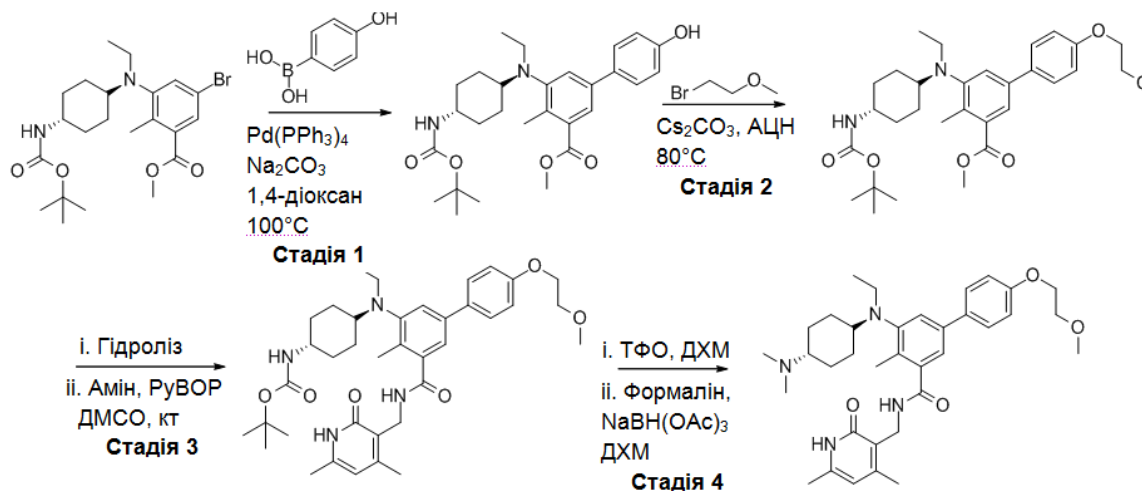
[0733] Карбонат цезію (257 мг, 0,788 ммоль) додавали до суспензії 2-((6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (265 мг, 0,788 ммоль) у ДМСО (2,34 мл) при 23 °С. Реакційна суміш відразу офарблювалася в жовтий колір. Після перемішування протягом 16 год. при 23 °С додавали метилйодид (49,3 мкл, 0,788 ммоль), і жовтий колір переходив у світло-жовтий. Після перемішування протягом 1 год. РХ-Дані МС свідчили про завершення реакції. Реакційну суміш занурювали в крижану воду та фільтрували, промивали ефіром і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (250 мг, вихід 91 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,79 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 351,2.

## 3-(Амінометил)-1,6-диметил-4-(трифторметил)піридин-2(1H)-он



[0734] Гідрат гідразину (106 мкл, 2,14 ммоль) додавали до суспензії 2-((1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (250 мг, 0,714 ммоль) в етанолі (4,2 мл) і реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 2 год. РХ-Дані МС свідчили про завершення реакції, суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, фільтрували для видалення осадженої твердої речовини. Потім фільтрат концентрували та переганяли у вигляді азеотропа з ДМФА з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (178 мг, 113 %). Неочищену сполуку застосовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 221,1.

Сполука 1:



[0735] Стадія 1: синтез метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-гідрокси-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату

[0736] До розчину метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (10 г, 21,3 ммоль, див., наприклад, WO2012142504 (Attorney Docket No. 41478-507001WO)) і (4-гідроксифеніл)боронової кислоти (3,5 г, 25,3 ммоль) у суміші диксану (225 мл) і води (75 мл) при перемішуванні додавали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,01 г, 75,5 ммоль) і розчин продували аргonom протягом 30 хв. Потім додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,4 г, 2,07 ммоль) і аргон знову продували протягом додаткових 15 хв. Реакційну масу гріли при 100 °С протягом 4 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою та суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію. У результаті видалення розчинника при зниженому тиску з наступним очищенням за допомогою колоночної хроматографії одержували зазначену в заголовку сполуку (8,9 г, вихід 87 %).

[0737] Стадія 2: синтез метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату

[0738] До розчину метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-гідрокси-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату (0,6 г, 1,24 ммоль) і 1-бром-2-метоксіетану (0,519 г, 3,73 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,485 г, 1,49 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год. Потім до реакційної суміші додавали воду й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,6 г, вихід 76,5 %).

[0739] Стадія 3: синтез трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл(етил)аміно)циклогексил)карбамату

[0740] Водний розчин  $\text{NaOH}$  (0,066 г, 1,66 ммоль в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) додавали до розчину 5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату (0,6 г, 1,11 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) і перемішували при 60 °C протягом 1 год. Після завершення реакції етанол видаляли при зниженому тиску та залишок підкисляли із застосуванням лимонної кислоти для регулювання значення pH до 4. Екстрагування проводили із застосуванням 10 % суміші метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили та концентрували з одержанням відповідної кислоти (0,5 г, вихід 85,6 %).

[0741] Потім вищеописану кислоту (0,5 г, 0,95 ммоль) розчиняли в  $\text{DMCO}$  (5 мл) і до реакційної суміші додавали 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-он (0,288 г, 1,90 ммоль) і триетиламін (0,096 г, 0,950 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв перед додаванням  $\text{PyBop}$  (0,741 г, 1,42 ммоль) і перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну масу опускали в лід і проводили екстрагування із застосуванням 10 % розчину  $\text{MeOH}$ /ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, що потім очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,45 г, вихід 71,8 %).

[0742] Стадія 4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-(етил)-аміно)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду

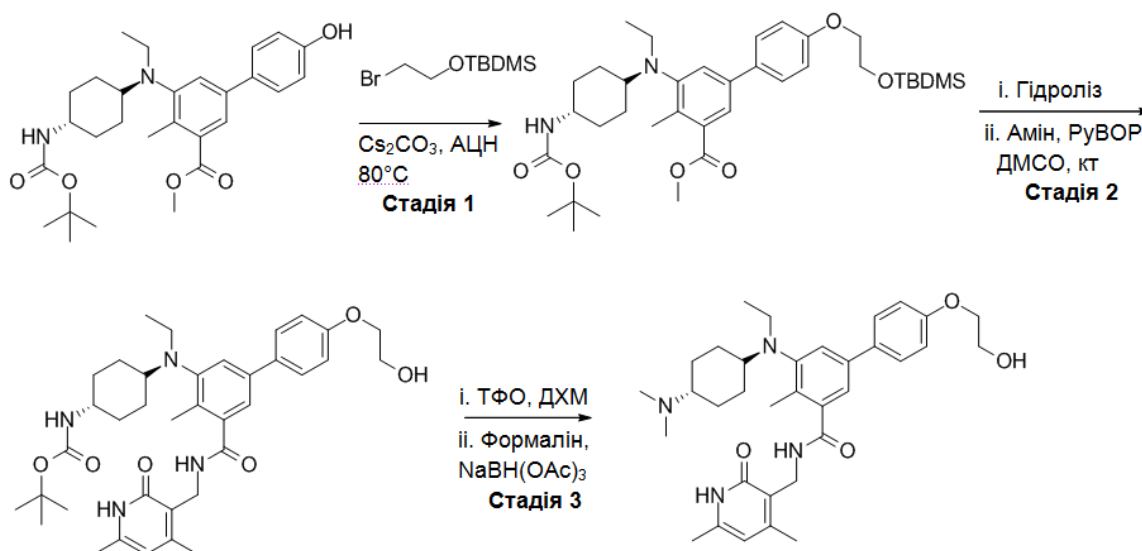
[0743] До розчину трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату (0,45 г, 0,681 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0 °C при перемішуванні додавали ТФО (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрували досуха. Потім залишок підлюговували  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водн.) до pH 8 і водний шар екстрагували 20 % розчином метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням сполуки зі знятим Вос-захистом (0,3 г, вихід 78,7 %).

[0744] До розчину сполуки зі знятим Вос-захистом (0,3 г, 0,535 ммоль) у дихлорметані (3 мл) при 0 °C при перемішуванні додавали розчин формальдегіду (35-41 % водн.) (0,056 г, 1,87 ммоль) і суміш перемішували протягом 20 хв. Потім додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,28 г, 1,33 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 год. при 0 °C. Після завершення реакції додавали воду та суміш екстрагували 20 % розчином метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,1 г, вихід 31,7 %).

[0745] РХМС: 589,75 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,47 (ушир, 1H), 9,48 (ушир, 1H), 8,21 (ушир, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,40 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (d, 2H, J=8,8 Гц), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Гц), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Гц).

Сполука 3:

[0746] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-гідроксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду



[0747] Стадія 1: синтез метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату

[0748] До розчину метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-4'-гідрокси-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату (0,8 г, 1,65 ммоль) і (2-брометокси) (трет-бутил)диметилсилану (1,97 г, 8,29 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,61 г, 4,97 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 12 год. Потім реакційну масу розбавляли водою та суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,7 г, вихід 70 %).

[0749] Стадія 2: синтез трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4'-(2-гідроксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату

[0750] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 3 способу одержання сполуки 2, із застосуванням метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату (0,7 г, 1,09 ммоль) і 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-ону (0,291 г, 1,91 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,45 г, вихід 61,8 %).

[0751] Стадія 3: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-гідроксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду

[0752] До розчину трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4'-(2-гідроксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату (0,45 г, 0,59 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали ТФО (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрували досуха. Потім залишок підлугувували  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водн.) до pH 8 і водний шар екстрагували 20 % розчином метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням сполуки зі знятим Вос-захистом (0,3 г, вихід 76,9 %).

[0753] До розчину сполуки зі знятим Вос-захистом (0,3 г, 0,45 ммоль) у дихлорметані (3 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали розчин формальдегіду (35-41 % водн.) (0,05 г, 1,59 ммоль) і суміш перемішували протягом 20 хв. Потім додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,24 г, 1,13 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 2 год. при 0 °С. Після завершення реакції додавали воду та суміш екстрагували 20 % розчином метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,1 г, вихід 32,1 %).

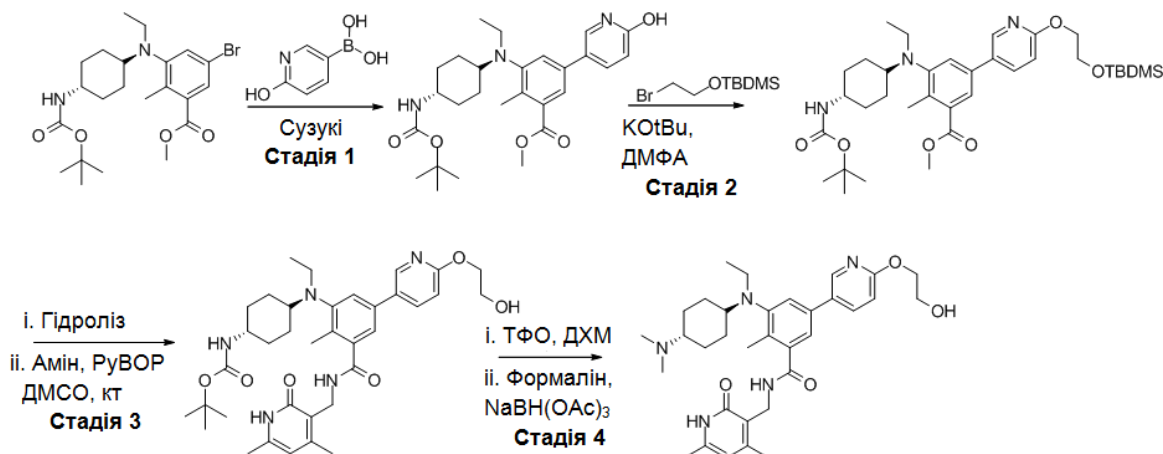
[0754] РХМС: 575,55 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,50 (ушир, 1H), 9,52 (ушир, 1H), 8,23 (ушир, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8,4 Гц), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (d, 2H, J=8,4 Гц), 5,87 (s, 1H), 4,30-4,29 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 3H), 2,93 (m, 1H),



2,69 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Гц).

Сполука 4

[0755] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-гідроксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилбензаміду



[0756] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-гідроксіпіридин-3-іл)-2-метилбензоату

[0757] До розчину метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (2 г, 4,27 ммоль) і (6-гідроксіпіридин-3-іл)боронової кислоти (1,06 г, 7,69 ммоль) у суміші діоксан/вода (16:4 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,63 г, 15,38 ммоль) і розчин продували аргonom протягом 15 хв. Потім додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,25 г, 0,21 ммоль) і аргон продували знову протягом 10 хв. Реакційну масу гріли при 100 °C протягом 3 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою та суміш екстрагували 10 % розчином  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ . Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , розчинник видаляли при зниженому тиску й отриманий неочищений матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,9 г, вихід 43,6 %).

[0758] Стадія 2: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етокси)піридин-3-іл)-2-метилбензоату

[0759] До розчину метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-гідроксіпіридин-3-іл)-2-метилбензоату (0,9 г, 1,86 ммоль) і (2-брометокси) (трет-бутил)диметилсилану (1,33 г, 5,59 ммоль) у ДМФА (10 мл) при перемішуванні додавали трет-бутоксид калію (0,25 г, 2,23 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Потім додавали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,7 г, вихід 63,6 %).

[0760] Стадія 3: синтез трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату

[0761] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 3 способу одержання сполуки 2, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етокси)піридин-3-іл)-2-метилбензоату (0,7 г, 1,09 ммоль) і 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-ону (0,24 г, 1,59 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,4 г, вихід 56,2 %).

[0762] Стадія 4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-гідроксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилбензаміду

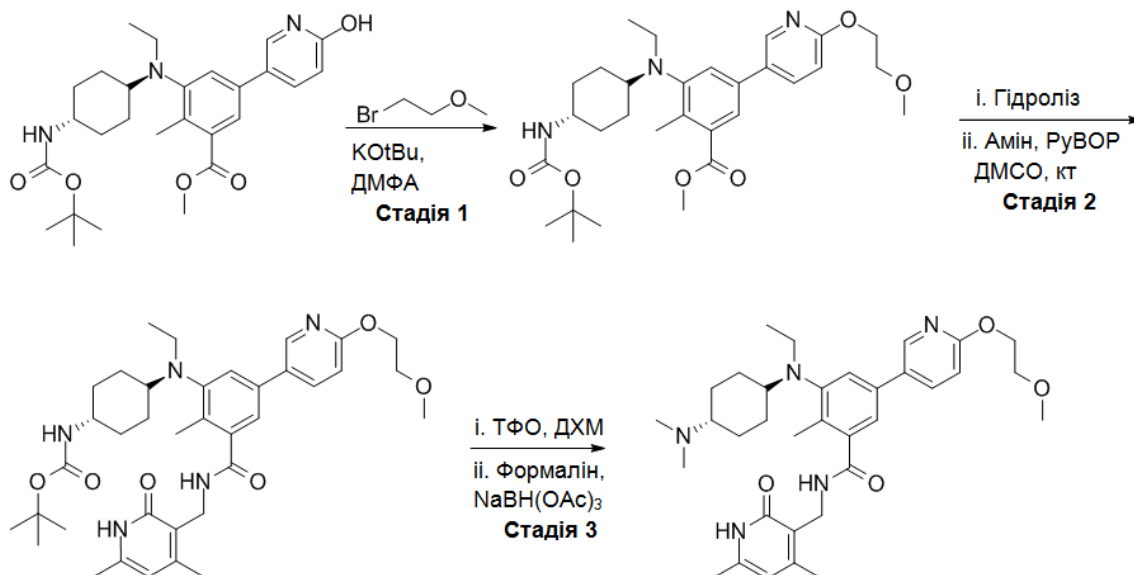
[0763] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 3 способу одержання сполуки 3, із застосуванням трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-(2-гідроксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату (0,4 г, 0,62 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,11 г, вихід 42,0 %).

[0764] РХМС: 576,60 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,46 (ушир, 1H), 9,51 (ушир, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=8,8 Гц), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=9,6 Гц), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=5,2 Гц), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,21 (s, 3H+3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Гц).

5

Сполука 5:

[0765] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилбензаміду



10

[0766] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилбензоату

[0767] До розчину метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-гідроксипіридин-3-іл)-2-метилбензоату (0,3 г, 0,62 ммоль) і 1-бром-2-метоксіетану (0,259 г, 1,86 ммоль) у ДМФА (3 мл) при перемішуванні додавали KOtBu (0,083 г, 0,75 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 2 год. Потім додавали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії із застосуванням лужного оксиду алюмінію з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,3 г, вихід 89,3 %).

15

20

[0768] Стадія 2: синтез трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату

25

[0769] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 3 способу одержання сполуки 2, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилбензоату (0,3 г, 0,55 ммоль) і 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-ону (0,14 г, 0,95 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,2 г, вихід 54,7 %).

30

[0770] Стадія 3: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилбензаміду

[0771] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 3 способу одержання сполуки 3, із застосуванням трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-(2-метоксіетокси)піридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)циклогексил)карбамату одержували зазначену в заголовку сполуку (0,1 г, вихід 59,9 %).

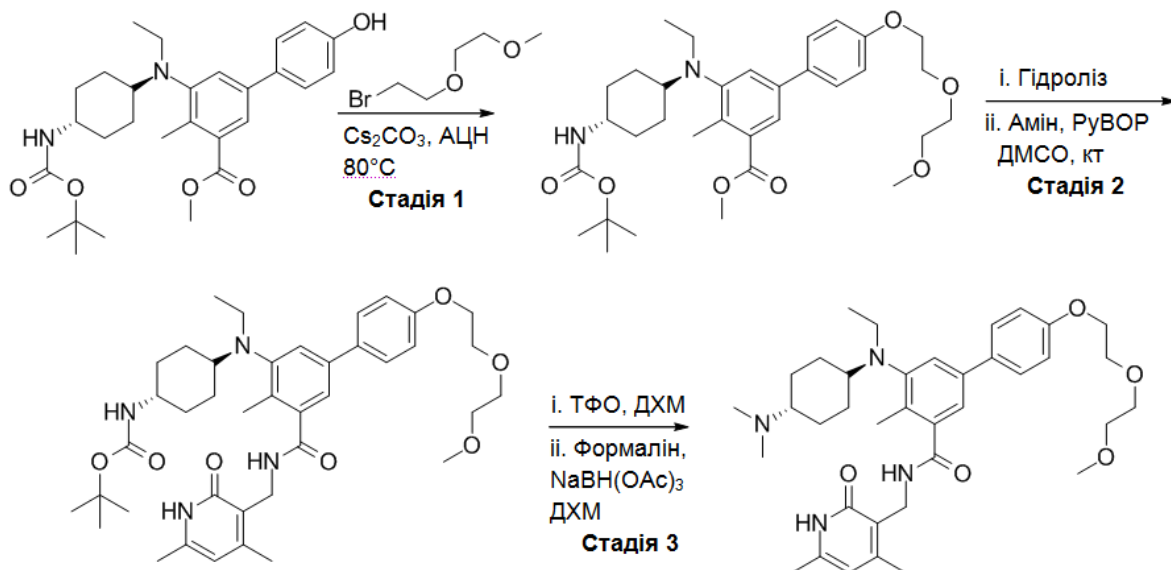
35

[0772] РХМС: 590,65 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,48 (ушир, 1H), 9,56 (ушир, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J=9,6 Гц), 7,34 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, J=9,6 Гц), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Гц), 4,16-4,14 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,21 (s, 6H+3H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Гц).

40

Сполука 6:

[0773] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-(2-метоксіетоксі)етокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду



5

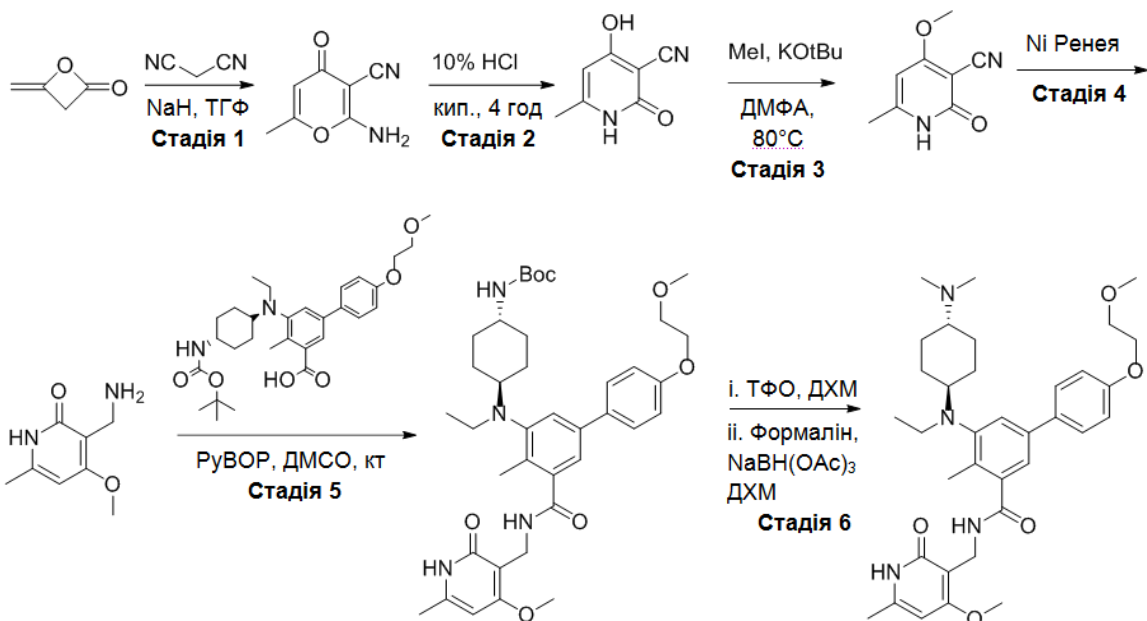
[0774] Стадія 1-3: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-4'-(2-(2-метоксіетоксі)етокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду

10 [0775] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 2-4 способу одержання сполуки 2, із застосуванням метил-5-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-4'-гідрокси-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксилату та 1-бром-2-(2-метоксіетоксі)етану.

15 [0776] РХМС: 633,65 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,46 (ушир, 1H), 8,17 (ушир, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (d, 2H, J=8,0 Гц), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Гц), 4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,59 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3,46 (t, 2H, J=4,0 Гц), 3,25 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,01 (ушир, 12H), 1,89-1,68 (m, 5H), 1,48-1,26 (m, 2H), 1,26-1,04 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,0 Гц).

Сполука 6b

20 [0777] Синтез 5-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду



[0778] Стадія 1: синтез 2-аміно-6-метил-4-оксо-4Н-піран-3-карбонітрилу

[0779] До розчину NaH (60 % 19,03 г, 476 ммоль) у ТГФ (400 мл) при перемішуванні при -10 °С по краплях додавали малонітрил (31,4 г, 476 ммоль) і суміш перемішували при тій самій температурі протягом 20 хв. Потім при -10 °С протягом 15 хв додавали 4-метиленоксетан-2-он (40 г, 476 ммоль) і реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. Потім реакційну суміш нейтралізовували розведеним розчином HCl (водн.) і концентрували досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (50 г, вихід 70 %).

[0780] Стадія 2: синтез 4-гідрокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу

[0781] Суспензію 2-аміно-6-метил-4-оксо-4Н-піран-3-карбонітрилу (50 г, 333 ммоль) в 10 % розчині HCl (600 мл) гріли при температурі зворотної конденсації протягом 4 год. Осад збирали за допомогою фільтрування та промивали водою, а потім перекристалізовували з MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (45 г, вихід 90 %).

[0782] Стадія 3: Синтез 4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу

[0783] До розчину 4-гідрокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (2 г, 13,24 ммоль) у ДМФА (10 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали KOtBu (1,48 г, 13,2 ммоль) і метилйодид (1,88 г, 13,2 ммоль). Отриману реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Потім реакційну суміш концентрували досуха. Залишок розбавляли 20 % розчином MeOH/ДХМ і фільтрували, фільтрат ретельно промивали 20 % розчином MeOH/ДХМ. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1 г, вихід 46,1 %).

[0784] Стадія 4: синтез 3-(амінометил)-4-метокси-6-метилпіридин-2(1H)-ону

[0785] До розчину 4-гідрокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу (0,3 г, 1,82 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали каталітичну кількість нікелю Ренея та розчин аміаку (1 мл). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі при підвищеному тиску водню (балон) протягом 3 год. Після завершення реакції реакційну масу фільтрували через целіт і промивали метанолом, фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,3 г, 97,7 %).

[0786] Стадія 5: синтез трет-бутил-((транс)-4-(етил(5-(((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)циклогексил)карбамату

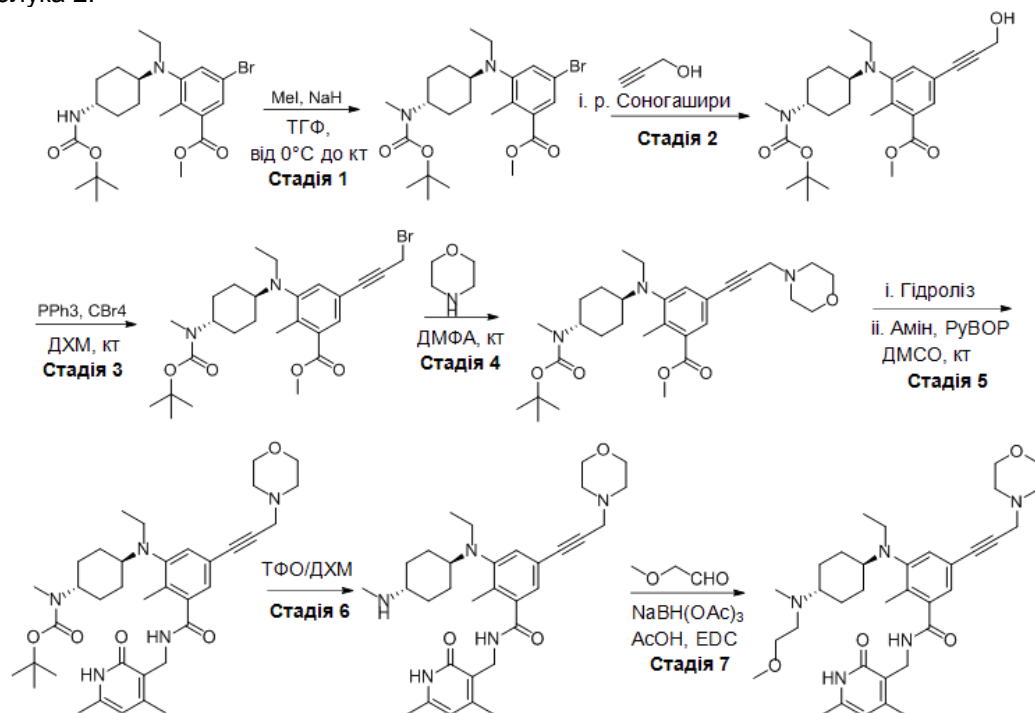
[0787] Відповідно до протоколу, описаному для частини 2 стадії 3 способу одержання сполуки 2, із застосуванням 3-(амінометил)-4-метокси-6-метилпіридин-2(1H)-ону (0,3 г, 0,88 ммоль) і 3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)аміно)-5-(2-метоксіетокси)-2-метилбензойної кислоти (0,3 г, 1,77 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,07 г, вихід 16,1 %).

[0788] Стадія 6: синтез 5-(((транс)-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-N-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксаміду

[0789] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 4 способу одержання сполуки 2, із застосуванням трет-бутил-((транс)-4-(етил(5-(((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4'-(2-метоксіетокси)-4-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)циклогексил)карбамату (0,07 г, 0,14 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,02 г, вихід 24 %).

[0790] РХМС: 605,5 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,43 (ушир, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,97 (t, 1H, J = 2,0 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8 Гц), 7,30 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (d, 2H, J = 8,0 Гц), 6,09 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J = 4,0 Гц), 4,12 (t, 2H, 4,0 Гц), 3,80 (s, 3H), 3,67 (t, 2H, J = 4,0 Гц), 3,32 (s, 3H), 3,09 (q, 2H, J = 6,8 Гц), 2,19 (t, 12H, J = 8,0 Гц), 1,81 (t, 4H, J = 12,8 Гц), 1,38 (q, 2H, J = 12,0 Гц), 1,17 (q, 2H, J = 12,0 Гц), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Гц). Сигнали <sup>1</sup>H збігалися з піком розчинника.

## Сполука 2:



[001] Стадія 1: Синтез метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)-(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату

[002] До розчину метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (3 г, 6,41 ммоль, див., наприклад, WO2012142504) у ТГФ (30 мл) при перемішуванні при 0 °С додавали NaH (0,184 г, 7,69 ммоль) і суміш перемішували при тій самій температурі протягом 20 хв. Потім при 0 °С додавали метилйодид (9,10 г, 64,10 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили крижаною водою та суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили, концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, яку застосовували без додаткового очищення (3 г, вихід 97,4 %).

[003] Стадія 2: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-метилбензоату

[004] До розчину метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (2 г, 4,14 ммоль) у сухому толуолі при перемішуванні додавали CuI (0,015 г, 0,079 ммоль), PPh<sub>3</sub> (0,043 г, 0,165 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,058 г, 0,082 ммоль) і N,N-діізопропіламін (1,08 г, 10,78 ммоль) і реакційну суміш продували аргонном протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали проп-2-ін-1-ол (0,46 г, 8,29 ммоль) і реакційну суміш гріли при 80 °С у герметичному стані протягом 5 год. Потім реакцію гасили водою та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1,2 г, вихід 63,2 %).

[005] Стадія 3: синтез метил-5-(3-бромпроп-1-ін-1-іл)-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату:

[006] До розчину метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-2-метилбензоату (1,2 г, 2,62 ммоль) у ДХМ (15 мл) при перемішуванні при 0 °С додавали PPh<sub>3</sub> (1,37 г, 5,22 ммоль) і CBr<sub>4</sub> (1,7 г, 5,10 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили крижаною водою та суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили та концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,5 г, вихід 38,5 %).

[007] Стадія 4: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензоату

[008] До розчину метил-5-(3-бромпроп-1-ін-1-іл)-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (1 екв.) у ДМФА при перемішуванні додавали морфолін (5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі. Потім реакцію гасили крижаною водою та суміш екстрагували

дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільової неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення (вихід 98,7 %).

[009] Стадія 5: синтез трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)феніл)(етил)аміно)циклогексил)(метил)карбамату

[010] NaOH (1,5 екв.) додавали до розчину метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензоату (1 екв.) в EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1) і суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Після завершення реакції етанол видаляли при зниженому тиску та суміш підкисляли розведеним розчином HCl до pH 6 і рН доводили до 4 із застосуванням лимонної кислоти. Екстрагування проводили із застосуванням 10 % суміші метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари концентрували досуха з одержанням відповідної кислоти.

[011] Потім вищеописану кислоту (1 екв.) розчиняли в ДМСО та до реакційної суміші додавали 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-он (2 екв.) і триетиламін (1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв перед додаванням до реакційної суміші PyBor (1,5 екв.) і перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну масу опускали в лід і проводили екстрагування із застосуванням 10 % розчину MeOH/ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який потім очищали за допомогою промивання водою, а потім ацетонітрилом з одержанням цільової зазначеної в заголовку сполуки (вихід 69,4 %).

[012] Стадія 6: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-(метиламіно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл) бензаміду

[013] До розчину трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)феніл)(етил)аміно)циклогексил)(метил)карбамату (1 екв.) у ДХМ при 0 °C при перемішуванні додавали ТФО (3 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрували досуха. Потім залишок підлугували Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) до pH 8 і водний шар екстрагували 20 % розчином метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 99 %), яку застосовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

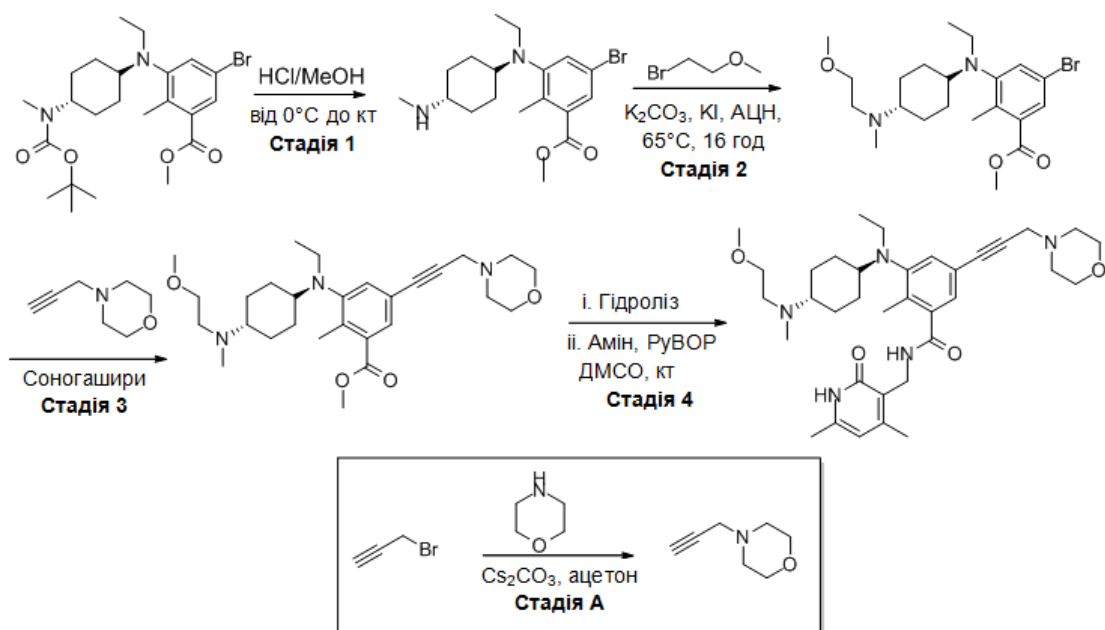
[014] Стадія 7: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензаміду

[015] До розчину N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-(метиламіно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензаміду (1 екв.) у дихлоретані при 0 °C при перемішуванні додавали 2-метоксіацетальдегід (10 екв.) і оцтову кислоту (6 екв.) і суміш перемішували протягом 20 хв. Потім додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3 екв.) і суміш перемішували протягом 2 год. при 0 °C. Після завершення реакції додавали воду та суміш екстрагували 20 % розчином метанолу в ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою преп. ВЕРХ із одержанням цільової молекули (0,1 г, вихід 33,6 %).

[016] РХМС: 606,65 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,50 (ушир, 1H), 9,22 (ушир, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26-4,25 (m, 4H), 3,66-3,59 (m, 4H), 3,48-3,36 (m, 3H), 3,29-3,17 (m, 7H), 3,04-3,01 (m, 3H), 2,69-2,68 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,4 Гц).

Альтернативна схема синтезу сполуки 2:





[017] Стадія А: синтез 4-(проп-2-ін-1-іл)морфолін:

[018] До розчину пропаргілброміду (50 г, 420 ммоль) в ацетоні (300 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136,5 г, 420 ммоль). Потім по краплях додавали морфолін (36,60 г, 420 ммоль) в ацетоні (200 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім реакційну масу фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (50 г, неочищеної). Виділену сполуку застосовували безпосередньо на наступній стадії сполучення без додаткового очищення.

[019] Стадія 1: синтез метил-5-бром-3-(етил((транс)-4-(метиламіно)циклогексил) аміно)-2-метилбензоату:

[020] До розчину метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил) аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (30 г, 62,24 ммоль) у метанолі (100 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали метанольний розчин HCl (500 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш концентрували досуха. Залишок підлгоували Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) до рН 8 і водний шар екстрагували 10 % розчином метанолу в ДХМ (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (25 г, неочищеної). Виділену сполуку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[021] Стадія 2: синтез метил-5-бром-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил) аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензоату:

[022] До розчину неочищеного метил-5-бром-3-(етил((транс)-4-(метиламіно)циклогексил)аміно)-2-метилбензоату (25 г, 65,44 ммоль) при перемішуванні додавали 1-бром-2-метоксіетан (18,19 г, 130,8 ммоль) в ацетонітрилі (250 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,06 г, 130,8 ммоль) і KI (6,51 г, 39,21 ммоль). Отриману реакційну масу перемішували при 65 °С протягом 16 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) і екстрагували ДХМ (500 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (20 г, вихід 69,3 %).

[023] <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J = 6,8 Гц).

[024] Стадія 3: синтез метил-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензоату:

[025] Розчин метил-5-бром-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензоату (30 г, 68,02 ммоль), 4-(проп-2-ін-1-іл)морфоліну (25,51 г, 204 ммоль) і триетиламіну (20,61 г, 204 ммоль) у ДМФА (300 мл) продували аргонном протягом 20 хв. Потім додавали CuI (3,87 г, 20,36 ммоль) і Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,85 г, 6,79 ммоль) і аргон продували протягом додаткових 20 хв. Реакційну суміш гріли при 105 °С протягом 4 год., а потім

охолоджували до кімнатної температури. Реакцію гасили водою (100 мл) і водну фазу екстрагували 10 % розчином MeOH/ДХМ (400 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (21 г, вихід 63,7 %).

[026] <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 4H), 1,36-1,20 (m, 4H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Гц), сигнали 3H збігалися з піком розчинника.

[027] Стадія 4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензаміду:

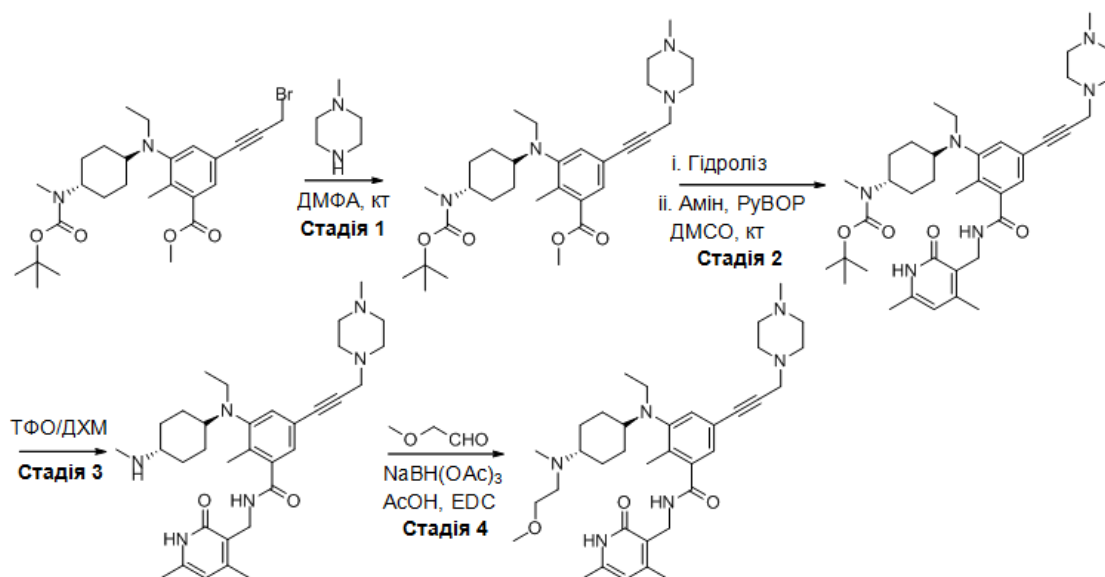
[028] Водний розчин NaOH (2,59 г, 64,91 ммоль в 10 мл H<sub>2</sub>O) додавали до розчину метил-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)бензоату (21 г, 43,29 ммоль) в EtOH (100 мл) і суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Після завершення реакції етанол видаляли при зниженому тиску та залишок підкисляли із застосуванням розведеного розчину HCl і значення pH доводили до 4 із застосуванням лимонної кислоти. Проводили екстрагування із застосуванням 10 % розчину MeOH/ДХМ (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували досуха з одержанням відповідної кислоти (15,5 г, вихід 76 %).

[029] До розчину вищеописаної кислоти (15,5 г, 32,90 ммоль) у ДМСО (50 мл) додавали 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-он (10 г, 65,80 ммоль) і триетиламін (23 мл, 164,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв перед додаванням до реакційної суміші PyBop (25,66 г, 49,34 ммоль) при 0 °C і перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну масу занурювали в крижану воду (100 мл) і проводили екстрагування із застосуванням 10 % розчину MeOH/ДХМ (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії із застосуванням лужного оксиду алюмінію з елюванням розчином MeOH:ДХМ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки (11 г, вихід 55,3 %).

[030] РХМС: 606,50 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 5,6 Гц), 3,32 (s, 3H), 3,07 (q, 2H, J = 7,2 Гц), 2,64-2,63 (m, 7H), 2,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89-1,86 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 7,2 Гц).

Сполука 7

[031] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензаміду



40

[032] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензоату



[033] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 4 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-5-(3-бромпроп-1-ін-1-іл)-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату і N-метилпіперидину (5 екв.) одержували зазначену в заголовку сполуку (вихід 99 %).

[034] Стадія 2: синтез трет-бутил-((транс)-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)феніл)(етил)аміно)циклогексил)(метил)карбамату

[035] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 5 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензоату і 3-(амінометил)-4,6-диметилпіридин-2(1H)-ону (2 екв.) одержували зазначену в заголовку сполуку (вихід 73,4 %).

[036] Стадія 3: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-(метиламіно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензаміду

[037] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 6 способу одержання сполуки 8, із застосуванням трет-бутил-((транс)-4-(((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)феніл)(етил)аміно)циклогексил)(метил)карбамату одержували зазначену в заголовку сполуку (вихід 89,7 %).

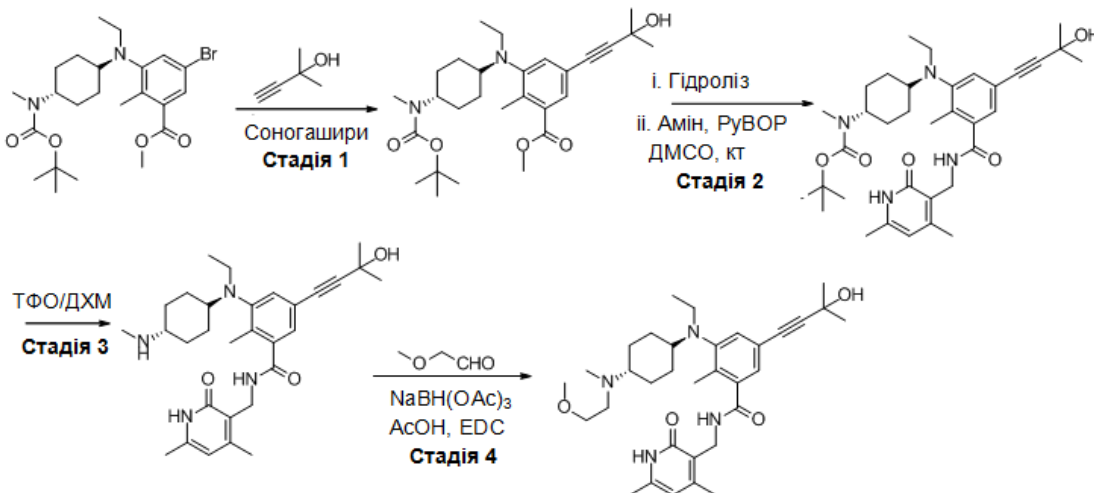
[038] Стадія 4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензаміду

[039] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 7 способу одержання сполуки 8, із застосуванням N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-(метиламіно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензаміду одержували зазначену в заголовку сполуку (0,07 г, вихід 18,1 %).

[040] РХМС: 619,65 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,50 (ушир, 1H), 9,28 (ушир, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3,66 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,17-3,02 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,69-2,68 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,4 Гц).

Сполука 8

[041] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил ((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-2-метилбензаміду



[042] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-2-метилбензоату

[043] До розчину метил-5-бром-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (1 г, 2,07 ммоль) у ДМФА (10 мл) при перемішуванні додавали CuI (0,118 г, 0,62 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,239 г, 0,21 ммоль), триетиламін (0,84 мл, 6,2 ммоль) і реакційну суміш продували аргоном протягом 15 хв. Додавали 2-метилбут-3-ін-2-ол (0,523 г, 6,22 ммоль) і реакційну суміш гріли при 100 °C у герметичній пробірці протягом 6 год. Потім реакцію гасили водою та суміш екстрагували етилацетатом.

Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищену сполуку очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,8 г, вихід 80 %).

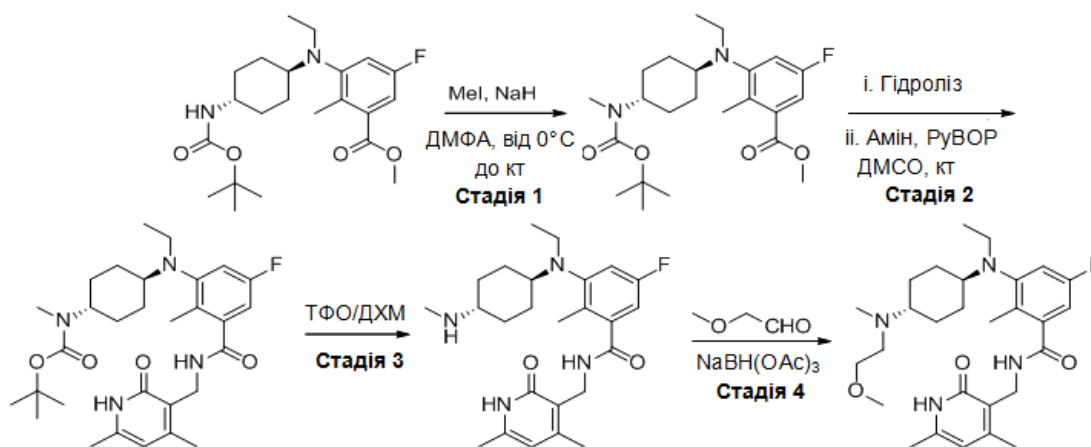
[044] Стадії 2-4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-2-метилбензаміду

[045] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 5-7 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-2-метилбензоату (0,8 г, 1,64 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,11 г, вихід 17,5 %).

[046] РХМС: 565,90 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,45 (ушир, 1H), 9,14 (ушир, 1H), 8,17 (t, 1H,  $J=4,4$  Гц), 7,11 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,25 (d, 2H,  $J=5,2$  Гц), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,45-3,22 (m, 6H), 3,03-3,01 (m, 3H), 2,68-2,67 (m, 4H), 2,19 (s, 3H+3H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 0,77 (t, 3H,  $J=6,8$  Гц). Сигнали  $^1\text{H}$  збігалися з піком розчинника.

Сполука 9

[047] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду



[048] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензоату

[049] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 1 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензоату (1 г, 2,45 ммоль, див., наприклад, попередню спільну заявку на патент США № 61/714145, подану 15 жовтня 2012 (Attorney Docket No. 41478-514P02US)), у ДМФА як розчинник (10 мл) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,95 г, вихід 95 %).

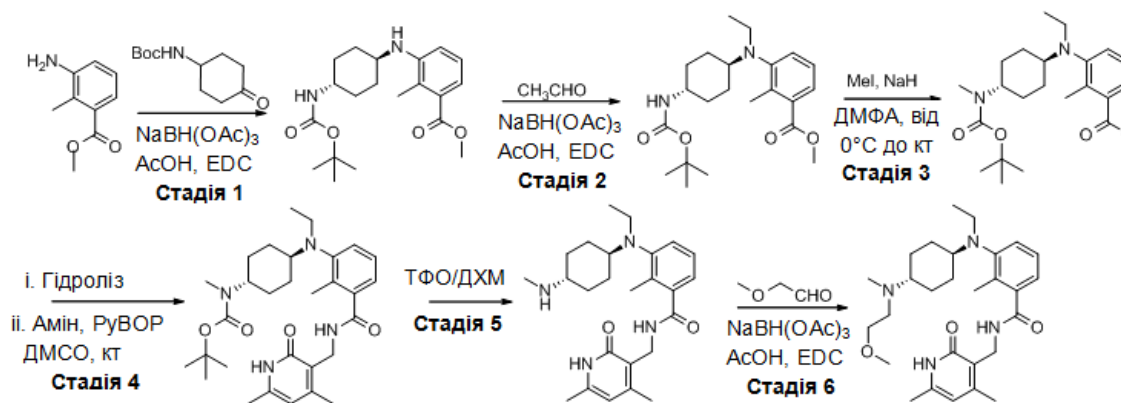
[050] Стадії 2-4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду

[051] Відповідно до протоколів, описаних для стадій 5-7 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензоату (0,95 г, 2,25 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,05 г, вихід 4,6 %).

[052] РХМС: 501,40 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,47 (ушир, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,02 (d, 1H,  $J=10,8$  Гц), 6,76 (d, 1H,  $J=6,8$  Гц), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H,  $J=5,2$  Гц), 3,62 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 3H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,69-2,68 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 4H), 0,79 (t, 3H,  $J=6,8$  Гц).

Сполука 10:

[053] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензаміду



[054] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)аміно)-2-метилбензоату

[055] До розчину метил-3-аміно-2-метилбензоату (4,1 г, 24,82 ммоль) і трет-бутил-(4-оксоциклогексил)карбамату (6,35 г, 29,80 ммоль) у дихлоретані (40 мл) при перемішуванні додавали оцтову кислоту (8,94 г, 149 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім при 0 °С додавали триацетоксиборгідрид натрію (15,8 г, 74,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім реакцію гасили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водн.), органічну фазу відокремлювали та водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили та концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (3,1 г, вихід 34,8 %).

[056] Стадія 2: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату

[057] До розчину метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)аміно)-2-метилбензоату (2,9 г, 8,01 ммоль) і ацетальдегіду (0,53 г, 12,01 ммоль) у дихлоретані (30 мл) при перемішуванні додавали оцтову кислоту (2,88 г, 48,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім при 0 °С додавали триацетоксиборгідрид натрію (5,1 г, 24,05 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім реакцію гасили  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водн.), органічну фазу відокремлювали та водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили та концентрували при зниженому тиску і неочищений матеріал очищали за допомогою колоночної хроматографії з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2,8 г, вихід 61 %).

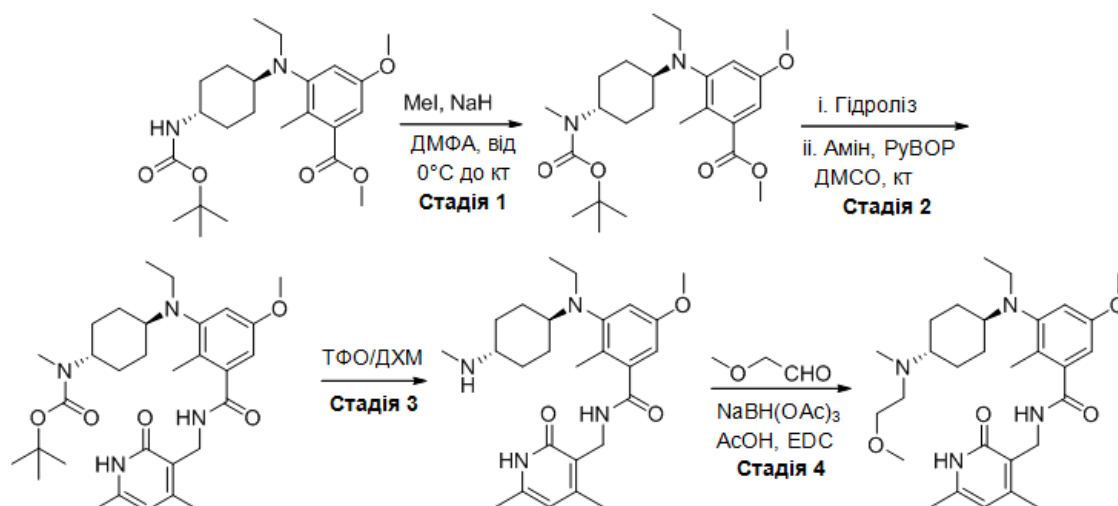
[058] Стадії 3-6: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензаміду

[059] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-4 способу одержання сполуки 11, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (1,2 г, 3,08 ммоль) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,1 г, вихід 4,3 %).

[060] РХМС: 483,40 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,45 (ушир, 1H), 9,30 (ушир, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,46-3,30 (m, 6H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,21(s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

Сполука 11:

[061] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-метокси-2-метилбензаміду



[062] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-метокси-2-метилбензоату

[063] Відповідно до протоколу, описаному для стадії 1 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-5-метокси-2-метилбензоату (див., наприклад, WO2012/142513 (Attorney Docket No. 41478-508001WO)).

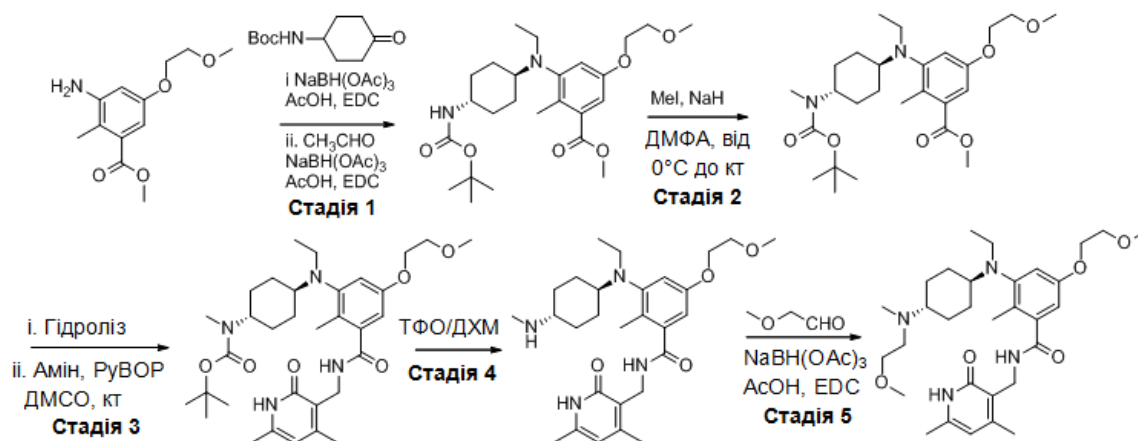
[064] Стадії 2-4: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-метокси-2-метилбензаміду

[065] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 5-7 способу одержання сполуки 8, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-метокси-2-метилбензоату.

[066] РХМС: 513,55 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,49 (ушир, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,74 (ушир, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,0 Гц), 3,72 (s, 3H), 3,62 (ушир, 2H), 3,50-2,90 (m, 9H), 2,68 (d, 3H, J=3,6 Гц), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,04-1,87 (m, 4H), 1,56-1,38 (m, 4H), 0,80 (ушир t, 3H, J=6,4 Гц).

Сполука 12:

[067] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил ((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-(2-метоксіетокси)-2-метилбензаміду



[068] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(2-метоксіетокси)-2-метилбензоату

[069] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-2 способу одержання сполуки 10, із застосуванням метил-3-аміно-5-(2-метоксіетокси)-2-метилбензоату.

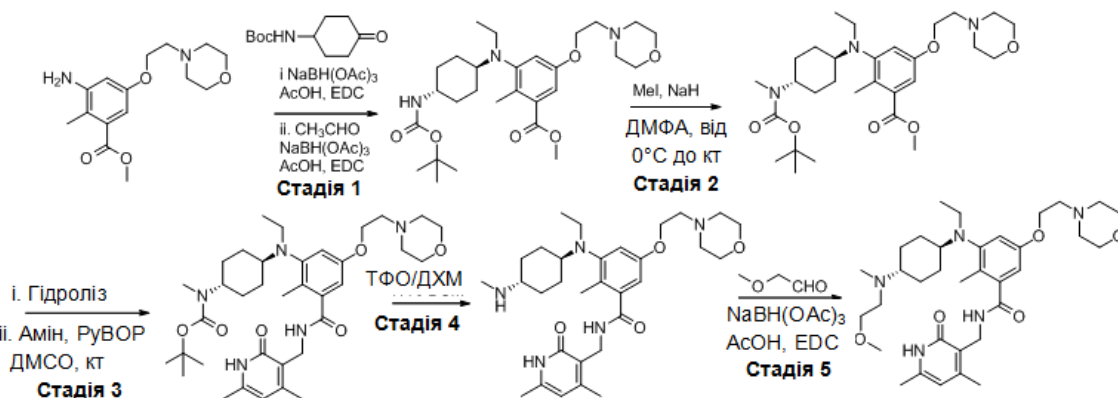
[070] Стадії 2-5: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-5-(2-метоксіетокси)-2-метилбензаміду

[071] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-4 способу одержання сполуки 11, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-5-(2-метоксіетокси)-2-метилбензоату.

[072] РХМС: 557,60 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=3,6 Гц), 4,05 (ушир, 2H), 3,63 (ушир, 4H), 3,30 (d, 3H, J=6,4 Гц), 3,25-2,93 (m, 3H), 2,68 (d, 4H, J=3,6 Гц), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,03-1,69 (m, 4H), 1,53-1,38 (m, 4H), 0,80 (ушир t, 3H, J=6,4 Гц). Сигнали 3H збігалися з піком розчинника.

Сполука 13:

[073] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил ((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(2-морфоліноетокси)бензаміду



[074] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(2-морфоліноетокси)бензоату

[075] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-2 способу одержання сполуки 10, із застосуванням метил-3-аміно-2-метил-5-(2-морфоліноетокси)бензоату.

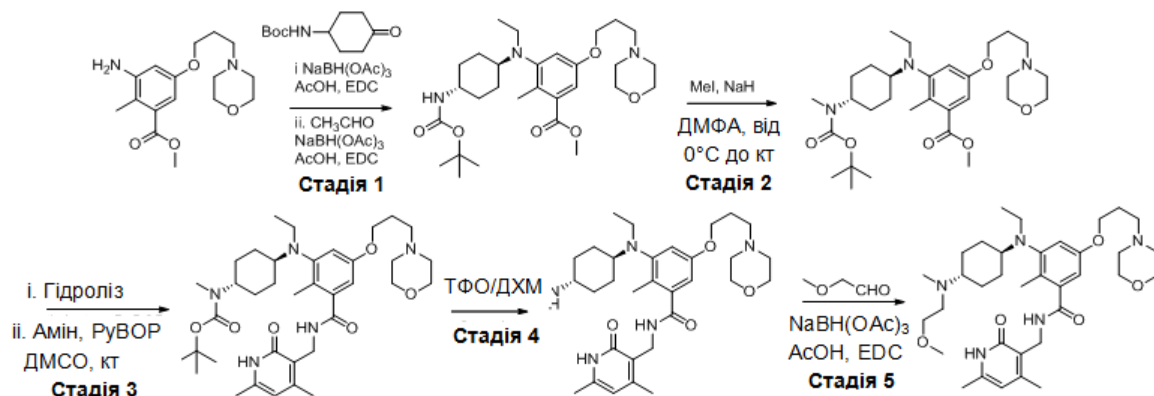
[076] Стадії 2-5: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил ((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(2-морфоліноетокси)бензаміду

[077] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-4 способу одержання сполуки 11, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно) циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(2-морфоліноетокси)бензоату.

[078] РХМС: 612,55 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,45 (ушир, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,44 (ушир, 2H), 4,27 (d, 2H, J=3,2 Гц), 4,00-3,89 (m, 6H), 3,64-3,47 (m, 6H), 3,38 (q, 2H, J=6,4 Гц), 3,42-3,23 (m, 6H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,98-2,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (ушир, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 3H), 0,81 (ушир t, 3H, J=6,4 Гц).

Сполука 14:

[079] Синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил ((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопропокси)бензаміду





[080] Стадія 1: синтез метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопропокси)бензоату

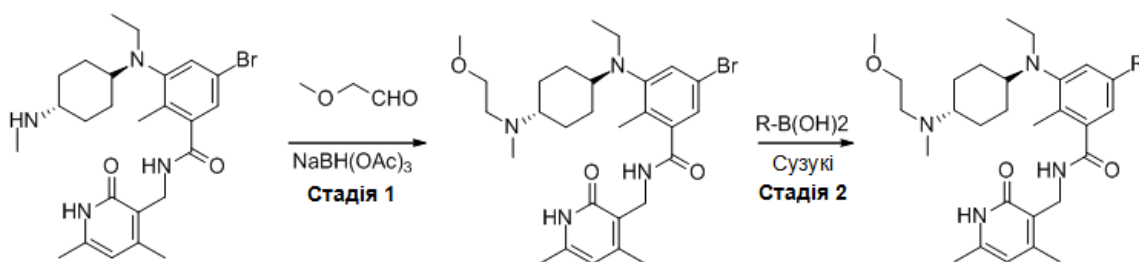
[081] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-2 способу одержання сполуки 10, із застосуванням метил-3-аміно-2-метил-5-(3-морфолінопропокси)бензоату.

5 [082] Стадії 2-5: синтез N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопропокси)бензаміду

10 [083] Відповідно до протоколу, описаному для стадій 1-4 способу одержання сполуки 11, із застосуванням метил-3-(((транс)-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(3-морфолінопропокси)бензоату.

15 [084] РХМС: 626,75 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,45 (ушир, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=3,2 Гц), 4,03 (m, 2H), 3,93 (m, 5H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, J=4,4 Гц), 3,46 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 3H), 3,05-2,91 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,41 (q, 2H, J=11,2 Гц), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,79 (t, 3H, J=6,4 Гц).

Сполуки 15-26:



20 [085] Сполуки 15-26 синтезували зі звичайного проміжного 5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензаміду у відповідності зі стандартним вищеописаним протоколом сполучення Сузукі.

25 [086] Стадія 1: синтез 5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензаміду

30 [087] Відповідно до оригінального протоколу стадії 7 способу одержання сполуки 157 5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензамід (2,5 г, 4,98 ммоль) перетворювали в цільову сполуку (1,6 г, вихід 57,8 %).

[088] Стадія 2: загальні умови сполучення Сузукі:

35 [089] До розчину 5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил((транс)-4-((2-метоксіетил)(метил)аміно)циклогексил)аміно)-2-метилбензаміду (1 екв.) і боронової кислоти/складного ефіру (1,2 екв.) у суміші діоксан/вода при перемішуванні додавали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,6 екв.) і розчин продували аргоном протягом 15 хв. Потім додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 екв.) і аргон продували знову протягом 10 хв. Об'єднану реакційну суміш гріли при 100 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою та суміш екстрагували 10 % розчином MeOH/ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, що очищали за допомогою колоночної хроматографії/преп. ВЕРХ з одержанням цільових сполук. Аналітичні дані для сполук 15-26

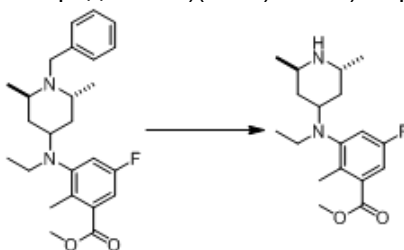
40 представлені в таблиці нижче.

№ сполуки	Вихід після 2 стадій	Дані
15	(0,12 г, 46,7 %)	РХМС: 574,45 (M+1) <sup>+</sup> ; сіль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,48 (ушир, 1H), 9,34 (ушир, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J=7,6 Гц), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, J=4,0 Гц), 3,62 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=6,8 Гц), сигнали 3H збігалися з піком розчинника.

16	(0,06 г, 28,5 %)	РХМС: 590,65 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,8 Гц), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3,89 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,21 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83-1,68 (m, 4H), 1,41-1,14 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Гц).
17	(0,06 г, 22,9 %)	РХМС: 591,50 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,13 (ушир, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4 Гц), 3,95 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 4H), 3,27-3,12 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Гц).
18	-	РХМС: 575,45 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,22 (ушир, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,31 (d, 1H, J=4,0 Гц), 3,62 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,68 (d, 3H, J=4,0 Гц), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=7,6 Гц).
19	(0,07 г, 34,3 %)	РХМС: 575,35 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,97 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 8H), 2,89 (m, 1H), 2,66-2,65 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J=6,4 Гц).
20	(0,07 г, 22,2 %)	РХМС: 591,50 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,19 (ушир, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3,96 (s, 3H), 3,63-3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,13 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,50-1,48 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Гц).
21	(0,07 г, 25,5 %)	РХМС: 561,45 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,21 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4 Гц), 3,62 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 4H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=6,8 Гц), сигнали 3H збігалися з піком розчинника.
22	-	РХМС: 561,60 (M+1) <sup>+</sup> ; сі́ль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,14 (ушир, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, J=4,4 Гц), 3,62 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,80 (ушир, 1H), 2,69 (d, 3H, J=4,4 Гц), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=7,6 Гц).
23	-	РХМС: 563,40 (M+1) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (t, 1H, J=4,4 Гц), 7,80 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Гц), 3,84 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (q, 2H, J=7,6 Гц), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,80 (d, 2H, J=12,0 Гц), 1,69 (d, 2H, J=12,0 Гц), 1,35 (q, 2H, J=12,0 Гц), 1,28-1,10 (m, 2H), 0,80 (t, 3H, J=6,8 Гц).

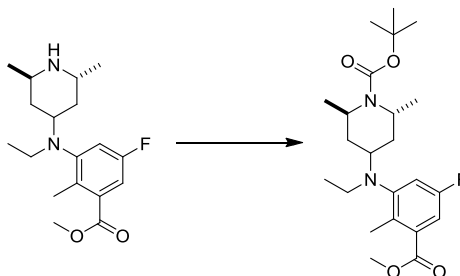
24	(0,07 г, 29,7 %)	РХМС: 662,75 (M+1) <sup>+</sup> ; сіль ТФО: ВЕРХ: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,47 (ушир, 1H), 9,38 (ушир, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3,81 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 5H), 3,34 (m, 3H), 3,22-3,12 (m, 6H), 2,74-2,73 (m, 1H), 2,69-2,68 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,89 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Гц).
25	(0,07 г, 29,7 %)	РХМС: 567,60 (M+1) <sup>+</sup> ; сіль ТФО: <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,45 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=5,2 Гц), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H+3H), 2,11 (s, 3H), 1,78-1,59 (m, 8H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 1H), 1,07 (s, 6H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Гц).
26	(0,06 г, 20,5 %)	РХМС: 658,35 (M+1) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,45 (ушир, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,0 Гц), 3,58 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,39-1,14 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Гц), сигнали 4H збігалися з піком розчинника.

Метил 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензоат



- 5 [090] Зазначену в заголовку сполуку одержували (0,940 г, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 7,27 (dt, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,98 (dt, J=9,7, 1,9 Гц, 1H), 3,90 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,05 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,85 (td, J=12,7, 4,6 Гц, 1H), 1,76 (d, J=1,8 Гц, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,23 (q, J=12,2 Гц, 1H), 1,20 (dd, J=6,8, 1,6 Гц, 3H), 1,12 (dd, J=6,0, 1,8 Гц, 3H), 0,86 (td, J=7,0, 1,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 323,3.

Трет-бутил-4-(етил(5-фтор-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат

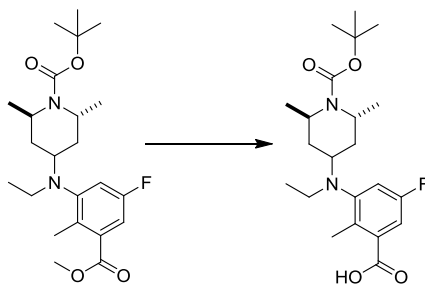


- 15 [091] Метил-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензоат (0,938 г, 2,91 ммоль), Вос<sub>2</sub>О (1,69 мл, 7,27 ммоль) і ТЕА (2,43 мл, 17,46 ммоль) при КТ розчиняли в ДХМ (18,7 мл, 291 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Дані МС свідчили про завершення реакції. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водою. Відділений водний шар ще раз екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (1-20 % сумішами ЕтОАс/гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (1,17 г, вихід 95 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,31 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,34 (m,



1H), 3,00 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,48 (q, J=6,6 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8, 3H), 0,84 (t, J=7,0, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 424,4.

3-((1-(Трет-бутоксикарбоніл)-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензойна кислота

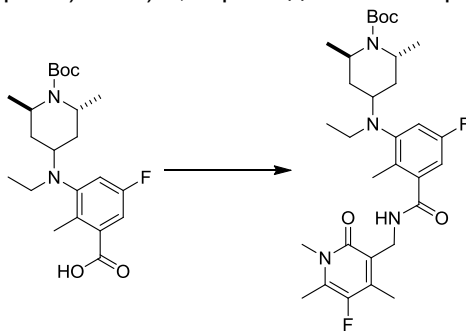


5

[092] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,18 г, вихід 96 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензойної кислоти. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 7,48 (dd, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=9,8, 2,6 Гц, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,84 (t, J=7,0, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 410,4.

10

Трет-бутил-4-(етил(5-фтор-3-(((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат

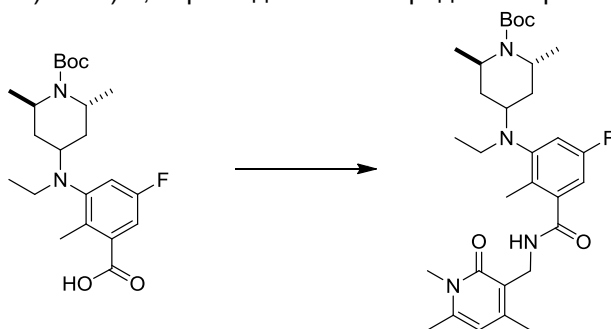


15

[093] Зазначену в заголовку сполуку одержували (76,0 мг, вихід 62 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 7,06 (ушир t, J=6,0 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=10,5, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,63 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,43 (d, J=5,5 Гц, 3H), 2,36 (d, J=3,2 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, J=2,8 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (t, J=6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 575,5.

20

Трет-бутил-4-(етил(5-фтор-2-метил-3-(((1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)феніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат

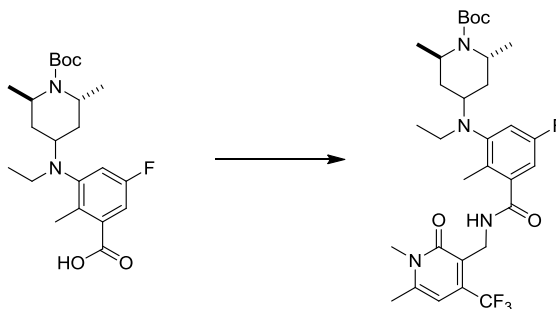


25

[094] Зазначену в заголовку сполуку одержували (56,0 мг, вихід 47 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 7,12 (s, 1H), 6,85 (d, J=9,0, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,54 (d, J=5,3 Гц, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,63 (q, J=5,7 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (ушир, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,36 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (ушир, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 557,5.

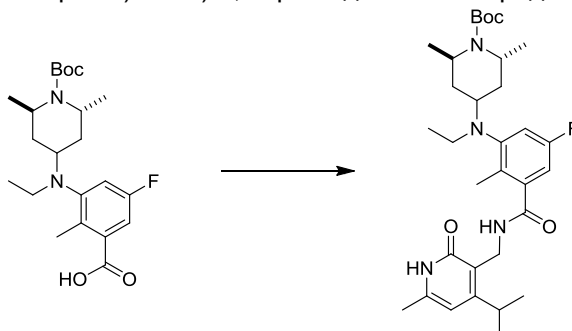
30

Трет-бутил-4-((3-(((1,6-диметил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-фтор-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



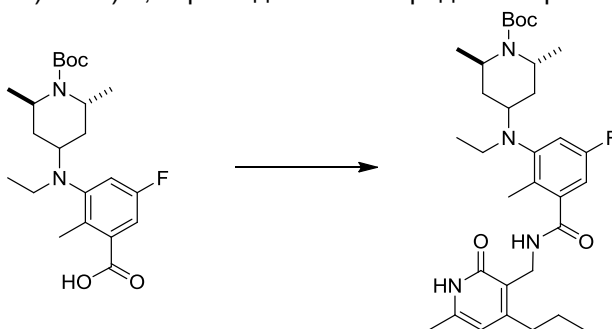
- 5 [095] Зазначену в заголовку сполуку одержували (150 мг, вихід 95 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-  
[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 7,01 (dd,  $J=10,6, 2,5$  Гц, 1H), 6,82 (dd,  $J=8,3, 2,8$  Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,56 (s, 2H),  
4,20 (m, 1H), 3,70 (q,  $J=4,6$  Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s,  
10 3H), 1,89 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1,20 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,17 (d,  
 $J=7,0$  Гц, 3H), 0,84 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  612,8.

Трет-бутил-4-(етил(5-фтор-3-(((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



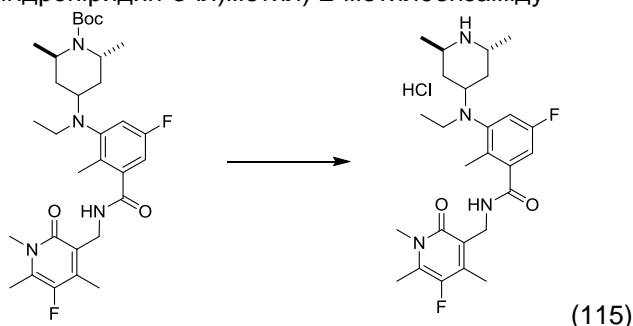
- 15 [096] Зазначену в заголовку сполуку одержували (50,0 мг, вихід 41 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-  
[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm 7,10 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,63  
(m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 1  
20 H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (d,  $J=6,71$  Гц, 3H), 1,22 (dd,  $J=6,83, 0,08$  Гц, 6H), 1,18 (d,  $J=6,87$   
Гц, 3H), 0,83 (t,  $J=7,00$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  571,5.

Трет-бутил-4-(етил(5-фтор-2-метил-3-(((6-метил-2-оксо-4-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)феніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



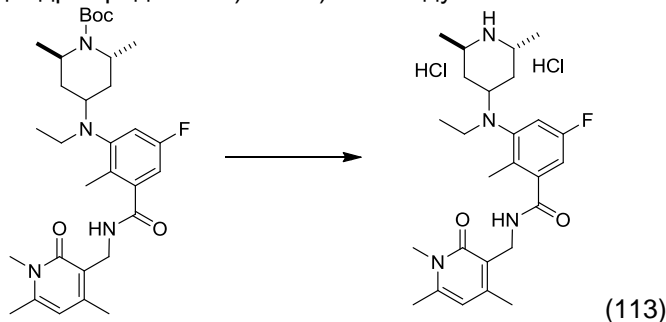
- 25 [097] Зазначену в заголовку сполуку одержували (64,0 мг, вихід 53 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-  
[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm 7,19 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,64 (m,  
1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,64  
30 (m, 3H), 1,46 (m, 10H), 1,34 (d,  $J=6,68$  Гц, 3H), 1,18 (d,  $J=6,87$  Гц, 3H), 1,02 (t,  $J=7,34$  Гц, 3H), 0,84 (t,  
 $J=7,1$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  571,5.

Гідрохлорид 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду



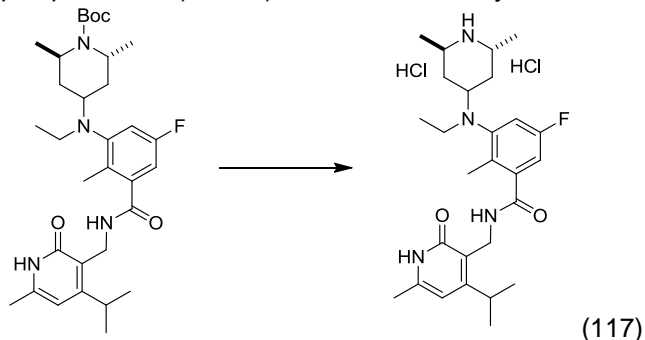
[098] Трет-бутил-4-(етил(5-фтор-3-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат (75,0 мг, 0,131 ммоль) розчиняли в дихлорметані (1 мл) і при КТ додавали 4 н. розчин HCl в 1,4-дисксані (1,63 мл, 6,53 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Потім реакційну суміш концентрували та декілька разів переганяли у вигляді азеотропа з MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (67,0 мг, вихід 100 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8,80 (ушир, 1H), 8,27 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,33 (t, J=3,9 Гц, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,32 (d, J=3,5 Гц, 3H), 2,24 (d, J=2,2 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,79 (t, J=6,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 475,3.

Дигідрохлорид 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метил-N-((1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)бензаміду



[099] Зазначену в заголовку сполуку одержували (52,0 мг, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання гідрохлориду 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8,85 (ушир, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,10 (d, J=11,1 Гц, 1H), 6,79 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,30 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,79 (t, J=6,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 457,4.

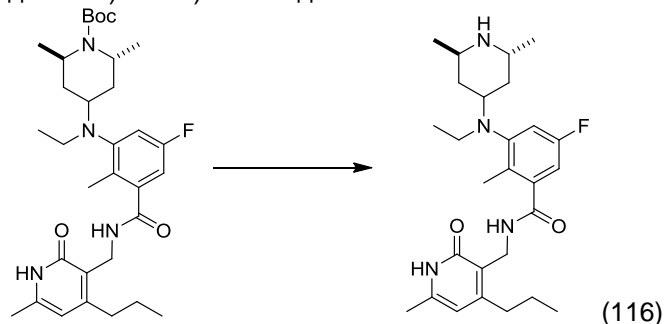
Дигідрохлорид 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду



[0100] Зазначену в заголовку сполуку одержували (40,0 мг, вихід 97 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання гідрохлориду 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8,78 (ушир m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,05 (d, J=10,6 Гц, 1H), 6,72 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,65 (ушир m, 2H), 3,27 (ушир m,

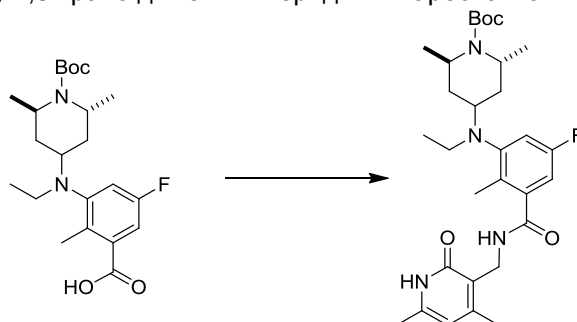
1H), 3,15 (ушир m, 2H), 2,95 (ушир m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,22 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,74 (t, J=6,67 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 471,4.

3-((2,6-Транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метил-N-((6-метил-2-оксо-4-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)бензамід



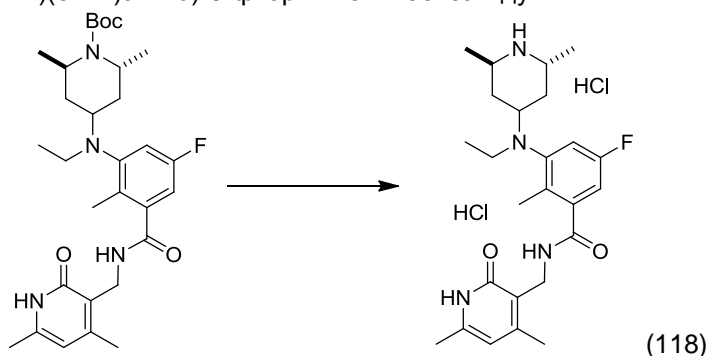
[0101] Зазначену в заголовку сполуку одержували (60,0 мг, вихід 76 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання гідрохлориду 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду й очищення за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,96 (dd, J=10,3, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,19 (d, J=7,14 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,99 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,00 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 471,4.

Трет-бутил-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоіл)-5-фтор-2-метилфеніл(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



[0102] Зазначену в заголовку сполуку одержували (526 мг, вихід 74 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду й очищення за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 7,12 (t, J=4,7 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=4,7, 2,4 Гц, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,53 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (q, J=6,7 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,18 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,84 (t, J=7,2, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 543,5.

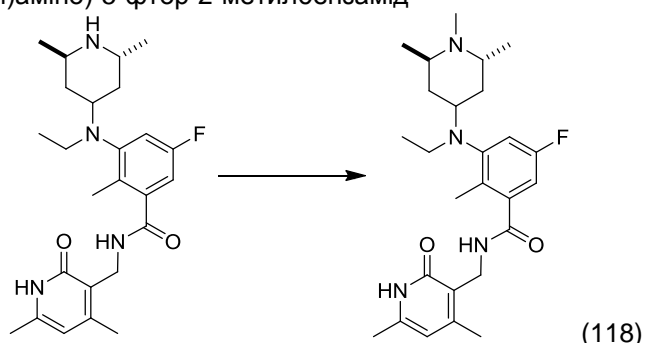
Дигідрохлорид N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду



[0103] Зазначену в заголовку сполуку одержували (500 мг, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання гідрохлориду 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-

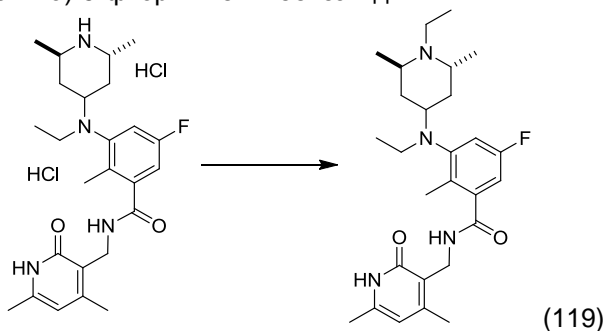
метилбензаміду. Це дигідрохлоридна форма сполуки, отриманої раніше, див. N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензамід.

5 N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-метил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)аміно)-5-фтор-2-метилбензамід

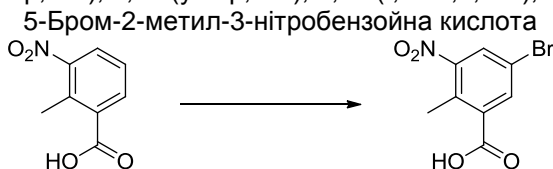


[0104] Зазначену в заголовку сполуку одержували (83,0 мг, вихід 87 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання метил-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензоату. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 7,13 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=10,4, 2,8 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,53 (d, J=6,2 Гц, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,27 (ушир, 1H), 3,08 (ушир, 1H), 3,03 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (ушир, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 3H), 1,09 (ушир, 3H), 1,00 (ушир, 3H), 0,85 (t, J=7,2, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 457,4.

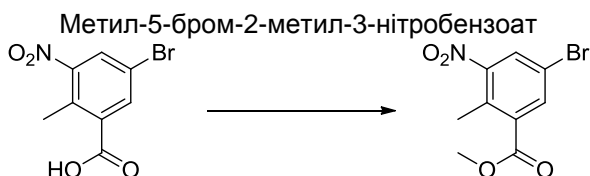
N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-етил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)аміно)-5-фтор-2-метилбензамід



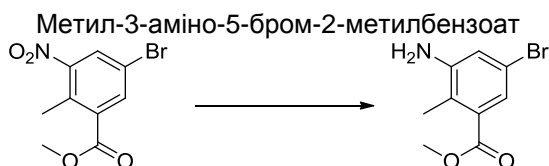
[0105] До розчину дигідрохлориду N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду (150 мг, 0,291 ммоль) в MeOH (2 мл, 49,4 ммоль) і оцтовій кислоті (0,017 мл, 0,291 ммоль) при 0 °С при перемішуванні додавали ацетальдегід (0,164 мл, 2,91 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (185 мг, 0,873 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Дані МС свідчили про завершення реакції. Реакцію гасили насиченим водн. розчином NaHCO<sub>3</sub> до рН 8-9. Відділену водн. фазу екстрагували ДХМ. Об'єднану орг. фазу концентрували з одержанням 120 мг неочищеного матеріалу. У результаті очищення за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС одержували зазначену в заголовку сполуку (103 мг, вихід 75 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,01 (dd, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (ушир, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,07 (q, J=6,5, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,45 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,14 (ушир, 6H), 1,09 (ушир, 3H), 0,86 (t, J=7,1, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 471,4.



[0106] До розчину 2-метил-3-нітробензойної кислоти (5,00 г, 27,6 ммоль) в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (4,34 г, 15,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш занурювали в крижану воду, отриману осаджену тверду речовину збирали, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (7,28 г, кількісний вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

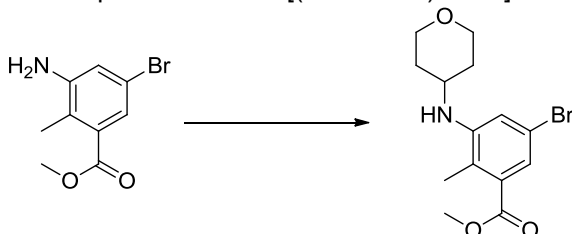


[0107] До розчину 5-бром-2-метил-3-нітробензойної кислоти (7,28 г, 28,0 ммоль) у ДМФА (100 мл) при перемішуванні додавали карбонат натрію (11,9 г, 112 ммоль) і метилйодид (15,9 г, 112 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 8 годин. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували та промивали етилацетатом. Об'єднаний фільтрат промивали водою та водну фазу повторно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. (7,74 г, кількісний вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).



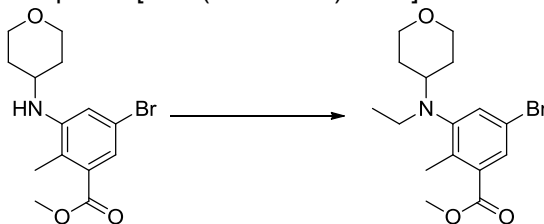
[0108] До розчину метил-5-бром-2-метил-3-нітробензоату (7,60 г, 27,7 ммоль) у водн. розчині EtOH (100 мл EtOH і 20 мл H<sub>2</sub>O) при перемішуванні додавали хлорид амонію (4,45 г, 83,1 ммоль) і залізо (4,64 г, 83,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 5 годин. Потім суміш фільтрували через целіт і шар целіту промивали етилацетатом. Об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Водний шар екстрагували етилацетатом (два рази). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої маслянистої рідини (6,67 г, 99 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (ушир, 2H), 2,31 (s, 3H).

Метил-5-бром-2-метил-3-[(оксан-4-іл)аміно]бензоат



[0109] До розчину метил-3-аміно-5-бром-2-метилбензоату (40,2 г, 165 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) і AcOH (60 мл) при перемішуванні додавали дигідро-2H-піран-4-он (17,3 г, 173 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (73,6 г, 330 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. Потім додавали насичений водн. розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш розділяли. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> й об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з етиловим ефіром й отриманий осад збирали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (39,1 г, 72 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,84-3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H).

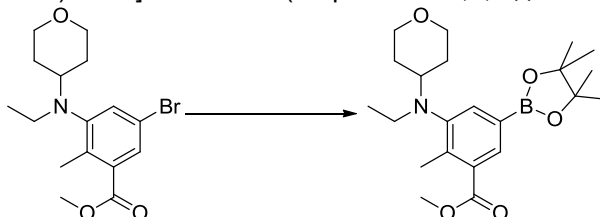
Метил-5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензоат



[0110] До розчину метил-5-бром-2-метил-3-[(оксан-4-іл)аміно]бензоату (39,1 г, 119 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 мл) і AcOH (40 мл) при перемішуванні додавали ацетальдегід (24,7 г, 476 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (79,6 г, 357 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 24 годин. Потім додавали насичений водн. розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш розділяли. Водний

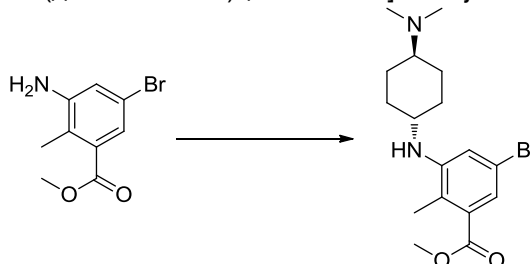
шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  й об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ ; сумішшю гептан/ $\text{EtOAc}$ =3/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді густої маслянистої рідини (44,1 г, кількісний вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,80 (m, 5H), 3,31 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 0,87 (t,  $J$ =6,8 Гц, 3H).

Метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат



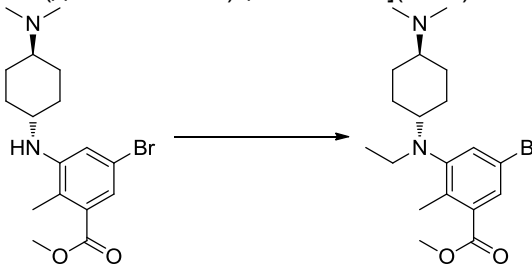
[0111] До розчину метил-5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензоату (2,93 г, 8,23 ммоль) і біс(пінаcolato)дйборону (2,72 г, 10,7 ммоль) у  $\text{DMSO}$  (40 мл) при перемішуванні додавали ацетат калію (3,07 г, 31,3 ммоль) і  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (672 мг, 0,823 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2,5 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою (два рази) та сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ ; сумішами гептан/етилацетат = 5/1-2/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої маслянистої рідини (2,92 г, вихід 88 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,90-3,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,09 (q,  $J$ =7,1 Гц, 2H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,57-1,76 (m, 4H), 1,35 ppm (s, 12H), 0,85(t,  $J$ =7,1 Гц, 3H).

Метил-5-бром-3-[(транс-4-(диметиламіно)циклогексил)аміно]-2-метилбензоат



[0112] До розчину метил-3-аміно-5-бром-2-метилбензоату (5,00 г, 20,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) і  $\text{AcOH}$  (5 мл) при перемішуванні додавали 4-(диметиламіно)циклогексан-1-он (3,76 г, 26,6 ммоль) і триацетоксиборгидрид натрію (13,0 г, 61,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4 годин. Потім додавали насичений водн. розчин  $\text{NaHCO}_3$  і суміш розділяли. Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл) і об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішшю гептан/ $\text{EtOAc}$  = 1/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої маслянистої рідини (2,10 г, 28 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,20 (d,  $J$  = 1,9 Гц, 1H), 6,81 (d,  $J$  = 1,9 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (d,  $J$  = 7,3 Гц, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  369,2, 371,2.

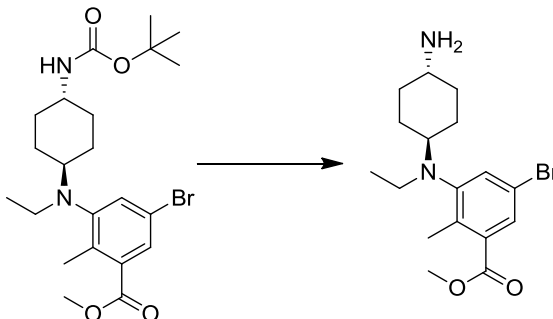
Метил-5-бром-3-[(транс-4-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно]-2-метилбензоат



[0113] До розчину метил-5-бром-3-[(транс-4-(диметиламіно)циклогексил)аміно]-2-метилбензоату (2,10 г, 5,69 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) і  $\text{AcOH}$  (2 мл) при перемішуванні додавали ацетальдегід (626 мг, 14,2 ммоль) і триацетоксиборгидрид натрію (3,62 г, 17,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3 годин, а потім додавали насичений водн. розчин  $\text{NaHCO}_3$  і суміш розділяли. Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  й об'єднаний органічний шар

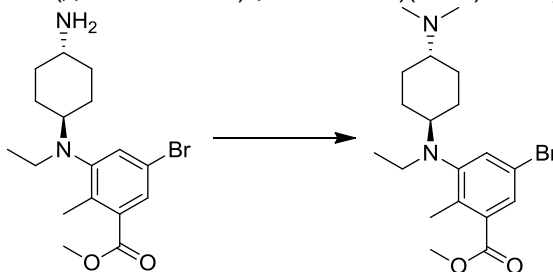
концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішшю гептан/етилацетат = 3/2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої маслянистої рідини (824 мг, 36%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,03 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,57-2,69 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,09-1,44 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 397,3, 399,3.

Метил-3-((транс-4-аміноциклогексил)(етил)аміно)-5-бром-2-метилбензоат



[0114] Метил-5-бром-3-((4-транс-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил) (етил)аміно)-2-метилбензоат (1,00 г, 2,13 ммоль) розчиняли в ДХМ (1 мл) при КТ. Потім при КТ по краплях протягом 10 хв додавали 4 М розчин НСІ в 1,4-дискані (8 мл, 32,0 ммоль). Після перемішування протягом додаткових 10 хв дані ТШХ (20 % Е/Н) свідчили про завершення реакції, пляма вихідної речовини при R<sub>f</sub>=0,55 була відсутня, і спостерігали тільки базову лінію. Потім суміш концентрували, повторно розчиняли в 10 мл ДХМ і при перемішуванні обробляли бікарбонатом натрію (0,447 г, 5,33 ммоль) протягом 15 хв (спостерігали утворення пухирців газу). Потім суміш фільтрували через целіт із застосуванням ДХМ, фільтрат концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,780 г, вихід 100 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,62 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,44(d, J=2,1 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 369,2, 371,2.

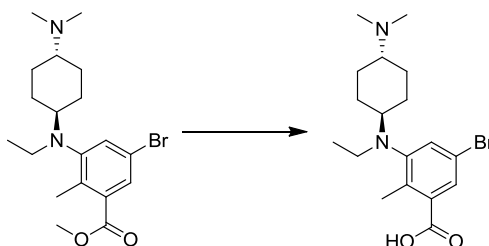
Метил-5-бром-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоат



[0115] До розчину метил-3-((транс-4-аміноциклогексил)(етил)аміно)-5-бром-2-метилбензоату (0,787 г, 2,13 ммоль) у метанолі (3 мл) і ДХМ (5 мл) при 0 °С додавали формальдегід (37 % розчин у воді, 0,793 мл, 10,7 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хв. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,81 г, 8,52 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °С, а потім при КТ протягом 30 хв. Дані МС свідчили про завершення реакції. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>, суміш екстрагували 8хДСМ до відсутності продукту при R<sub>f</sub>=0,35, визначеного за допомогою ТШХ (10 % 7 н. розчин NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ). Об'єднану орг. фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували й очищали за допомогою хроматографії (25,0 г колонка, 5 % розчин MeOH/ДХМ, а потім 10 % 7 н. розчин NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ в ізократичному режимі) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (850 мг, вихід 100 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,60 (d, J = 2,1 Гц, 1 H), 7,42 (d, J = 2,1 Гц, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,06 (q, J = 7,0 Гц, 2 H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,91 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 397,3, 399,3.

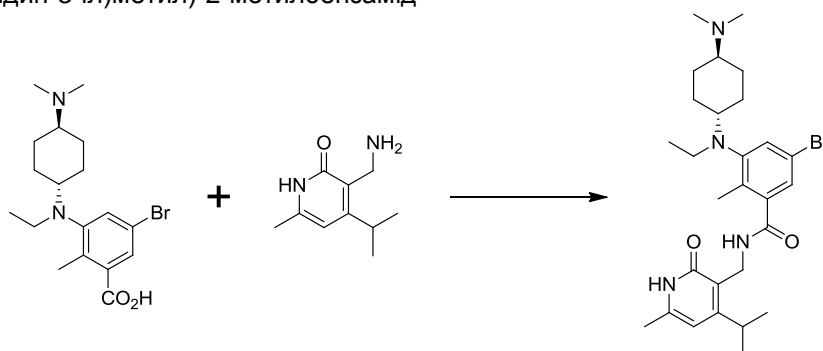
5-Бром-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензойна кислота





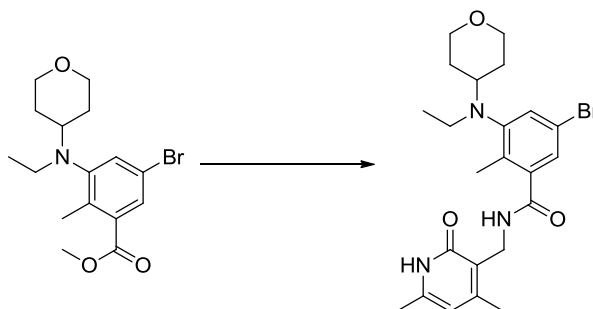
[0116] Зазначену в заголовку сполуку одержували (820 мг, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензойної кислоти. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  383,3, 385,3. Неочищену сполуку застосовували без додаткового очищення на наступній реакційній стадії.

5-Бром-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



[0117] Зазначену в заголовку сполуку одержували (110 мг, вихід 86 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,31 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,08 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,23 (d,  $J=7,0$  Гц, 6H), 0,85 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  545,4, 547,4.

5-Бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензамід

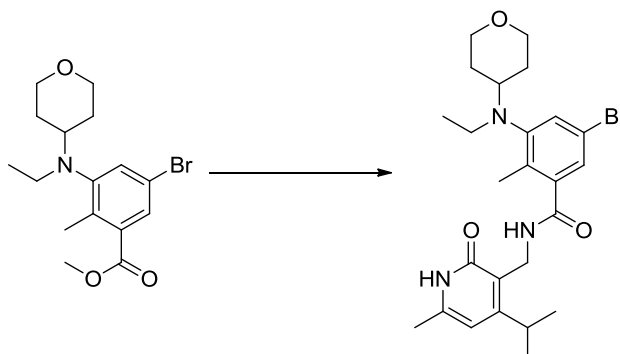


[0118] До розчину метил-5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензоату (31,0 г, 87,0 ммоль) в етанолі (100 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин  $\text{NaOH}$  (2 н., 100 мл). Реакційну суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували у вакуумі й отриманий залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Водний шар підкисляли водн. розчином  $\text{KHSO}_4$ , екстрагували етилацетатом (300 мл, два рази) і концентрували у вакуумі з одержанням 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензойної кислоти у вигляді неочищеного продукту (28,0 г, 97 %).

До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензойної кислоти (5,00 г, 14,6 ммоль) і  $\text{HCl}$  солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (3,31 г, 17,5 ммоль) у  $\text{DMCO}$  (50 мл) при перемішуванні додавали  $\text{PyBOP}$  (11,4 г, 21,9 ммоль) й основу Хуніга (7,63 мл, 43,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4 годин. Реакцію гасили водою, отриманий осад збирали та промивали водою ( $2 \times 100$  мл) і етиловим ефіром (20 мл). Зібрану тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (5,70 г, 82 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 11,47 (s, 1H), 8,23 (ушир, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d,  $J=4,4$  Гц, 2H), 3,81 (d,  $J=10,4$  Гц, 2H),

3,20-3,26 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 0,78 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  476,3, 478,3.

5-Бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід



5

[0119] До розчину метил-5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензоату (31,0 г, 87,0 ммоль) в етанолі (100 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин NaOH (2 н., 100 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували у вакуумі й отриманий залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Водний шар підкисляли водн. розчином  $KHSO_4$ , екстрагували етилацетатом (300 мл, два рази) і концентрували у вакуумі з одержанням 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензойної кислоти у вигляді неочищеного продукту (28,0 г, 97 %).

10

До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензойної кислоти (3,00 г, 8,77 ммоль) і HCl солі 3-(амінометил)-6-метил-4-(пропан-2-іл)-1,2-дигідропіридин-2-ону (2,47 мг, 11,4 ммоль) у ДМСО (40 мл) при перемішуванні додавали РУБОР (6,84 мг, 13,1 ммоль) й основу Хуніга (7,63 мл, 43,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 17 годин. Реакцію гасили водою та водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою (два рази) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $MgSO_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $SiO_2$ ; сумішшю етилацетат/MeOH=6/1). Фракції, що містять цільовий матеріал, збирали та концентрували у вакуумі. Залишок повторно очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $NH-SiO_2$ ; сумішами від гептан/етилацетат = 1/1 до етилацетат/метанол = 10/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (5,45 г, кількісний вихід).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm; 10,54 (ушир, 1H), 7,21 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,17 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,57 (d,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,02 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,87-2,98 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,61-1,70 (m, 4H), 1,21 (d,  $J=7,0$  Гц, 6H), 0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

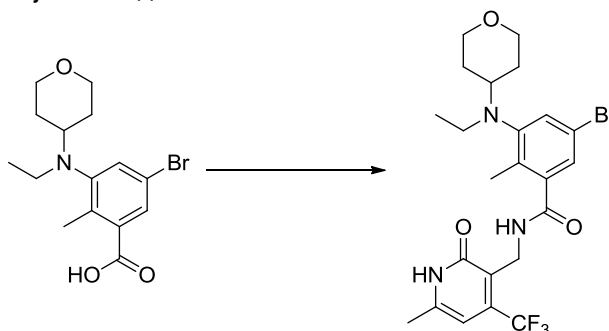
15

20

25

5-Бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід

30



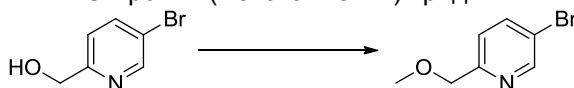
[0120] До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензойної кислоти (500 мг, 1,46 ммоль) і гідрохлориду 3-(амінометил)-6-метил-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-2-ону (461 мг, 1,90 ммоль) у ДМСО (11 мл) при перемішуванні додавали РУБОР (1,14 г, 2,19 ммоль) й основу Хуніга (0,763 мл, 4,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 годин. Реакцію гасили водою, суміш розбавляли EtOAc і розділяли. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $NH-SiO_2$ , від суміші EtOAc/гептан = 1/1 до EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (563 мг, ~89 % чистота, 65 %).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm; 7,23 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,82 (t,  $J = 6,4$  Гц, 1H),

35

40

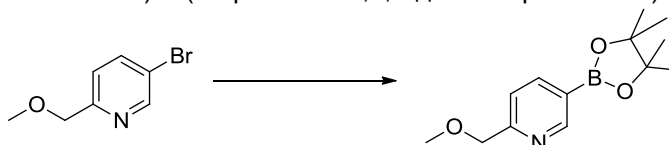
6,35 (s, 1H), 4,71 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,92-3,97 (m, 2H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,03 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,89-2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,68 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

5-Бром-2-(метоксиметил)піридин



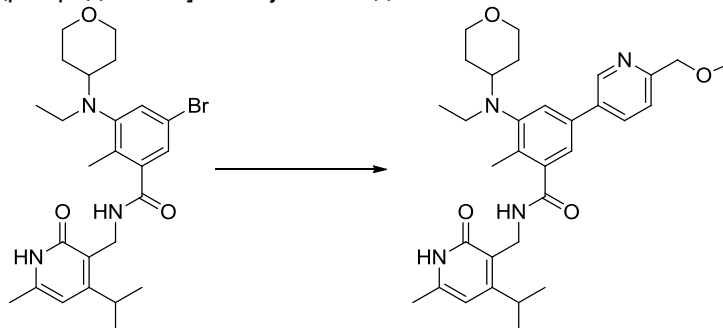
[0121] До розчину (5-бром-2-піридил)метанолу (1,50 г, 7,98 ммоль) і MeI (600 мкл, 9,58 ммоль) у ДМФА (10 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали NaN (60 % у маслі, 400 мг, 9,98 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3,5 годин. Реакцію гасили водою, суміш розбавляли EtOAc і розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішшю етилацетат/гептан = 1/8) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,52 г, 94 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

2-(Метоксиметил)-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



[0122] До розчину 5-бром-2-(метоксиметил)піридину (700 мг, 3,46 ммоль) і біс(пінаколато)диборону (968 мг, 3,81 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (10 мл) при перемішуванні додавали ацетат калію (1,02 г, 10,4 ммоль) і комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (595 мг, 0,692 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кт, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту (1,6 г, ~50 % чистота (кількісний вихід)). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,88 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,25 (s, 12H).

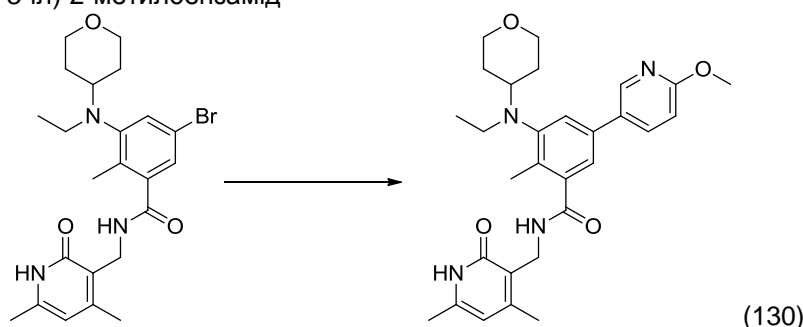
3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(метоксиметил)піридин-3-іл]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід



(129)

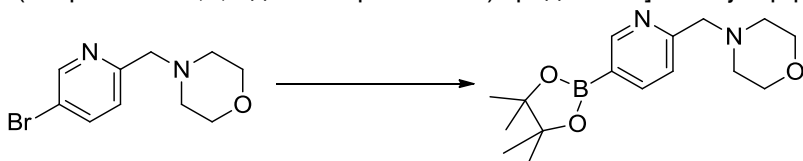
[0123] До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(пропан-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензаміду (125 мг, 0,198 ммоль) і неочищеного 2-(метоксиметил)-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (160 мг, ~50 % чистота, 0,317 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23,0 мг, 0,02 ммоль) і карбонат натрію (76,0 мг, 0,713 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кт, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від суміші гептан/етилацетат = 1/2 до EtOAc) і (SiO<sub>2</sub>; від EtOAc до суміші EtOAc/MeOH=5/1+5 % TEA) і за допомогою преп. ТШХ (SiO<sub>2</sub>; EtOAc, 6 проявів). Суміш розтирали з сумішшю EtOAc-гексан із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (33,4 мг, 31 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 9,88-9,90 (m, 1H), 8,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60-4,61 (m, 2H), 3,94-3,97 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,10 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,66-1,73 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,90 (t, J=6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 547,4; ВЕРХ 98,0 % чистота.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилбензамід



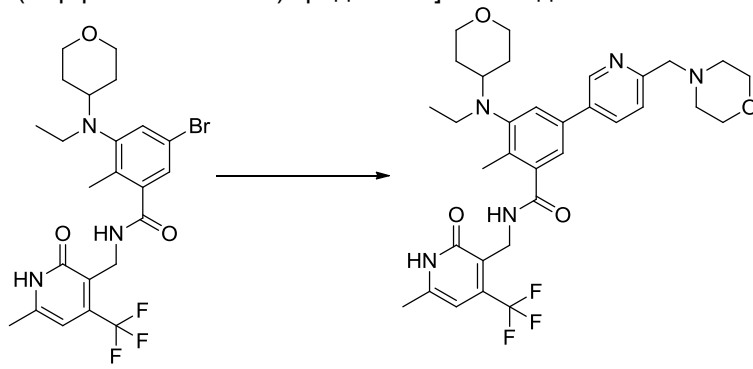
[0124] До розчину 5-бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензаміду (100 мг, 0,210 ммоль) і 2-метокси-5-піридинборонової кислоти (51 мг, 0,336 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 мг, 0,0216 ммоль) і карбонат натрію (80 мг, 0,756 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кт, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами від гептан/етилацетат = 1/1 ~ EtOAc до EtOAc/MeOH=10/1). Суміш розтирали з сумішшю EtOAc-гексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (66,7 мг, 63 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 10,7-10,8 (m, 1H), 8,29 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,13 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,55 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 3,10 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,96-3,03 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) 1,68-1,72 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 505,5; ВЕРХ 99,3 % чистота.

4-[[5-(Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл]метил]морфолін



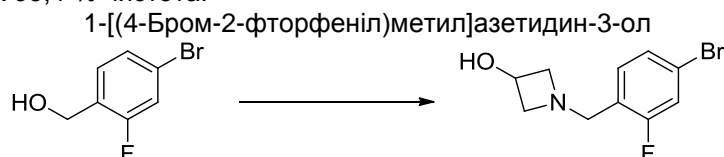
[0125] До розчину 4-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]морфолін (500 мг, 1,94 ммоль) і біс(пінаcolato)диборону (542 мг, 2,13 ммоль) в 1,2-диметоксietані (5 мл) при перемішуванні додавали ацетат калію (571 мг, 5,82 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (400 мг, 0,235 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1,5 годин. Суміш охолоджували до кт, випарювали, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту (934 мг, ~60 % чистота (кількісний вихід)). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,71-3,78 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,45-2,58 (m, 4H), 1,26 (s, 12H).

3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]-5-[6-(морфолін-4-ілметил)піридин-3-іл]бензамід



[0126] До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензаміду (274 мг, ~89 % чистота, 0,46 ммоль) і неочищеного 4-[[5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл]метил] морфоліну (470 мг,

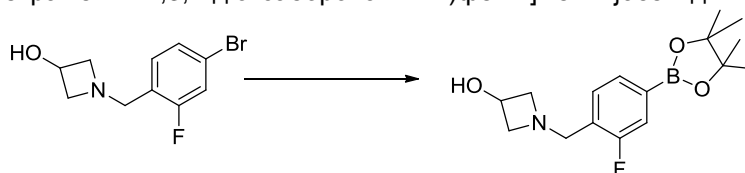
~60 % чистота, 0,927 ммоль) в 1,4-діоксані (4,6 мл) і H<sub>2</sub>O (0,92 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53,0 мг, 0,0459 ммоль) і карбонат натрію (176 мг, 1,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кт, випарювали, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від EtOAc до суміші EtOAc/MeOH=5/1) і (SiO<sub>2</sub>; від EtOAc до суміші EtOAc/MeOH=5/1+5 % TEA). Суміш розтирали з сумішшю Et<sub>2</sub>O-гексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (28,0 мг, 9,7 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,77 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,94-3,97 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,10 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,66-1,73 (m, 4H), 0,90 (t, J=6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 628,6; ВЕРХ 95,4 % чистота.



[0127] До розчину 4-бром-2-фторбензилового спирту (818 мг, 3,99 ммоль) і триетиламіну (0,666 мл, 4,79 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,8 мл) при 0 °С при перемішуванні по краплях додавали MsCl (0,340 мл, 4,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 3 годин. Реакцію гасили водою, суміш розбавляли EtOAc і розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували.

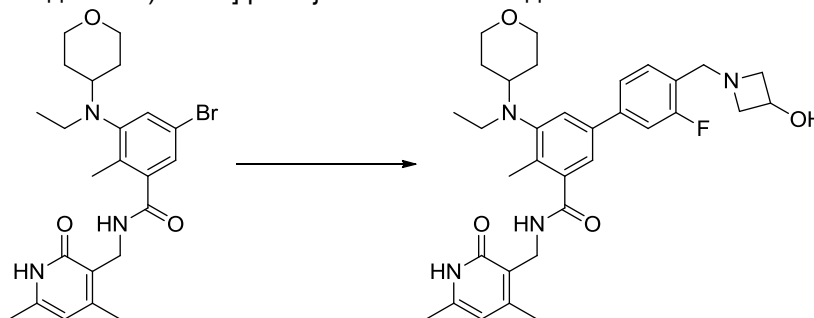
[0128] До розчину неочищеного мезилату та триетиламіну (2,22 мл, 16,0 ммоль) у ДМФА (6,8 мл) при перемішуванні додавали гідрохлориду 3-гідроксіязетидину (655 мг, 5,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 14 годин. Реакцію гасили водою, суміш розбавляли етилацетатом і розділяли. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами етилацетат/гептан = 1/1-2/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (698 мг, вихід 67 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7,17-7,27 (m, 3H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 4H), 2,95-2,99 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 1H).

1-[[2-Фтор-4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]азетидин-3-ол



[0129] До розчину 1-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]азетидин-3-олу (348 мг, 1,34 ммоль) і біс(пінаколато)диборону (374 мг, 1,47 ммоль) в 1,2-диметоксietані (3 мл) при перемішуванні додавали ацетат калію (394 мг, 4,02 ммоль) і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (273 мг, 0,335 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кт, випарювали, розбавляли EtOAc і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту (650 мг, ~63 % чистота (кількісний вихід)).

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{3-фтор-4-[(3-гідроксіязетидин-1-іл)метил]феніл}-2-метилбензамід

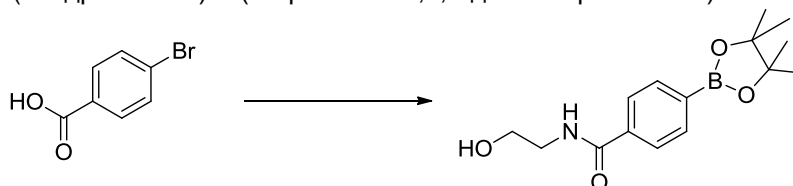


(154)

[0130] До розчину 5-бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензаміду (203 мг, 0,426 ммоль) і неочищеного 1-[[2-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил]азетидин-3-олу (350 мг, ~63 % чистота, 0,67

ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (48 мг, 0,0415 ммоль) і карбонат натрію (160 мг, 1,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кт, випарювали, розбавляли  $\text{EtOAc}$  і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від  $\text{EtOAc}$  до суміші  $\text{EtOAc/MeOH} = 5/1$ ), ( $\text{SiO}_2$ ; від  $\text{EtOAc}$  до суміші  $\text{EtOAc/MeOH} = 5/1 + 5\% \text{ TEA}$ ) і за допомогою преп. ТШХ ( $\text{SiO}_2$ ; сумішшю  $\text{EtOAc/MeOH} = 20/1$ , 6 проявів). Суміш розтирали з сумішшю  $\text{EtOAc}$ -гексан із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (74,1 мг, 31 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,33 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,13-7,30 (m, 5H), 5,91 (s, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,34-4,38 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,01-3,03 (m, 1H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,68-1,74 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  577,6; ВЕРХ 95,0 % чистота.

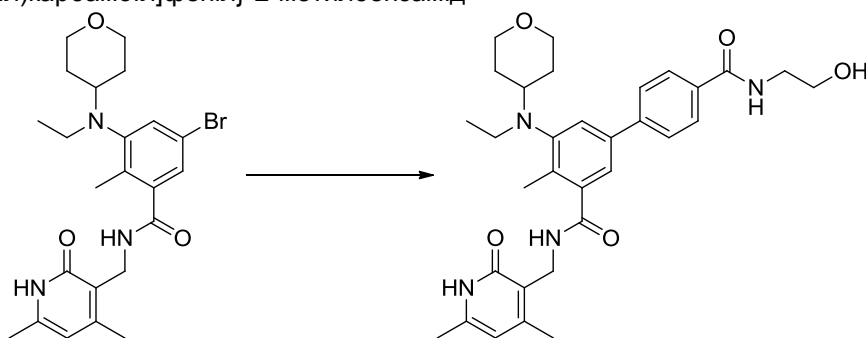
N-(2-Гідроксіетил)-4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід



[0131] До розчину 4-бромбензойної кислоти (2,00 г, 9,95 ммоль) і 2-аміноетан-1-олу (912 мг, 14,9 ммоль) у ТГФ (200 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6,81 г, 17,9 ммоль) й основу Хуніга (5,20 мл, 29,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 годин. Потім реакцію гасили водою. Суміш концентрували у вакуумі й отриманий залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Водний шар екстрагували етилацетатом (два рази) і об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ ; сумішшю гептан/етилацетат = 1/1) з одержанням N-(2-гідроксіетил)бензаміду у вигляді білої твердої речовини (1,70 г, 70 %).

До розчину N-(2-гідроксіетил)бензаміду (1,70 г, 6,96 ммоль) і біс(пінаcolato)диборону (2,12 г, 8,36 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (40 мл) при перемішуванні додавали ацетат калію (2,05 г, 20,9 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (255 мг, 0,348 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 годин. Після охолодження до КТ суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ ; сумішшю гептан/етилацетат = 1/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (1,20 г, 59 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,87 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,71 (ушир, 1H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 1,35 (s, 12H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  292,2.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[4-[(2-гідроксіетил)карбамойл]феніл]-2-метилбензамід

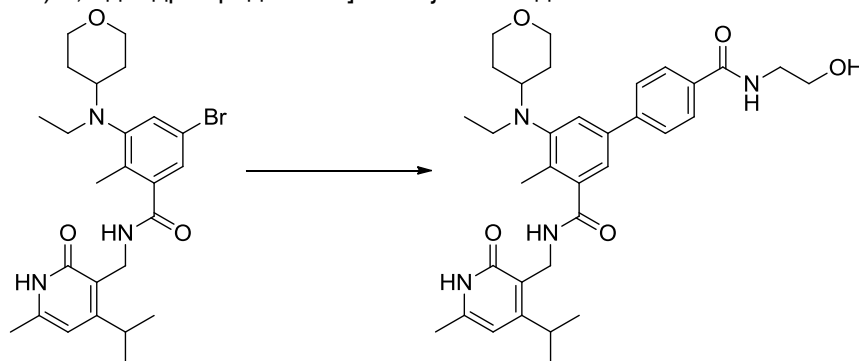


(155)

[0132] До розчину 5-бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензаміду (200 мг, 0,419 ммоль) і N-(2-гідроксіетил)-4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензаміду (196 мг, 0,673 ммоль) в 1,4-діоксані (4,2 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (49 мг, 0,0424 ммоль) і карбонат натрію (160 мг, 1,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кт, випарювали та розбавляли  $\text{EtOAc}$ . Суміш промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від  $\text{EtOAc}$  до сумішей  $\text{EtOAc/MeOH} = 10/1-5/1$ ), ( $\text{SiO}_2$ ; від  $\text{EtOAc}$  до сумішей  $\text{EtOAc/MeOH} = 10/1-5/1$ ). Суміш розтирали з сумішшю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Et}_2\text{O}$ -гексан із одержанням зазначеної в заголовку сполуки (122,2 мг, 52 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

δ ppm; 7,75-7,79 (m, 1H), 7,70 (ушир-s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30-7,33 (m, 4H), 5,63 (s, 1H), 4,52 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,11 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,66-1,73 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 561,5; ВЕРХ 95,8 % чистота.

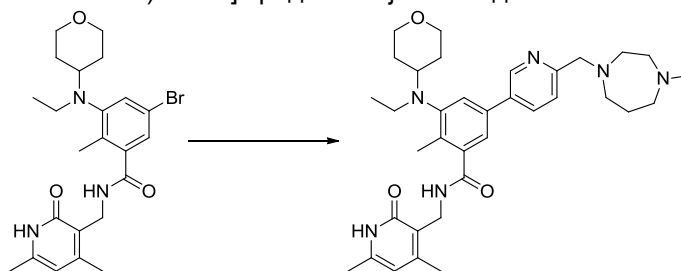
5 3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{4-[(2-гідроксіетил)карбамоіл]феніл}-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(пропан-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід



(156)

[0133] До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(пропан-2-іл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензаміду (250 мг, ~80 % чистота, 0,396 ммоль) і N-(2-гідроксіетил)-4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензаміду (184 мг, 0,634 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і Н<sub>2</sub>О (0,8 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 мг, 0,0346 ммоль) і карбонат натрію (151 мг, 1,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кт, випарювали та розбавляли EtOAc. Суміш промивали водою (два рази) і сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від EtOAc до сумішей EtOAc/MeOH = 10/1-5/1). Суміш розтирали з сумішшю CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc-гексан із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (176 мг, вихід 75 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7,85 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26-7,30 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,91-4,02 (m, 3H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,64-1,68 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 0,88 (t, J = 6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 589,5; ВЕРХ 96,7% чистота.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил]піридин-3-іл}бензамід



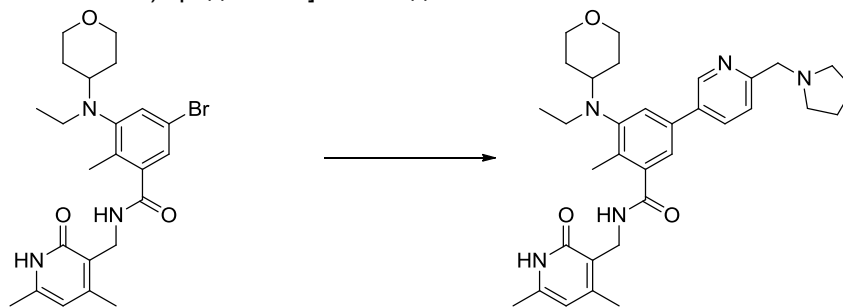
(135)

[0134] До розчину 5-бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензаміду (2,00 г, 4,20 ммоль) і [5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл]метанолу (1,18 г, 5,04 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) і Н<sub>2</sub>О (4 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (485 мг, 0,420 ммоль) і карбонат натрію (1,34 г, 12,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від суміші гептан/етилацетат = 1/5 до етилацетату) з одержанням N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метилбензаміду у вигляді білої твердої речовини (800 мг, вихід 37 %).

До розчину N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метилбензаміду (200 мг, 0,396 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (54,4 мг, 0,475 ммоль) і основу Хуніга (206 мкл, 1,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали 1-метилгомопіперазин (226 мг, 1,98 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Реакцію гасили водою та суміш концентрували у вакуумі. Залишок

очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішшю етилацетат/MeOH=20/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (25,1 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,63 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,20 (t, J=5,9 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,79-1,89 (m, 4H), 1,64-1,74 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 601,6; ВЕРХ 93,4 % чистота.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-(піролідин-1-ілметил)піридин-3-іл]бензамід

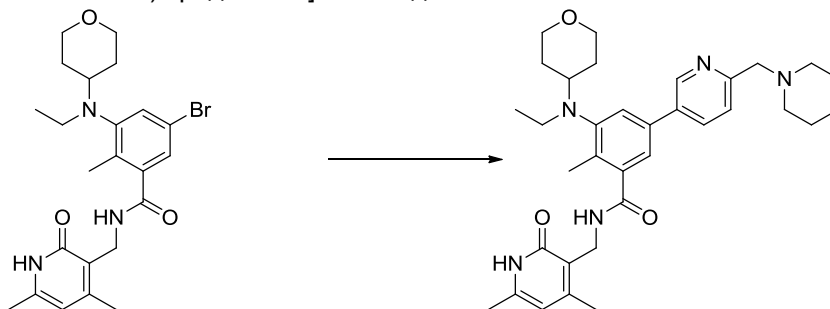


(138)

[0135] До розчину 5-бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензаміду (2,00 г, 4,20 ммоль) і [5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин-2-іл]метанолу (1,18 г, 5,04 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) і Н<sub>2</sub>О (4 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (485 мг, 0,420 ммоль) і карбонат натрію (1,34 г, 12,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від суміші гептан/етилацетат = 1/5 до етилацетату) з одержанням N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метилбензаміду у вигляді білої твердої речовини (800 мг, 37 %).

До розчину N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метилбензаміду (200 мг, 0,396 ммоль) в СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (4 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (68,1 мг, 0,595 ммоль) і основу Хуніга (206 мкл, 1,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали піролідин (141 мг, 1,98 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом 4 днів. Реакцію гасили водою та суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від суміші гептан/етилацетат = 1/5 до етилацетату) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (21,0 мг, вихід 9,5 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,15 (t, J=5,7 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,10 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,68-1,75 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 558,6; ВЕРХ 96,3 % чистота.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-(піперидин-1-ілметил)піридин-3-іл]бензамід



(139)

[0136] До розчину 5-бром-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метилбензаміду (2,00 г, 4,20 ммоль) і [5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин-2-іл]метанолу (1,18 г, 5,04 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) і Н<sub>2</sub>О (4 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (485 мг, 0,420 ммоль) і карбонат натрію (1,34 г, 12,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш



фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від суміші гептан/етилацетат = 1/5 до етилацетату) з одержанням N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метилбензаміду у вигляді білої

5

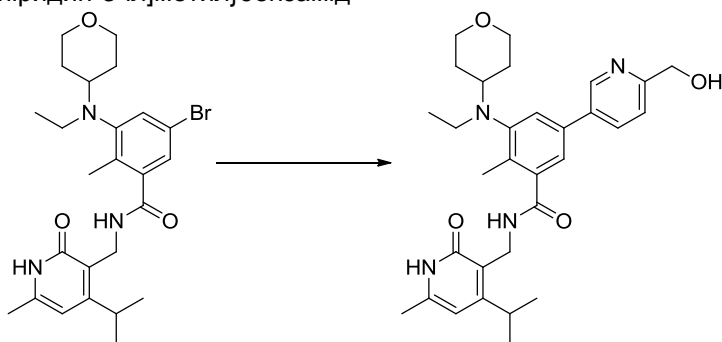
твердої речовини (800 мг, 37 %).  
До розчину N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метилбензаміду (200 мг, 0,396 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (54,4 мг, 0,475 ммоль) і основу Хуніга (206 мкл, 1,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали піперидин (169 мг, 1,98 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Реакцію гасили водою та суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; від суміші гептан/етилацетат = 1/5 до етилацетат/MeOH=20/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої

10

15

20

3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід



[0137] До розчину 5-бром-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензаміду (1,50 г, 2,97 ммоль) і [5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл]метанолу (1,89 г, 8,03 ммоль) в 1,4-диксані (20 мл) і воді (5 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (515 мг, 0,446 ммоль) і карбонат натрію (1,14 г, 10,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Потім додавали [5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл]метанол (800 мг, 3,40 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 мг, 0,173 ммоль) і карбонат натрію (630 мг, 5,94 ммоль) і суміш перемішували при 80 °С протягом 14 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою (два рази) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (1; NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами етилацетат/MeOH=50/1-6/1, 2; SiO<sub>2</sub>; сумішами етилацетат/MeOH=8/1-5/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (457 мг, 29 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 10,51 (ушир s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,69 (ушир s, 2H), 4,61 (d, J=6,2 Гц, 2H), 3,84-4,02 (m, 3H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,10 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,24 (d, J=7,0 Гц, 6H), 0,90 (t, J=7,0 Гц, 3H).

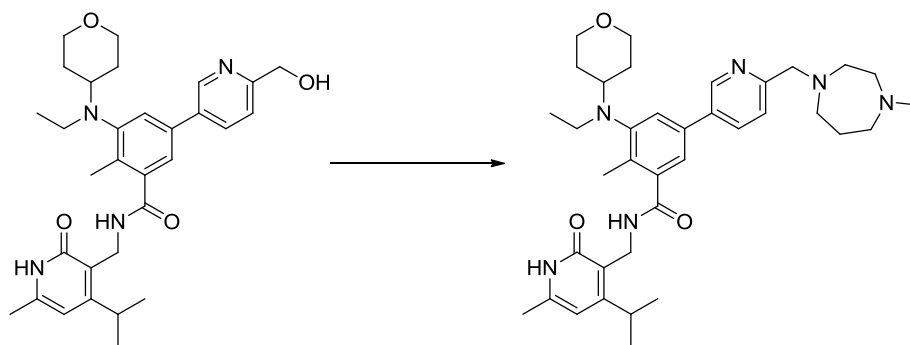
25

30

35

40

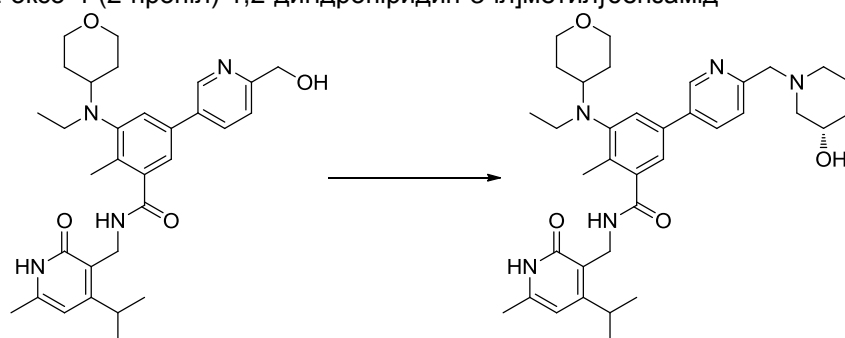
3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-[(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил]піридин-3-іл]-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід



(136)

[0138] До розчину 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензаміду (200 мг, 0,375 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (51,6 мг, 0,451 ммоль) і основу Хуніга (195 мкл, 1,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали 1-метилгомоліперазин (129 мг, 1,13 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Реакцію гасили водою та суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від етилацетату до суміші етилацетат/MeOH=15/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (81,3 мг, вихід 34,5 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 8,65 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,61 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,10 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,21 (d, J=7,0 Гц, 6H), 0,85-0,90 (t, J=6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  629,6; ВЕРХ 91,7 % чистота.

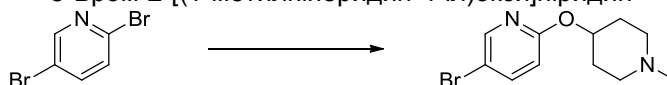
3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-5-(6-[[3S]-3-гідроксипіперидин-1-іл]метил)піридин-3-іл)-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензамід



(141)

[0139] До розчину 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-2-метил-N-[[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил]бензаміду (200 мг, 0,375 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (51,6 мг, 0,451 ммоль) і основу Хуніга (195 мкл, 1,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали HCl сіль (S)-3-гідроксипіперидину (258 мг, 1,88 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Реакцію гасили водою та суміші концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішшю етилацетат/MeOH = 20/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (39,9 мг, вихід 17,3 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 8,63-8,66 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 6,02 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 3,82 (ушир, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,09 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,74-1,88 (m, 4H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 0,89 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  616,6; ВЕРХ 97,4 % чистота.

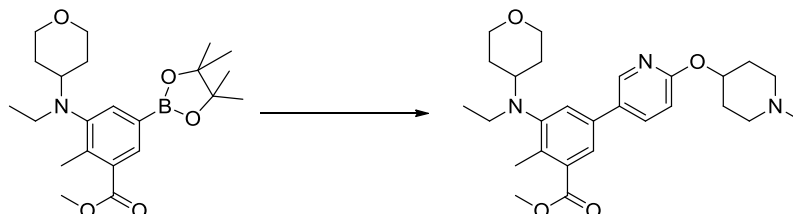
5-Бром-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піридин



[0140] До розчину 4-гідрокси-1-метилпіперидину (175 мг, 1,52 ммоль) у ТГФ (8,0 мл) при перемішуванні додавали NaH (60 %, 60,8 мг, 1,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. При 0 °C додавали 2,5-дибромпіридин (300 мг, 1,27 ммоль) і перемішували при

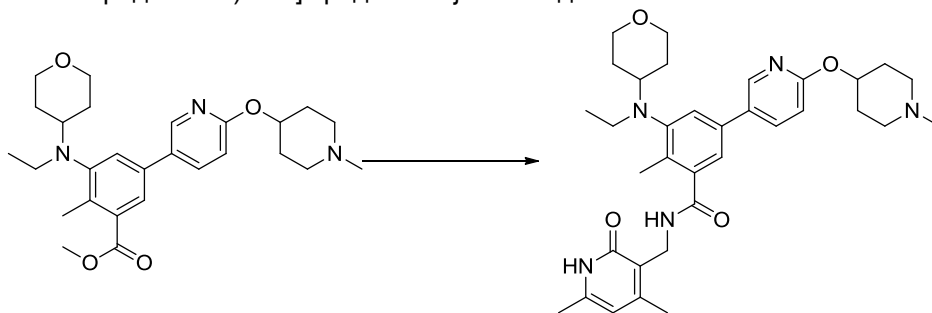
температурі зворотної конденсації протягом 9,5 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішами гептан/етилацетат = 5/1-1/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (309 мг, 90 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 8,15 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,62 (dd,  $J=8,8, 2,6$  Гц, 1H), 6,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H).

Метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піридин-3-іл}бензоат



[0141] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (110 мг, 0,273 ммоль) і 5-бром-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піридину (96,1 мг, 0,355 ммоль) в 1,4-дискані (2,5 мл) і воді (0,5 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (47,3 мг, 0,0410 ммоль) і карбонат натрію (104 мг, 0,982 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 4 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Суміш фільтрували та розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішами гептан/етилацетат = 3/1 - 1/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (70,1 мг, 55 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 8,33 (d,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,77 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,11 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32(s, 3H), 2,24-2,37 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 4H), 0,90 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піридин-3-іл}бензамід

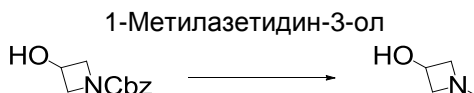


(133)

[0142] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піридин-3-іл}бензоату (70,1 мг, 0,150 ммоль) в етанолі (2 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин  $\text{NaOH}$  (5 н., 150 мкл). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 1 години. Після охолодження до 0 °С реакційну суміш нейтралізовували 5 н. розчином  $\text{HCl}$ . Суміш концентрували у вакуумі та сушили під вакуумом з одержанням неочищеної 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]піридин-3-іл}бензойної кислоти.

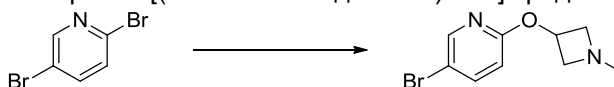
До розчину неочищеної карбонової кислоти та  $\text{HCl}$  солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (42,4 мг, 0,225 ммоль) у ДМСО (2 мл) при перемішуванні додавали  $\text{PyBOP}$  (117 мг, 0,225 ммоль) й основу Хуніга (131 мкл, 0,750 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 17 годин. Реакцію гасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар промивали водою (два рази) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішами етилацетат/ $\text{MeOH}$ =50/1-10/1) з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку суспендували з етилацетатом і гептаном. Отриману осаджену тверду речовину збирали за

допомогою фільтрування. Тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (56,7 мг, 64 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 10,23 (ушир s, 1H), 8,27 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,03-5,12 (m, 1H), 4,55 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,09 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,32(s, 3H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,80-1,91(m, 2H), 1,62-1,76 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 588,7; ВЕРХ 97,0 % чистота.



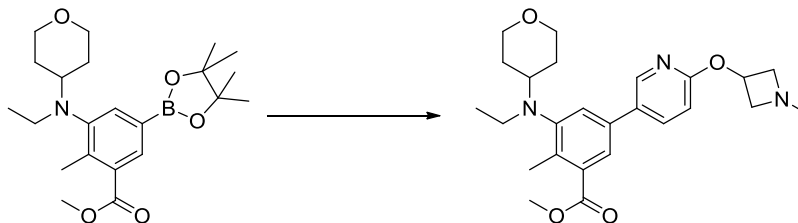
[0143] До розчину бензил-3-гідроксіазетидин-1-карбоксилату (134 мг, 0,646 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) при 0 °С при перемішуванні додавали літійалюмінійгідрид (75,0 мг, 0,968 ммоль) і суміш перемішували при температурі зворотної конденсації протягом 2 годин. Після охолодження до 0 °С до суміші додавали воду (75 мкл), 5 н. водн. розчин NaOH (75 мкл) і воду (225 мкл) і суміш перемішували при кт протягом 30 хв. Осаджену тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок застосовували на наступній стадії без додаткового очищення (безбарвна масляниста рідина, 107 мг, кількісний вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 4,35-4,43 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

5-Бром-2-[(1-метилазетидин-3-іл)окси]піридин



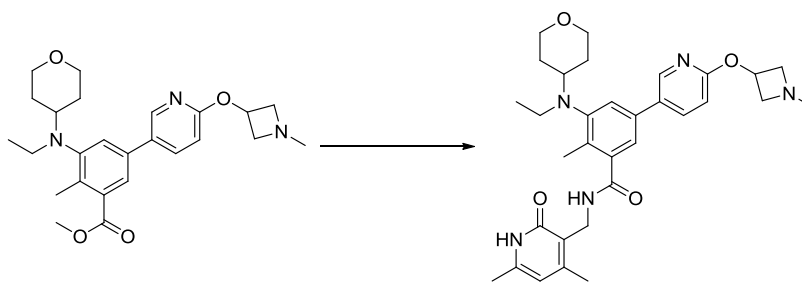
[0144] До розчину неочищеного 1-метилазетидин-3-олу (107 мг, 1,23 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) при перемішуванні додавали NaNH (60 %, 64,1 мг, 1,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. При 0 °С додавали 2,5-дибромпіридин (292 мг, 1,23 ммоль) і суміш перемішували при температурі зворотної конденсації протягом 17 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами гептан/етилацетат = 6/1-2/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (38,8 мг, вихід 25 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,14 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,12-5,20 (m, 1H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,02-3,17 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(1-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-3-іл}бензоат



[0145] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (77,2 мг, 0,192 ммоль) і 5-бром-2-[(1-метилазетидин-3-іл)окси]піридину (38,8 мг, 0,160 ммоль) в 1,4-дискані (2,0 мл) та воді (0,5 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27,7 мг, 0,0240 ммоль) і карбонат натрію (60,9 мг, 0,575 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1,5 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Суміш фільтрували та розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами гептан/етилацетат = 3/1-1/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (33,1 мг, 47 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,31 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 2H), 3,06-3,21 (m, 4H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,78 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,1 Гц, 3H).

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-{6-[(1-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-3-іл}бензамід

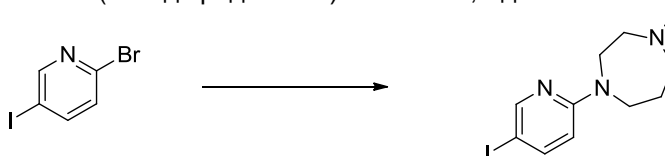


(134)

[0146] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-[(1-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-3-іл]бензоату (33,1 мг, 0,0753 ммоль) у метанолі (600 мкл) при перемішуванні додавали водн. розчин NaOH (5 н., 150 мкл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували у вакуумі та сушили під вакуумом з одержанням неочищеної натрієвої солі 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-[(1-метилазетидин-3-іл)окси]піридин-3-іл] бензойної кислоти.

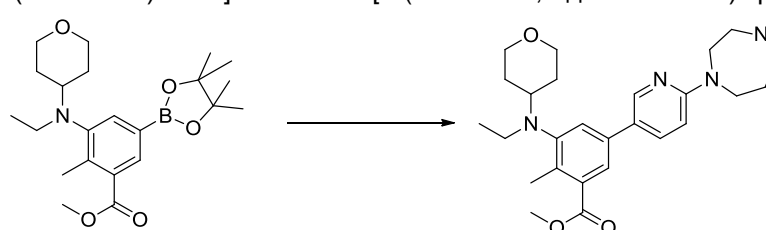
До розчину неочищеної натрієвої солі карбонової кислоти та HCl солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (21,3 мг, 0,113 ммоль) у ДМСО (300 мкл) при перемішуванні додавали РУВОР (98,0 мг, 0,188 ммоль) й основу Хуніга (39,4 мкл, 0,226 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 21 годин. Реакцію гасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (1 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішшю етилацетат/MeOH=10/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (11,6 мг, 28 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,18 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,17-5,28 (m, 1H), 4,56 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,05-3,18 (m, 4H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,39-2,44 (s x 2, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,88 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 560,6; ВЕРХ 71,0 % чистота.

1-(5-Іодпіридин-2-іл)-4-метил-1,4-діазепан



[0147] До розчину 2-бром-5-іодпіридину (200 мг, 0,704 ммоль) і 1-метилгомопіперазину (121 мг, 1,06 ммоль) у НМП (3 мл) при перемішуванні додавали карбонат калію (146 мг, 1,06 ммоль). Реакційну суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 150 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції до суміші додавали етилацетат і воду. Водний шар екстрагували етилацетатом й об'єднаний органічний шар промивали водою (два рази) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами гептан/етилацетат = 6/1-2/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (187 мг, 83 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,23-8,28 (m, 1H), 7,60 (dd, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,33 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H).

Метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл]бензоат

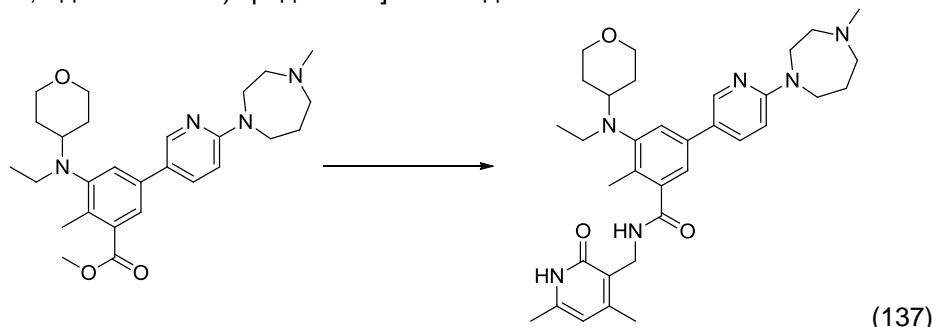


[0148] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензоату (180 мг, 0,446 ммоль) і 1-(5-іодпіридин-2-іл)-4-метил-1,4-діазепану (184 мг, 0,580 ммоль) в 1,4-дихсані (4 мл) та воді (1 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (77,4 мг, 0,067 ммоль) і карбонат натрію (170 мг, 1,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 14,5 годин. Після охолодження до КТ до суміші додавали етилацетат і воду. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою (два рази) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат

концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (1; SiO<sub>2</sub>; сумішами гептан/етилацетат = 3/1-1/1, 2; SiO<sub>2</sub>; сумішами від гептан/етилацетат = 1/1 до етилацетат/MeOH=8/1, потім CHCl<sub>3</sub>/MeOH=5/1) з одержанням

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,86-4,01 (m, 4H), 3,92(s, 3H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,10 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H), 1,61-1,80 (m, 4H), 0,90 ppm (t, J=7,0 Гц, 3H).

10 N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл]бензамід



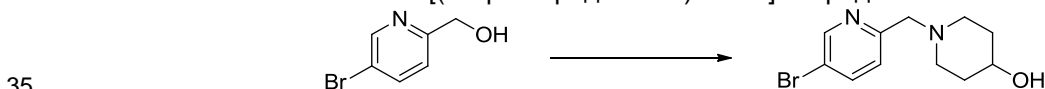
[0149] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл]бензоату (25,5 мг, 0,055 ммоль) в етанолі (2 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин NaOH (5 н., 44 мкл). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 1,5 години.

15 Після охолодження до 0 °С і нейтралізації 5 н. водн. розчином HCl реакційну суміш концентрували у вакуумі та сушили під вакуумом з одержанням неочищеної натрієвої солі 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-[6-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-іл]бензойної кислоти.

До розчину неочищеної натрієвої солі карбонової кислоти та HCl солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (13,4 мг, 0,071 ммоль) у ДМСО (2 мл) при перемішуванні додавали РУБОР (42,7 мг, 0,082 ммоль) й основу Хуніга (47,6 мкл, 0,273 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 годин. Реакцію гасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар промивали водою (два рази) і сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішами етилацетат/MeOH=50/1-10/1) з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку суспендували з етилацетатом і гептаном. Отриману осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування. Тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (9,20 мг, 28 %).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 9,74 (ушир s, 1H), 8,32 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,26 (ушир s, 1H), 7,19 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 6,51 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,54 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 2,95-3,13 (m, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 4H), 0,88 (t, J=7,0 Гц, 3H), МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 587,7; ВЕРХ 95,0 % чистота.

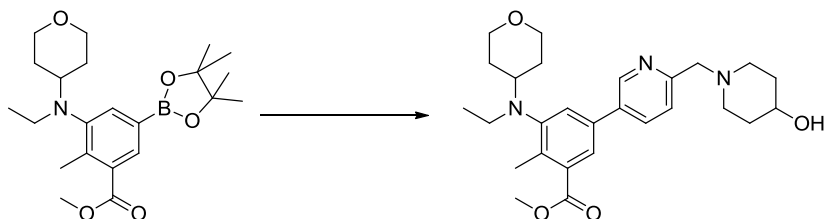
1-[(5-Бромпіридин-2-іл)метил]піперидин-4-ол



[0150] До розчину (4-бромфеніл)метанолу (2,00 г, 10,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (1,46 г, 12,8 ммоль) і основу Хуніга (5,54 мл, 31,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години. Потім до реакційної суміші додавали піперидин-4-ол (5,36 г, 53,0 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ протягом 16 годин. Реакцію гасили водою та суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішшю гептан/етилацетат = 1/3) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої маслянистої рідини (1,97 г, вихід 69%).

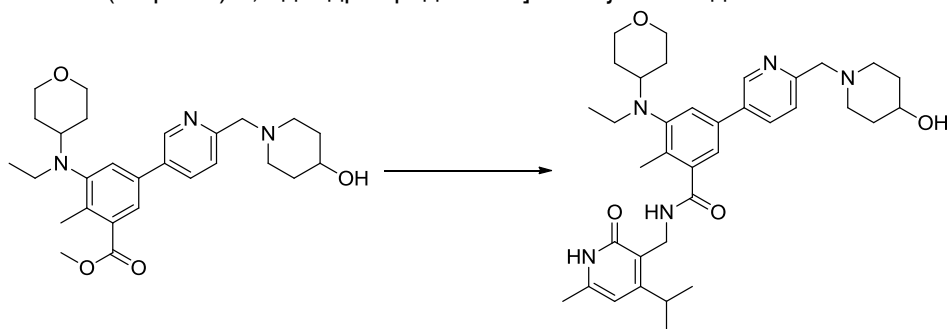
45 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 271,1, 273,1.

Метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-[6-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]піридин-3-іл]-2-метилбензоат



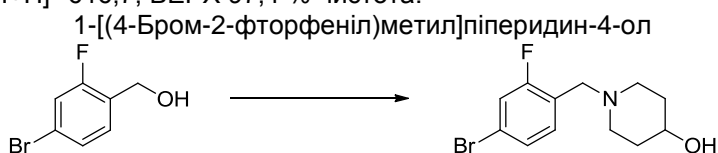
[0151] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензоату (480 мг, 1,19 ммоль) і 1-[(5-бромпіридин-2-іл)метил] піперидин-4-олу (484 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-дискані (10 мл) і H<sub>2</sub>O (2,5 мл) при перемішуванні додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (138 мг, 0,119 ммоль) і карбонат натрію (378 мг, 3,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 4 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; етилацетатом) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (520 мг, 93 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,76 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (ушир, 1H), 7,47 (ушир, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,14 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 6H), 0,93 (t, J = 6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 468,4.

3-[Етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{6-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]піридин-3-іл}-2-метил-N-{[6-метил-2-оксо-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-3-іл]метил}бензамід



[0152] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{6-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]піридин-3-іл}-2-метилбензоату (520 мг, 1,11 ммоль) у метанолі (10 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин NaOH (5 н., 1 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували у вакуумі та сушили під вакуумом з одержанням неочищеної натрієвої солі 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{6-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]піридин-3-іл}-2-метилбензойної кислоти.

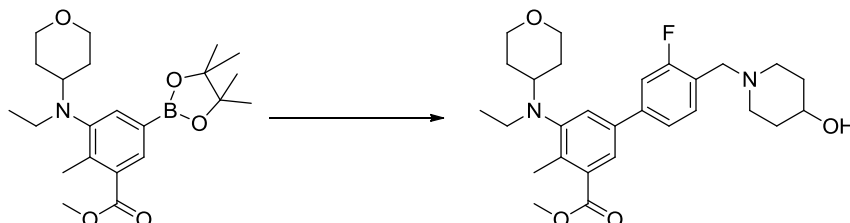
До розчину неочищеної натрієвої солі карбонової кислоти та HCl солі 3-(амінометил)-6-метил-4-(2-пропіл)-1,2-дигідропіридин-2-ону (361 мг, 1,67 ммоль) у ДМСО (5 мл) при перемішуванні додавали РУБОР (145 мг, 2,78 ммоль) й основу Хуніга (580 мкл, 3,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. Реакцію гасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (NH-SiO<sub>2</sub>; сумішшю етилацетат/MeOH=10/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (250 мг, 37 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 8,68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,62 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 2H), 3,11 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,90 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 616,7; ВЕРХ 97,4 % чистота.



[0153] До розчину (4-бром-2-фторфеніл)метанолу (2,00 г, 9,76 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (1,34 г, 11,7 ммоль) і основу Хуніга (5,09 мл, 29,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3 годин. Потім до реакційної суміші додавали піперидин-4-ол (4,94 г, 48,8 ммоль) і отриману суміш перемішували при КТ

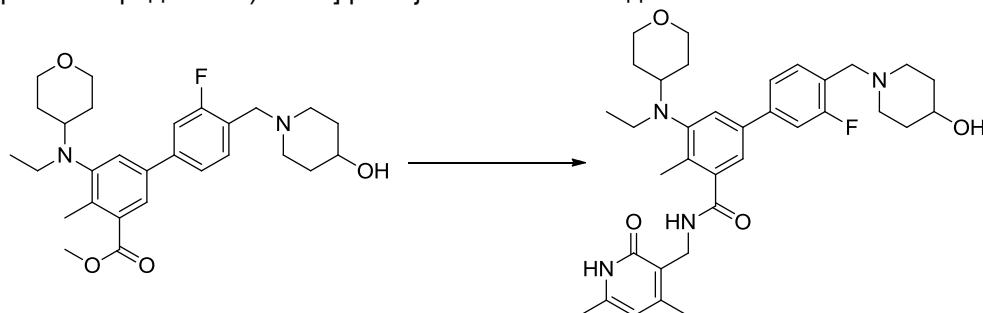
протягом 16 годин. Реакцію гасили водою та суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті та воді. Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішшю гептан/етилацетат = 1/2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (1,97 г, 70 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,24-7,31 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  288,1, 290,0.

Метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{3-фтор-4-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]феніл}-2-метилбензоат



[0154] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-2-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензоату (430 мг, 1,07 ммоль) і 1-[(4-бром-2-фторфеніл)метил] піперидин-4-олу (461 мг, 1,60 ммоль) в 1,4-дискані (8 мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (124 мг, 0,107 ммоль) і карбонат натрію (340 мг, 3,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 6 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриманий залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; етилацетатом) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (461 мг, 89 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,42-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,29-3,40 (m, 2H), 3,13 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 4H), 0,92 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  485,4.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{3-фтор-4-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]феніл}-2-метилбензамід



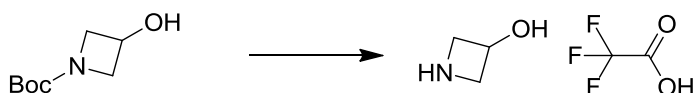
(153)

[0155] До розчину метил-3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{3-фтор-4-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]феніл}-2-метилбензоату (461 мг, 1,11 ммоль) у метанолі (10 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин  $\text{NaOH}$  (5 н., 1 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували у вакуумі та сушили під вакуумом з одержанням неочищеної натрієвої солі 3-[етил(оксан-4-іл)аміно]-5-{3-фтор-4-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]феніл}-2-метилбензойної кислоти.

До розчину неочищеної натрієвої солі карбонової кислоти та  $\text{HCl}$  солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (269 мг, 1,43 ммоль) у ДМСО (4 мл) при перемішуванні додавали  $\text{P}_2\text{O}_5$  (1,24 мг, 2,38 ммоль) й основу Хуніга (497 мкл, 2,85 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. Реакцію гасили водою. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл, два рази) і об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішшю етилацетат/ $\text{MeOH}$ =20/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (208 мг, 36 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,32-7,37 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,14 (dd,  $J=11,1, 1,8$  Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,55 (d,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,25 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  605,6; ВЕРХ 99,7 % чистота.

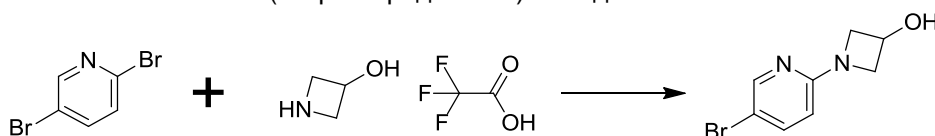
Азетидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат





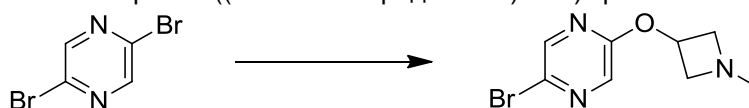
[0156] До розчину трет-бутил-3-гідроксiazетидин-1-карбоксилату (3,44 г, 19,9 ммоль) у ДХМ (10 мл) при КТ при перемішуванні обережно додавали ТФО (10 мл, 130 ммоль). Після протікання реакції протягом 1,5 год. розчинники видаляли у вакуумі з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (6,65 г, 35,5 ммоль, вихід 179 %, із залишковою кількістю ТФО) у вигляді ясно-жовтої маслянистої рідини. Продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,6 (ушир, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,73 (m, 2H).

## 1-(5-Бромпіридин-2-іл)азетидин-3-ол



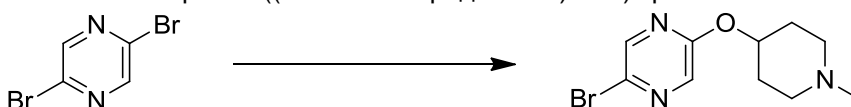
[0157] До неочищеного азетидин-3-ол-2,2,2-трифторацетату (6,65 г, 19,9 ммоль, що містить приблизно 2,93 г залишкового ТФО) при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки порціями протягом 5 хв (обережно, екзотермічна реакція) додавали триетиламін (6,77 мл, 48,5 ммоль) з одержанням двофазної суміші. Додавали ацетонітрил (5 мл) (утворення одного шару), а потім 2,5-дибромпіридин (500 мг, 2,11 ммоль). Реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували сумішшю EtOAc-гептан (1:1,5 × 30 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. У результаті очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (30-100 % сумішами EtOAc-гептан) одержували зазначену в заголовку сполуку (108 мг, вихід 22 %) у вигляді безбарвної склоподібної плівки. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ ppm: 8,25 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,54 (dd, J=8,8, 0,6 Гц, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,43-3,67 (m, 2H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 229,0.

## 2-Бром-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піразин



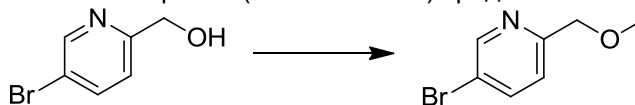
[0158] До розчину гідрохлоридної солі 1-метилазетидин-3-олу (442 мг, 3,57 ммоль) у ДМФА (10 мл) при 0 °С додавали NaN у мінеральному маслі (60 %, 286 мг, 7,15 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 0,5 год. Потім порціями додавали дибромпіразин (1,0 г, 4,20 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 14 год. Реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і суміш екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Об'єднану орг. фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищену суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 30-100 % сумішами EtOAc: гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (230 мг, 26 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 8,15 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,17 (ddd, J=11,2, 5,6, 5,6 Гц, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

## 2-Бром-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піразин



[0159] Зазначену в заголовку сполуку одержували (450 мг, вихід 27 %) за допомогою способу, описаного для 2-бром-5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піразину. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 8,15 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,00 (dddd, J=8,0, 8,0, 4,0, 4,0, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H).

## 5-Бром-2-(метоксиметил)піридин

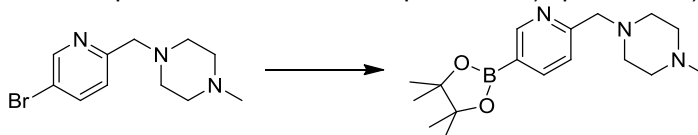


[0160] До розчину (5-бромпіридин-2-іл)метанолу (0,474 г, 2,52 ммоль) у ТГФ (30 мл, 366 ммоль) і ДМФА (10 мл, 129 ммоль) при 0 °С додавали гідрід натрію (60 % у мінеральному маслі, 0,202 г, 5,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

1 год. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С додавали метилйодид (0,158 мл, 2,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і дані РХМС свідчили про відсутність вихідного матеріалу. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, реакцію гасили MeOH і суміш концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою

5 хроматографії на силікагелі сумішшю етилацетатом/гептан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (35,0 мг, вихід 6,87 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 8,59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,44 (s, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 202,0.

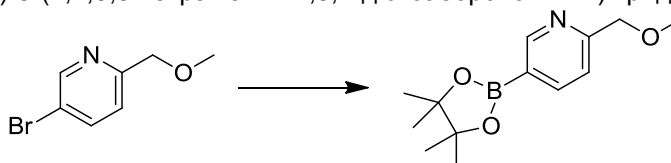
1-Метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазин



[0161] У герметичну пробірку додавали 1-((5-бромпіридин-2-іл)метил)-4-метилпіперазин (500 мг, 1,85 ммоль), біс(пінаcolato)диборон (564 мг, 2,22 ммоль), ацетат калію (272 мг, 2,78 ммоль) і 1,4-дисксан (8 мл, 93,5 ммоль). Суміш дегазували шляхом продування N<sub>2</sub> протягом 15 хв. Потім додавали трициклогексилфосфін (67,5 мг, 0,241 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипалладій(0) (85,0 мг, 0,093 ммоль) і додатково дегазували протягом 15 хв. Потім темну суміш герметизували в атмосфері N<sub>2</sub> і гріли протягом 8 год. при 80 °С. Дані МС (потрібне застосування проточно-інжекційного способу) свідчили про одержання цільової маси 318 (M+H) і відсутності піка вихідної речовини при 270/272. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали дисксаном (10 мл), а потім EtOAc (10 мл). Об'єднаний зеленуватий темно-жовтий фільтрат концентрували та сушили під вакуумом протягом ночі з одержанням продукту у вигляді

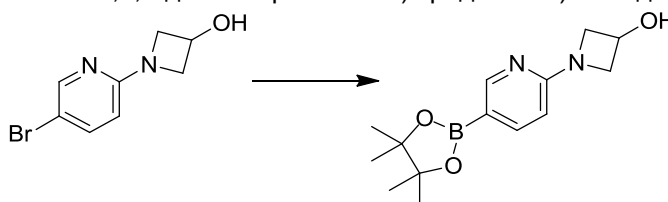
10 неочищеної грузлої жовтої маслянистої рідини (1,33 г, вихід 227 %). <sup>1</sup>H-ЯМР відповідав неочищеному продукту. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,61 (ушир, 8H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 318,3.

2-(Метоксиметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



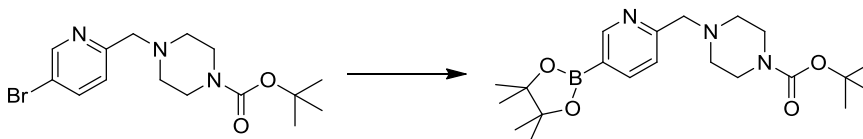
[0162] Зазначену в заголовку сполуку одержували (90,0 мг, вихід 209 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді ясно-жовтої маслянистої рідини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 250,3.

1-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)азетидин-3-ол



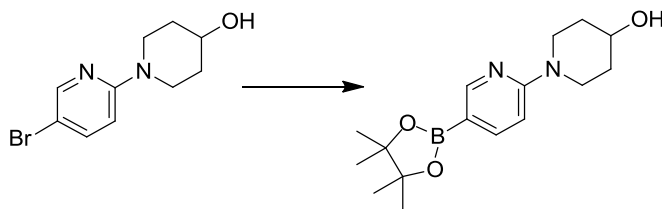
[0163] Зазначену в заголовку сполуку одержували (270 мг, вихід 213 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді ясно-жовтої напівкристалічної твердої речовини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 277,3.

Трет-бутил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат



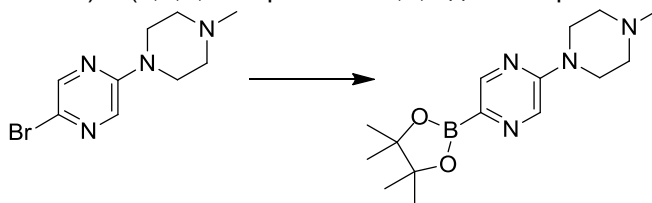
[0164] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,18 мг, вихід 232 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді неочищеної маслянистої рідини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 404,4.

1-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)піперидин-4-ол



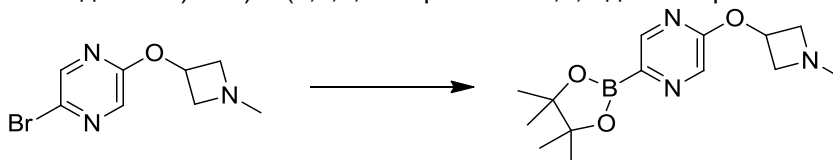
- 5 [0165] Зазначену в заголовку сполуку одержували (320 мг, вихід 180 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді жовто-помаранчевої напівкристалічної твердої речовини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  304,2.

2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин



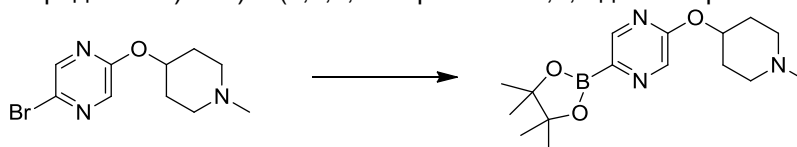
- 10 [0166] Зазначену в заголовку сполуку одержували (420 мг, вихід 237 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді червоної маслянистої рідини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  305,3.

2-((1-Метилазетидин-3-іл)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин



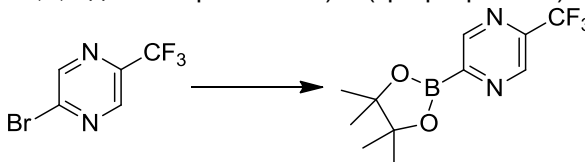
- 15 [0167] Зазначену в заголовку сполуку одержували (360 мг, вихід 216 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді ясно-жовтої напівкристалічної твердої речовини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  292,2.

2-((1-Метилпіперидин-4-іл)окси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразин



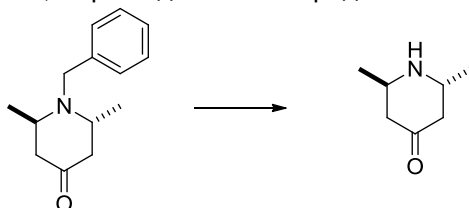
- 20 [0168] Зазначену в заголовку сполуку одержували (260 мг, вихід 128 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді ясно-жовтої напівкристалічної твердої речовини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  320,2.

25 2-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)піразин



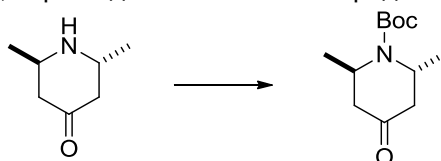
- 30 [0169] Зазначену в заголовку сполуку одержували (77,0 мг, вихід 40 %) за допомогою способу, описаного для 1-метил-4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)метил)піперазину, у вигляді темнуватої маслянистої рідини. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  275,1.

## 2,6-Транс-диметилпіперидин-4-он



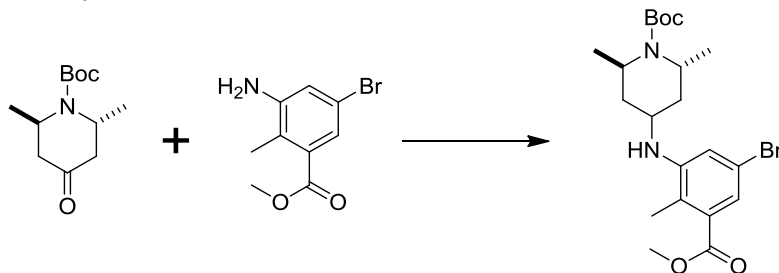
[0170] До розчину 1-бензил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-ону (4,80 г, 22,1 ммоль) в MeOH (100 мл) додавали вологий 10 % Pd/C (1,0 г) в атмосфері N<sub>2</sub>. Газ N<sub>2</sub> заміняли на газ N<sub>2</sub> і суміш перемішували протягом 18 год. при КТ в атмосфері водню. Газ N<sub>2</sub> заміняли на газ N<sub>2</sub>. Суміш фільтрували через целіт, промивали MeOH і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення.

## Трет-бутил-2,6-транс-диметил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат



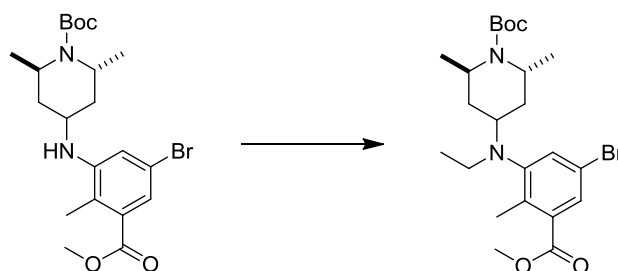
[0171] До розчину 2,6-транс-диметилпіперидин-4-ону (1,20 г, неочищеного) і ди-трет-бутил-дикарбонату (10,3 г, 47,2 ммоль) у ДХМ (15 мл) при перемішуванні додавали триетиламін (15,0 мл, 108 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (сумішшю гептан/EtOAc=3/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,40 г, вихід 65 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 4,40 (m, 2H), 2,86 (dd, J=6,8, 18,0 Гц, 2H), 2,39 (dd, J=1,6, 17,6 Гц, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Трет-бутил-4-((5-бром-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



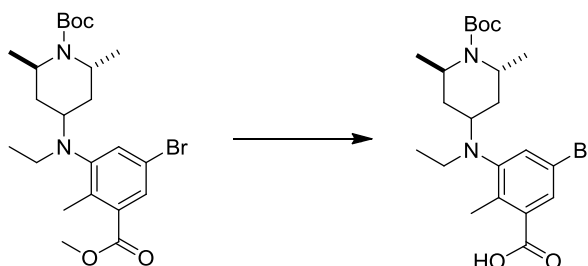
[0172] До розчину метил-3-аміно-5-бром-2-метилбензоату (3,65 г, 15,0 ммоль) і трет-бутил-2,6-транс-диметил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (3,00 г, 13,2 ммоль) в 1,2-дихлоретані (18 мл, 228 ммоль) при КТ додавали оцтову кислоту (6 мл, 105 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хв. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (8,39 г, 40,0 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі (17 год.). Дані ТШХ (20 % E/H) продемонстрували R<sub>f</sub>=0,35 для аніліну, R<sub>f</sub>=0,25 для кетона та R<sub>f</sub>=0,45 для нової плями. Вихідний кетон (обмежуюча вихідна речовина) був відсутній. Реакцію гасили повільним додаванням нас. розчину NaHCO<sub>3</sub> до одержання pH суміші приблизно 8. Відділену водн. фазу екстрагували 3×EtOAc. Об'єднану орг. фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували з одержанням ясно-жовтої маслянистої рідини. Маслянисту рідину очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, 15 % сумішшю EtOAc:гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді напівчистої білої твердої речовини (2,65 г, вихід 41 %). Неочищений матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. Даний матеріал застосовували безпосередньо без додаткового очищення. MS (IEP) [M+H]<sup>+</sup> 455,3, 457,3.

Трет-бутил-4-((5-бром-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



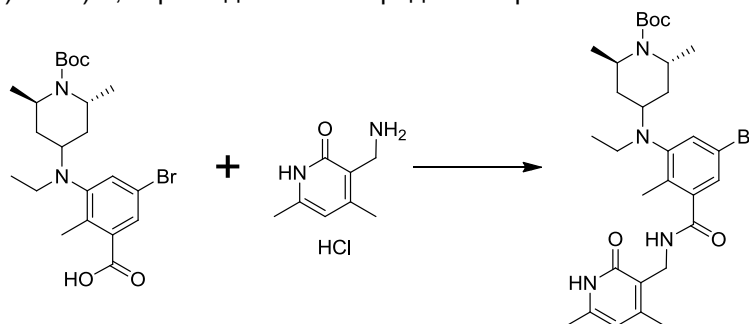
[0173] До розчину трет-бутил-4-((5-бром-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл) аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату (2,65 г, 5,81 ммоль) і ацетальдегіду (0,657 мл, 11,6 ммоль) в 1,2-дихлоретані (15 мл, 190 ммоль) при кімнатній температурі додавали оцтову кислоту (1,99 мл, 34,9 ммоль) і отриману суміш перемішували протягом 10 хв. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (3,70 г, 17,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакцію гасили повільним додаванням насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  до одержання pH суміші 8. Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили з  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням ясно-жовтої маслянистої рідини. Маслянисту рідину очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , 10 % сумішшю EtOAc:гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (1,81 г, вихід 64 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm: 7,73 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 1,20 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,85 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  483,3, 485,4.

5-Бром-3-((1-(трет-бутоксикарбоніл)-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-2-метилбензойна кислота



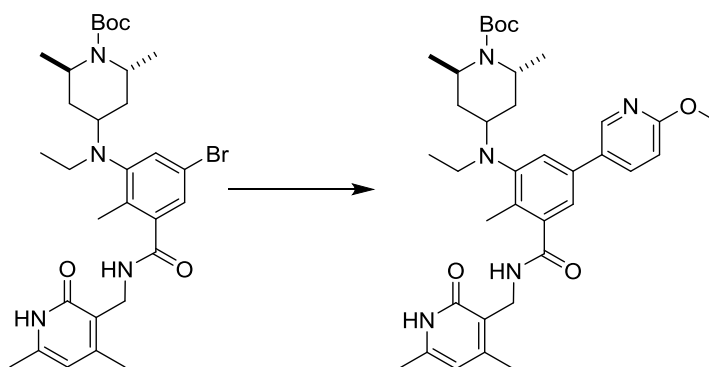
[0174] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,75 г, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл) аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензойної кислоти.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm: 7,87 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,71-1,92 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 1,17 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,84 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  469,3, 471,3.

Трет-бутил-4-((5-бром-3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



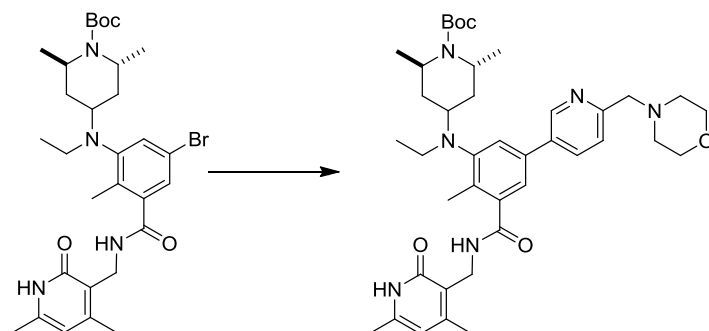
[0175] Зазначену в заголовку сполуку одержували (2,10 г, вихід 93 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm: 7,18 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (d,  $J=5,9$  Гц, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 1,15 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 0,81 (t,  $J=6,7$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  603,5, 605,5.

Трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



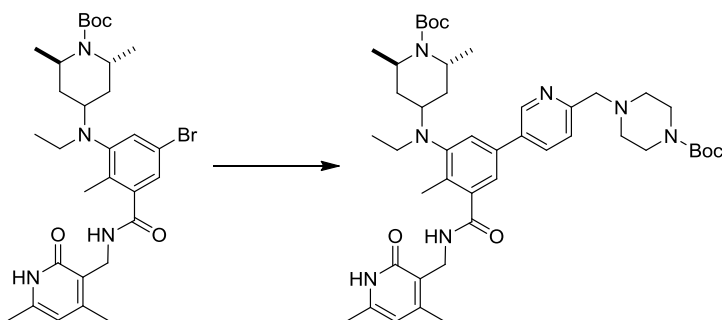
[0176] Розчин трет-бутил-4-((5-бром-3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,166 ммоль), 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (58,4 мг, 0,249 ммоль) і карбонату натрію (61,5 мг, 0,58 ммоль) в 1,4-дискані (1 мл, 11,7 ммоль) та воді (0,2 мл, 11,1 ммоль) дегазували шляхом продування  $N_2$  протягом 15 хв. Потім додавали  $Pd(Ph_3P)_4$  (19,1 мг, 0,017 ммоль) і додатково дегазували протягом 10 хв. Потім суміш герметизували та гріли при 100 °C протягом 4,5 год. Дані МС свідчили про завершення реакції. Суміш розбавляли 5 мл води, екстрагували 3×EtOAc, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та концентрували. Маслянисту рідину очищали за допомогою колоночної флеш-хроматографії ( $SiO_2$ , 10-100 % сумішами EtOAc:гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (88 мг, вихід 84 %).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц) δ ppm: 8,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (ушир, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,29 (ушир, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,75-1,98 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (ушир, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  632,5.

Трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(6-(морфолінометил)піридин-3-іл)феніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



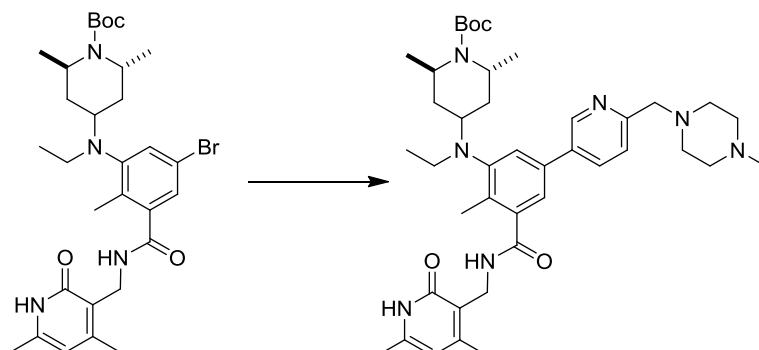
[0177] Зазначену в заголовку сполуку одержували (116 мг, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксіпіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) δ ppm: 8,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=2,0, 8,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,71 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,25 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,89 (t, d, J=6,9 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  701,6.

Трет-бутил-4-((5-(3-((1-(трет-бутоксикарбоніл)-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4-метилфеніл)піридин-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат



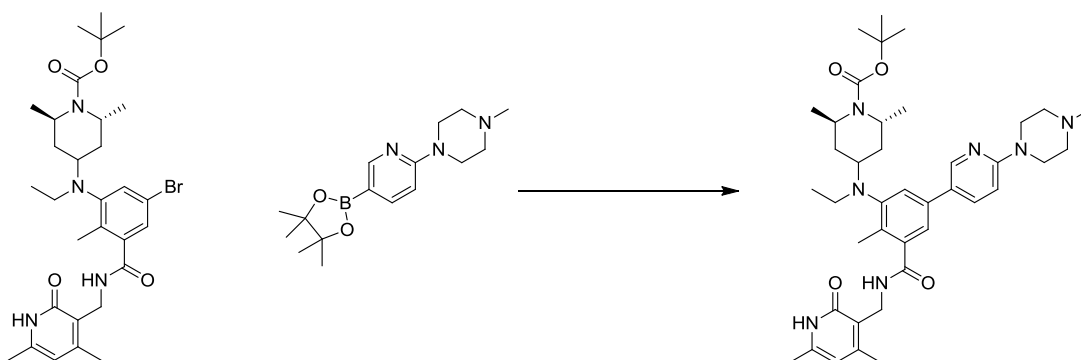
[0178] Зазначену в заголовку сполуку одержували (133 мг, вихід 100 %) у вигляді напівчистої сполуки за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-  
 5 метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  800,8. Продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(6-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)піридин-3-іл)феніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



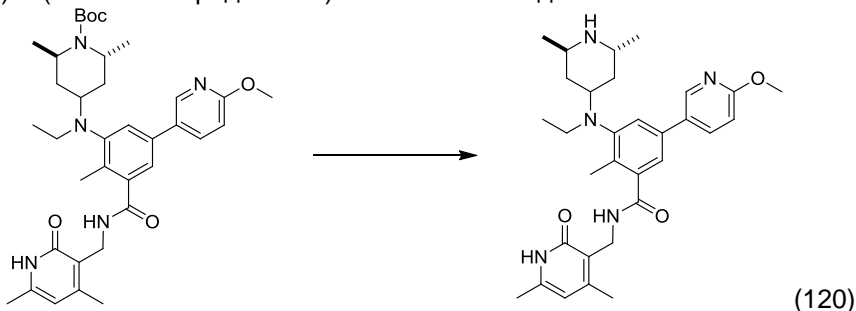
[0179] Зазначену в заголовку сполуку одержували (68,0 мг, вихід 58 %) у вигляді напівчистої сполуки за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-  
 10 метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату. МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  714,7. Продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метил-5-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилат



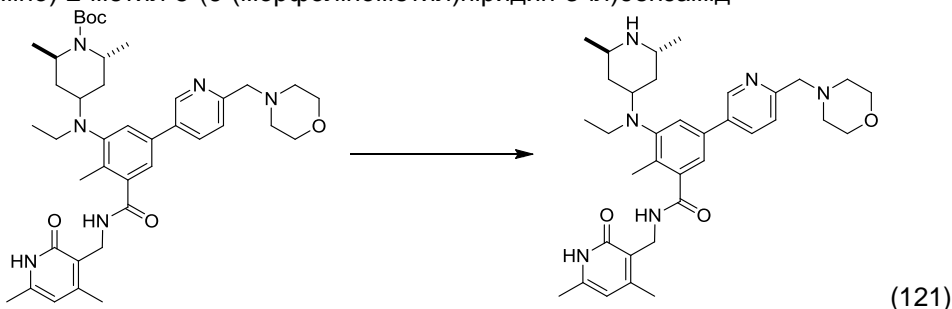
[0180] Зазначену в заголовку сполуку одержували (100 мг, вихід 87 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-  
 25 дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц)  $\delta$  ppm; 12,20 (ушир, s, 1H), 8,35 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,56 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,58 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,43 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 2H), 2,54 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75-1,93 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,3 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  700,7.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилбензамід



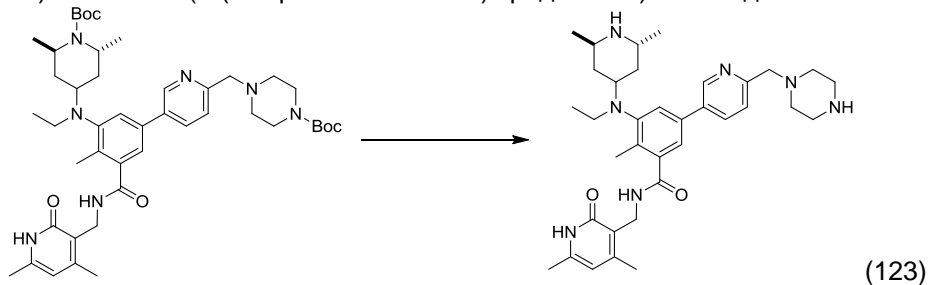
[0181] 4 М розчин HCl (3 мл, 12,0 ммоль) у диксані при КТ додавали до розчину трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамойл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату (88,0 мг, 0,139 ммоль) у ДХМ (2 мл) і відразу спостерігали випадання білого осаду. Через 1 год. дані МС свідчили про завершення реакції. Дані ТШХ (50 % Е/Н) свідчили про відсутність плями вихідної речовини при  $R_f=0,3$ , спостерігали тільки базову лінію. Суміш концентрували й очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (39,6 мг, вихід 54 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 8,30 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,88 (dd,  $J=2,3$ , 8,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,93 (ушир d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,13 (d,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,87 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  532,4.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-2-метил-5-(6-(морфолінометил)піридин-3-іл)бензамід



[0182] Зазначену в заголовку сполуку одержували (30,0 мг, вихід 30 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилбензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 8,67 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,01 (dd,  $J=2,4$ , 8,0 Гц, 1H), 7,57 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,67 (m, 6H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,90 (m Гц, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,24 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,13 (d,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,87 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  601,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-2-метил-5-(6-(піперазин-1-ілметил)піридин-3-іл)бензамід

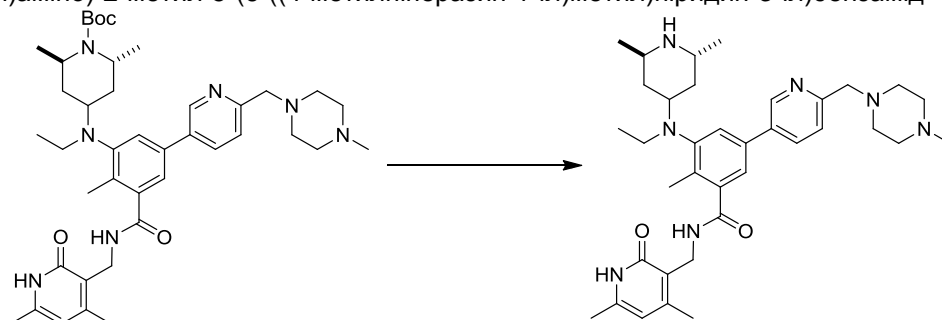


[0183] Зазначену в заголовку сполуку одержували (27,0 мг, вихід 27 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилбензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 8,67 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,01 (dd,  $J=2,3$ , 8,2 Гц, 1H), 7,58 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H),



3,66 (s, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,20 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,87 (t, J=6,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 600,6.

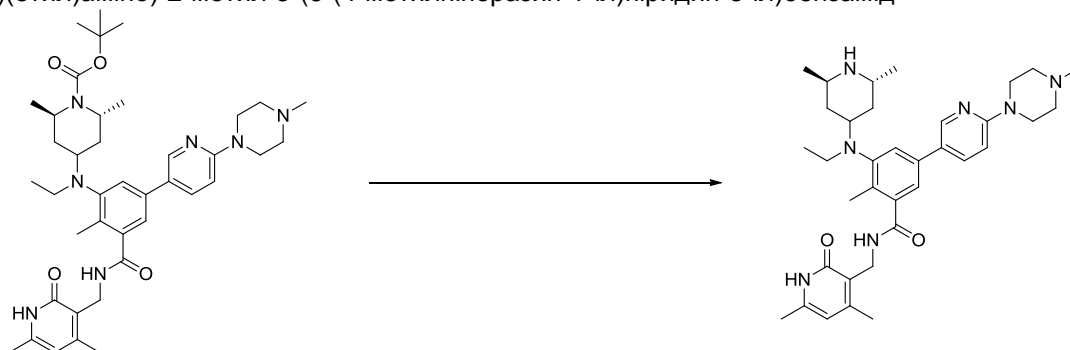
5 N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-2-метил-5-(6-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)піридин-3-іл)бензамід



(122)

[0184] Зазначену в заголовку сполуку одержували (35,0 мг, вихід 59 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,66 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (ушир, 1H), 7,31 (ушир, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,50 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,05 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,86 (t, J=6,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 614,6.

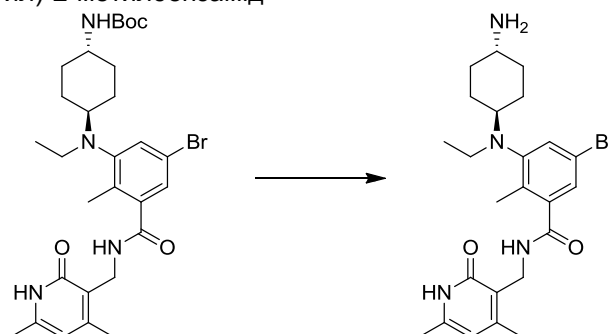
15 N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-2-метил-5-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)бензамід



(124)

[0185] Зазначену в заголовку сполуку одержували (106 мг, вихід 54 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,34 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,81 (J=2,5, 9,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,90 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,90 (t, J=6,9 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 600,5.

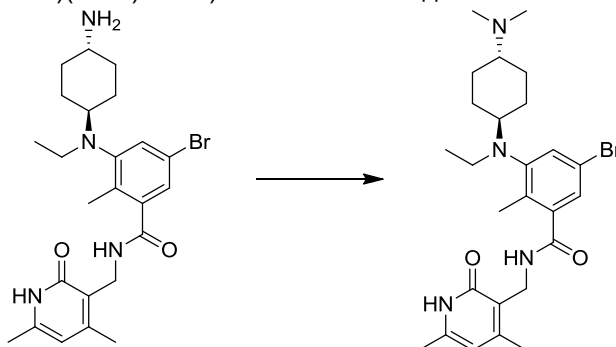
25 3-((4-Транс-аміноциклогексил)(етил)аміно)-5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



[0186] Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного способу одержання для гідрохлориду 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-

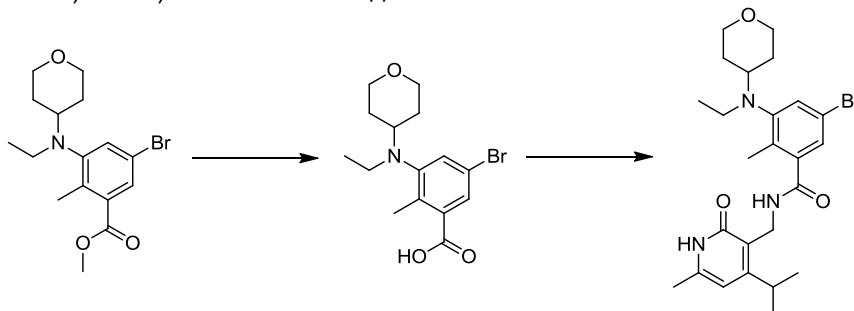
N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду, з наступним очищенням за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % 7 н.  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  у ДХМ) (440 мг, 100 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,30 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,17 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,07 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,85 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  489,3.

5-Бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензамід



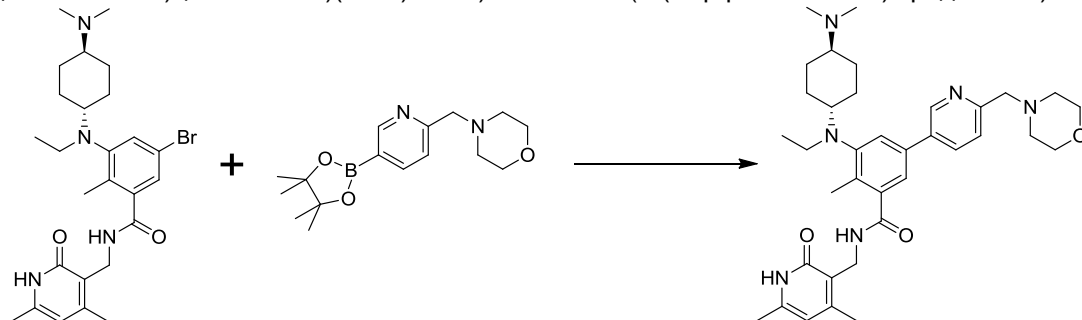
[0187] Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного способу одержання метил-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензоату, з наступним очищенням за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % 7 н.  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  у ДХМ) (335 мг, 72 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,31 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,17 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,08 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H), 0,86 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  519,4.

5-Бром-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



[0188] Зазначену в заголовку сполуку одержували (361 мг, вихід 31 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метилбензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm: 13,8 (ушир, s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,60 (d,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,96 (ушир, d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,22 (d,  $J=6,4$  Гц, 6H), 0,88 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  504,4.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(6-(морфолінометил)піридин-3-іл)бензамід

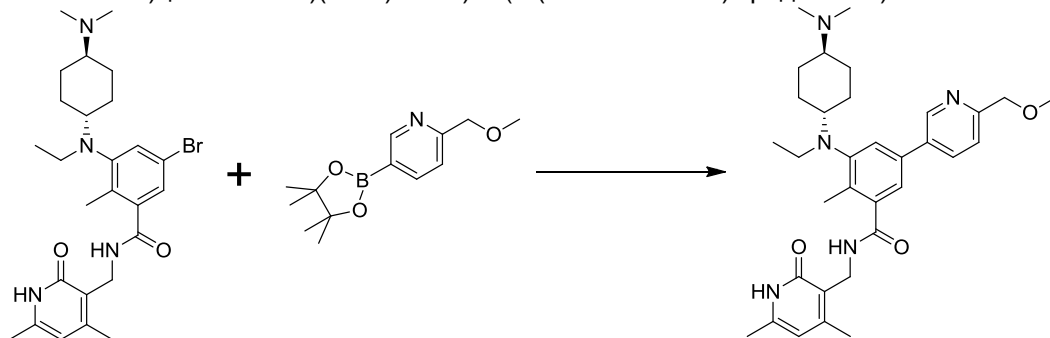


(145)

[0189] Зазначену в заголовку сполуку одержували (64,0 мг, вихід 67 %) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-

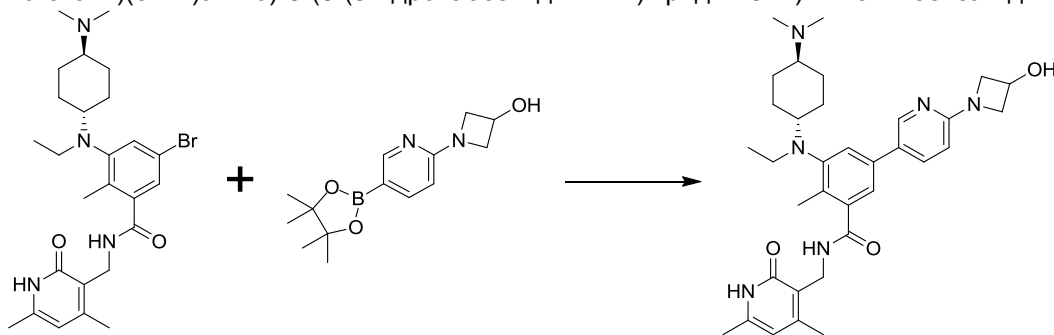
метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,68 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J=8,0$  Гц,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,17 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 9H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 0,90 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  615,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(метоксиметил)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



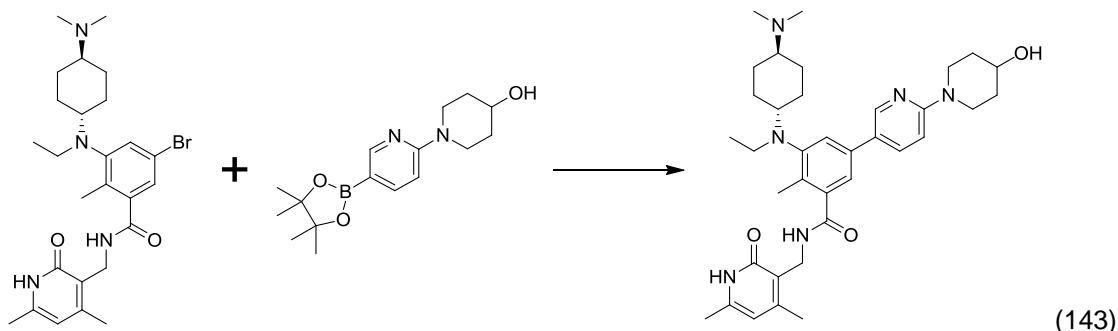
[0190] Зазначену в заголовку сполуку одержували (64,0 мг, вихід 67 %) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,66 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J=2,2$  й 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,30 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,14 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  560,5.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



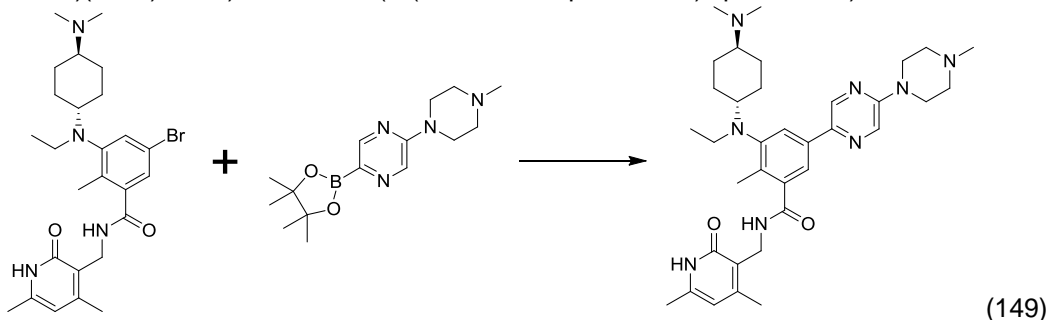
[0191] Зазначену в заголовку сполуку одержували (31,0 мг, вихід 27 %) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,20 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,77 (dd,  $J=8,5$ , 2,4 Гц, 1H), 7,33 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,48 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (dd,  $J=9,4$ , 6,4 Гц, 2H), 3,82 (dd,  $J=9,4$ , 4,5 Гц, 2H), 3,14 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,88 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  587,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(4-гідроксипіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



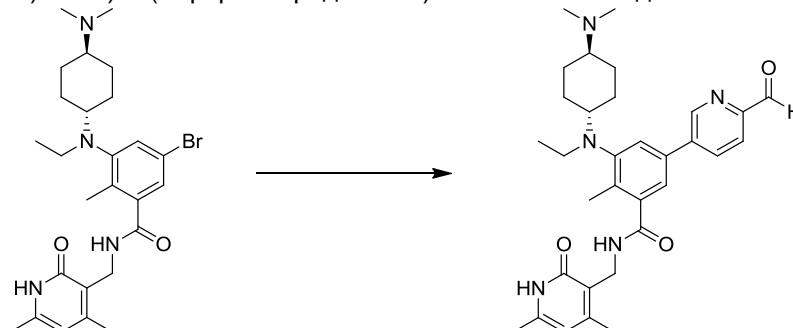
[0192] Зазначену в заголовку сполуку одержували (51,0 мг, вихід 54 %) у вигляді білої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,28 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,75 (dd,  $J=9,0, 2,6$  Гц, 1H), 7,34 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,87 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,07 (dt,  $J=13,5, 4,1$  Гц, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 9H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,91 (m, 6H), 1,39-1,56 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 0,88 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  615,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(5-(4-метилпіперазин-1-іл)піпазин-2-іл)бензамід



[0193] Зазначену в заголовку сполуку одержували (18,0 мг, вихід 19 %) у вигляді ясно-жовтої склоподібної плівки за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d,  $J=1,5$  Гц 1H), 7,56 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,15 (q,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,88 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  615,7.

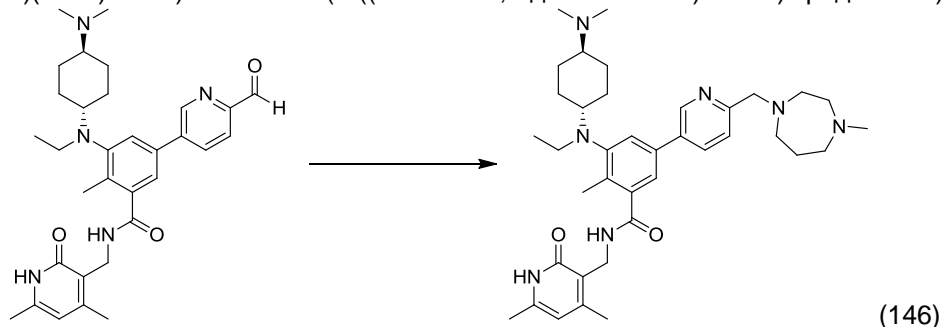
N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-формілпіридин-3-іл)-2-метилбензамід



[0194] У пробірку для мікрохвильового нагрівача вносили 5-бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензамід (286 мг, 0,553 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінальдегід (193 мг, 0,829 ммоль), карбонат натрію (205 мг, 1,934 ммоль), 1,4-дискан (3340 мкл, 39,0 ммоль) і воду (667 мкл, 37,0 ммоль). Суспензію продували  $\text{N}_2$  протягом 5 хв і додавали  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (63,9 мг, 0,055 ммоль). Реакційну суміш продували  $\text{N}_2$  протягом додаткових

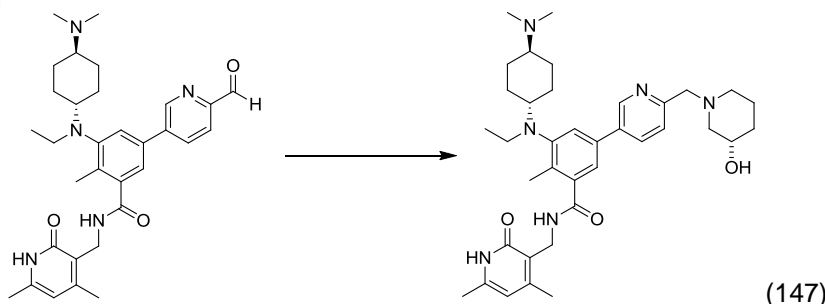
5 хвилин, герметизували та нагрівали до 100 °С протягом 45 хв за допомогою мікрохвильового випромінювання. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою (15 мл) і екстрагували 10 % розчином MeOH/ДХМ (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (12 г колонка, 7 н. розчин NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ = 5-20 %) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді напівчистої жовтої твердої речовини (260 мг, вихід 87 %). МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 544,4. Зазначений напівчистий продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метил-5-(6-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)піридин-3-іл)бензамід



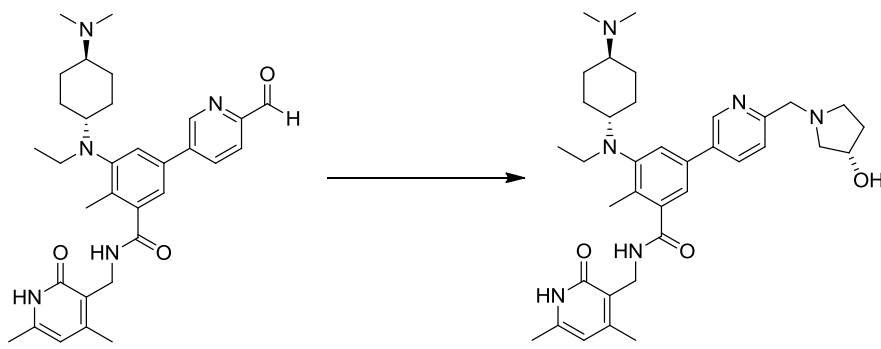
[0195] Зазначену в заголовку сполуку одержували (19,0 мг, вихід 32 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-етил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,64 (dd, J=2,42, 0,86 Гц, 1 H), 8,00 (dd, J=8,14, 2,35 Гц, 1 H), 7,60 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,42 (d, J=2,02 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (m, 7H), 2,72 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,29 (s, 9H), 2,21 (s, 3 H), 1,93 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 642,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)метил)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



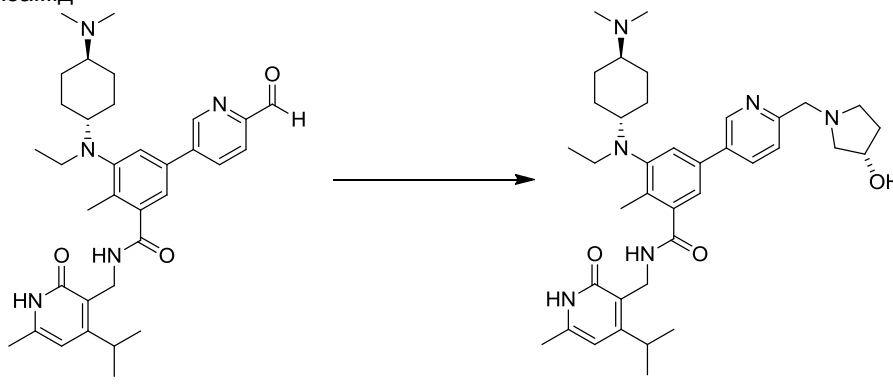
[0196] Зазначену в заголовку сполуку одержували (10,0 мг, вихід 20 %) у вигляді білої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-етил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm; 8,65 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=1,3 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,66 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,65 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,67 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,93 (d, J=9,8 Гц, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,44 (m, 4H), 1,21 (m, 5H), 0,86 (t, J=7,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 629,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



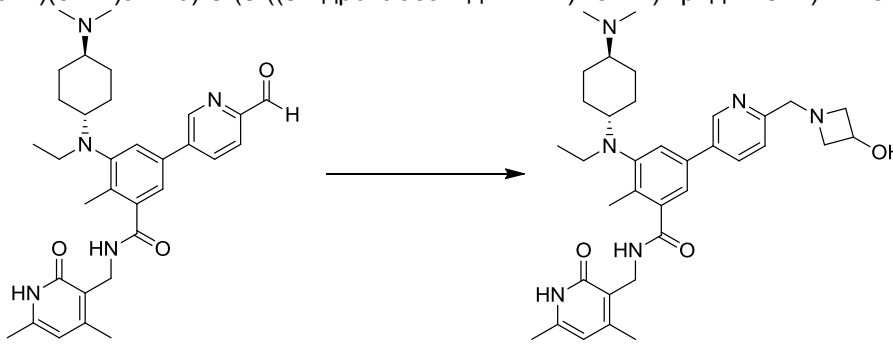
[0197] Зазначену в заголовку сполуку одержували (7,00 мг, вихід 15 %) у вигляді білої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-етил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm; 8,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=1,4, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,78 (q, J=13,9, 8,25 Гц, 2H), 3,14 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,21 (m, 4H), 0,86 (t, J=7,1 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 615,6.

N-((4-Ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)метил)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



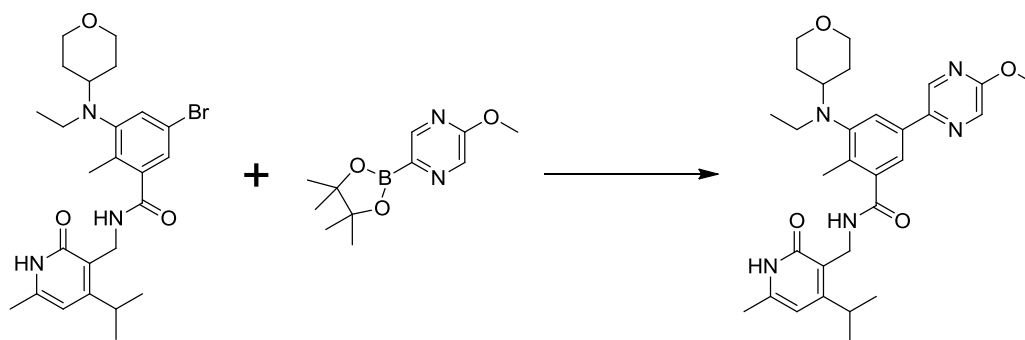
[0198] Зазначену в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного вищеописаному способу одержання сполуки 148.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(6-(((S)-3-гідроксіазетидин-1-іл)метил)піридин-3-іл)-2-метилбензамід



[0199] Зазначену в заголовку сполуку одержували (7,00 мг, вихід 12 %) у вигляді білої твердої речовини за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-етил-2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)аміно)-5-фтор-2-метилбензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,66 (d, J=2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=2,6, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,79 (ушир, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 601,6.

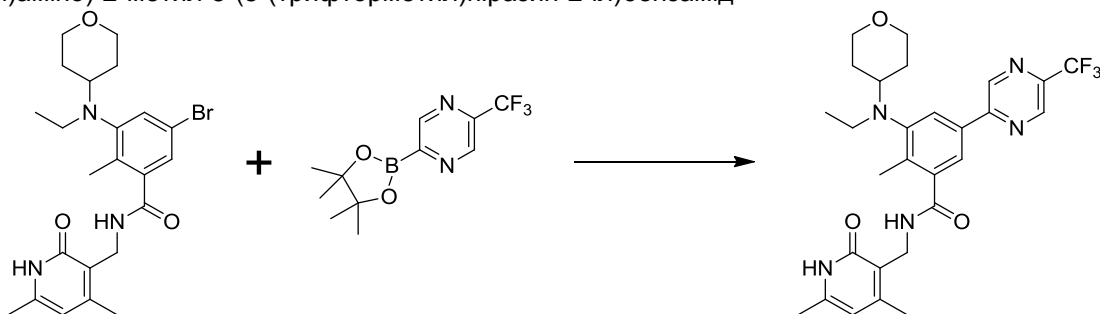
N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-5-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-метилбензамід



(126)

[0200] Зазначену в заголовку сполуку одержували (11,2 мг, вихід 21 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,57 (J=1,2 Гц, 1H), 8,21 (J=1,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,21 (J=0,9 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (ушир d, J=11,6 Гц, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,13 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,21 9d, J=6,7 Гц, 6H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 534,4.

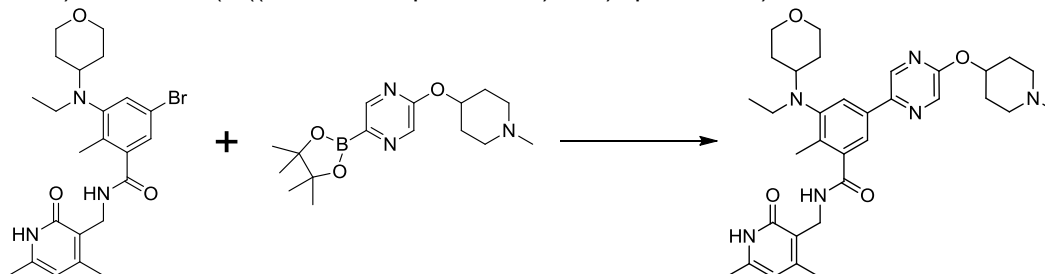
N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(5-(трифторметил)піразин-2-іл)бензамід



(128)

[0201] Зазначену в заголовку сполуку одержували (5,10 мг, вихід 8,1 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц): δ ppm 10,30 (ушир, 1H), 9,05 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,92 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,24 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,57 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,97 (ушир d, J=7,9 Гц, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,15 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,06 (dddd, J=7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 4H), 0,91 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 544,5.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(5-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піразин-2-іл)бензамід

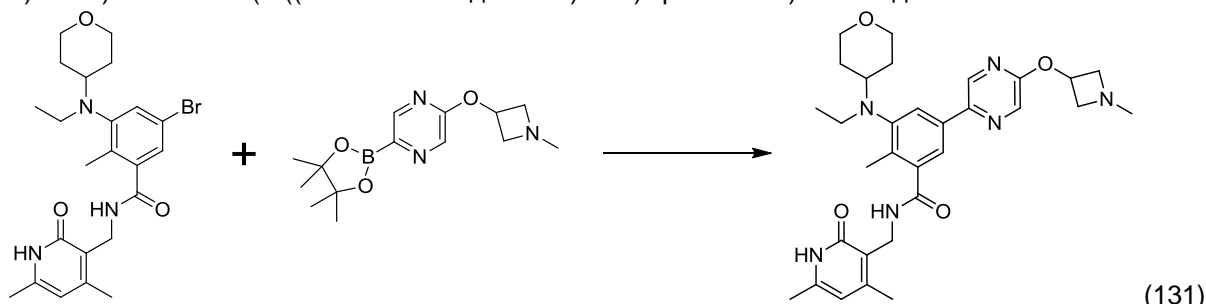


(132)

[0202] Зазначену в заголовку сполуку одержували (28,0 мг, вихід 22 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц): δ ppm 8,39 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,56 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,94 (ушир d, J=11,3 Гц, 2H), 3,32 (ddd, J=11,1, 11,1, 2,8 Гц, 2H), 3,11 (q,

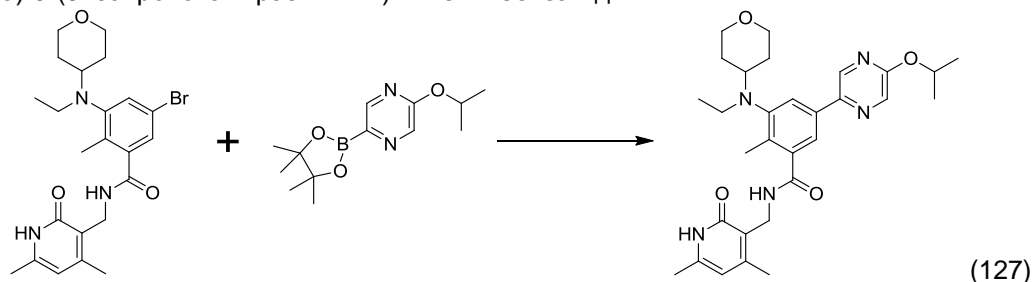
$J=7,0$  Гц 2 H), 3,04 (dddd,  $J=9,4, 9,4, 4,9, 4,9$  Гц, 1 H), 2,76-2,69 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,33-3,28 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,09-2,05 (m, 4 H), 1,86 (dddd,  $J=12,5,12,5, 3,7, 3,7$  Гц, 2 H), 1,74-1,64 (m, 2 H), 0,88 (t,  $J=7,0$  Гц, 3 H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  589,6.

5 N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(5-((1-метилазетидин-3-іл)окси)піразин-2-іл)бензамід



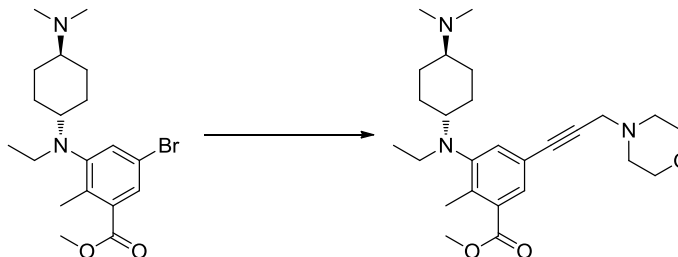
[0203] Зазначену в заголовку сполуку одержували (21,0 мг, вихід 18 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-  
10 транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц):  $\delta$  ppm 8,39 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,21 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,22 (t,  $J=6,0$  Гц 1H), 5,91 (s, 1H), 5,21 (dddd,  $J=5,9, 5,9, 5,9, 5,9$  Гц, 1H), 4,56 (d,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,94 (ушир d,  $J=11,3$  Гц, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,32 (ddd,  $J=11,1, 11,1, 3,2$  Гц, 2H), 3,17-3,09 (m, 4H), 3,06 (dddd,  $J=10,1, 10,1, 5,0, 5,0$  Гц, 1H) 2,41 (s, 3 H),  
15 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4H), 0,88 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  561,5.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-(5-ізопропоксипіразин-2-іл)-2-метилбензамід



[0204] Зазначену в заголовку сполуку одержували (23,0 мг, вихід 34 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-  
20 транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату, з наступним очищенням за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц):  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,24 (t,  $J=6,0$  Гц 1H), 5,91 (s, 1H), 5,27 (septet,  $J=6,4$  Гц, 1H),  
25 4,56 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,94 (ушир d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 3,32 (ddd,  $J=11,2, 11,2, 2,8$  Гц, 2H), 3,12 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,32 (dddd,  $J=9,9, 9,9, 4,8, 4,8$  Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73-1,66 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,89 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[M+H]^+$  534,5.

Метил-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(морфолін-4-іл)-1-пропін-1-іл]бензоат

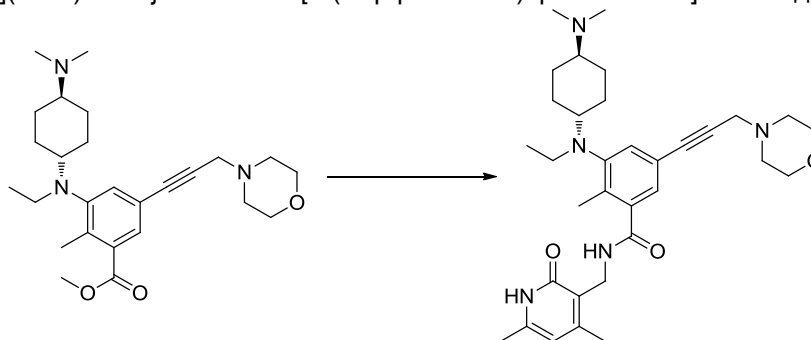


[0205] До розчину метил-5-бром-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метилбензоату (80 мг, 0,201 ммоль) і 4-(1-пропін-3-іл)морфоліну (0,051 мл, 0,4 ммоль) у ДМФА (4 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (23,0 мг, 0,0199 ммоль),  $\text{CuI}$  (7,60 мг, 0,0399 ммоль) і триетиламін (0,056 мл, 0,399 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С  
35 протягом 1,5 години. Суміш охолоджували до кт, розбавляли  $\text{EtOAc}$  і водою та фільтрували



через шар целіту. Фільтрат розділяли. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від сумішей  $\text{EtOAc}$ /гептан = 1/3-1/1 до  $\text{EtOAc}$ ) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту (73,2 мг, ~ 76 % чистота, 64 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,68 (ушир-s, 1H), 7,29 (ушир-s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,80 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,03 (q,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,60-2,67 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 4H), 1,17-1,36 (m, 4H), 0,84 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,4.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(морфолін-4-іл)проп-1-ін-1-іл]бензамід

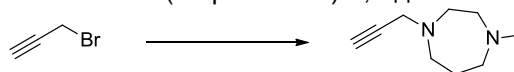


(111)

[0206] До розчину метил-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(морфолін-4-іл)-1-пропін-1-іл]бензоату (56,2 мг, 0,127 ммоль) в етанолі (1,5 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин  $\text{NaOH}$  (5 н., 0,051 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 1,5 години. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували у вакуумі, переганяли у вигляді азеотропа з толуолом (два рази) і сушили у вакуумі.

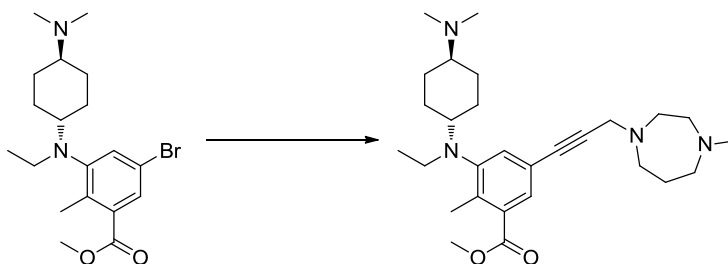
До розчину неочищеної 3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(морфолін-4-іл)-1-пропін-1-іл]бензойної кислоти та  $\text{HCl}$  солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (31,1 мг, 0,165 ммоль) у ДМСО (2 мл) при перемішуванні додавали РУБОР (100 мг, 0,191 ммоль) й основу Хуніга (0,066 мл, 0,381 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 14 год. Реакцію гасили водою, суміш розбавляли  $\text{CHCl}_3$  і розділяли. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від  $\text{EtOAc}$  до сумішей  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10/1-5/1$ ). Суміш розтирали з сумішшю  $\text{EtOAc}$ -гексан із одержанням зазначеної в заголовку сполуки (34,7 мг, 49 %). Сполуку додатково очищали за допомогою преп. ТШХ ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішшю  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10/1$ ; 4 прояви) і розтирали з сумішшю  $\text{EtOAc}$ -гексан із одержанням сполуки з високим ступенем чистоти у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 7,15 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,51 (d,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,73-3,86 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,01 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,62-2,66 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,82-1,87 (m, 4H), 1,12-1,42 (m, 4H), 0,83 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  562,6; ВЕРХ 95,4 % чистота.

1-Метил-4-(1-пропін-3-іл)-1,4-діазепан



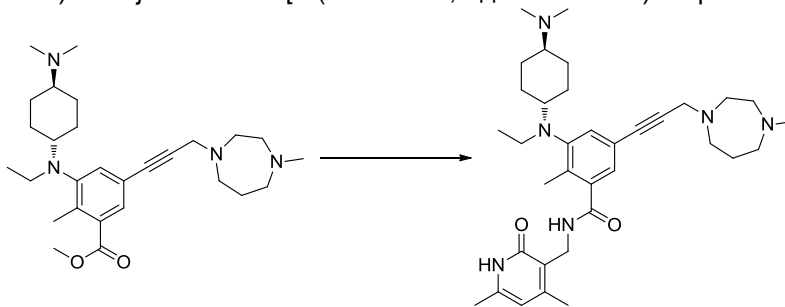
[0207] До розчину 3-бром-1-пропіну (прибл. 9,2 М, 865 мкл, 7,96 ммоль) в ацетоні (8 мл) при перемішуванні додавали карбонат цезію (2,85 г, 8,76 ммоль) і 1-метилгомопіперазин (1,00 г, 8,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 годин. Потім реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої маслянистої рідини (887 мг, 61 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 3,38 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,76-2,84 (m, 4H), 2,63-2,70 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (s, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H).

Метил-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-1-пропін-1-іл]бензоат



[0208] До розчину метил-5-бром-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил) аміно]-2-метилбензоату (295 мг, 0,742 ммоль) і 1-метил-4-(1-пропін-4-іл)-1,4-діазепану (338 мг, 2,23 ммоль) у ДМФА (7,4 мл) при перемішуванні додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (171 мг, 0,148 ммоль),  $\text{CuI}$  (28 мг, 0,148 ммоль), і триетиламін (0,31 мл, 2,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кт, розбавляли  $\text{EtOAc}$  і водою та фільтрували через шар целіту. Фільтрат розділяли. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від сумішей  $\text{EtOAc}$ /гептан = 1/2-1/1 до  $\text{EtOAc}$ ) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту (120 мг, 72 % чистота, 35 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 7,29-7,33 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,03 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,85-2,90 (m, 4H), 2,62-2,71 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 6H), 1,13-1,40 (m, 4H), 0,84 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  469,5.

N-[(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-1-пропін-1-іл]бензамід

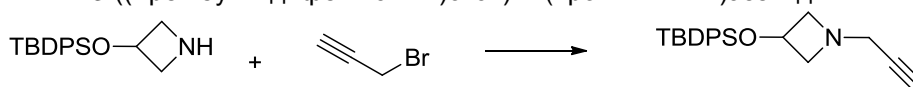


(112)

[0209] До розчину метил-3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-1-пропін-1-іл]бензоату (120 мг, 0,256 ммоль) в етанолі (4 мл) при перемішуванні додавали водн. розчин  $\text{NaOH}$  (5 н., 0,150 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 2 годин. Після охолодження до КТ реакційну суміш нейтралізовували 2 н. розчином  $\text{HCl}$  (0,25 мл), концентрували у вакуумі, переганяли у вигляді азеотропа з толуолом (два рази) і сушили у вакуумі.

До розчину неочищеної 3-[[транс-4-(диметиламіно)циклогексил](етил)аміно]-2-метил-5-[3-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-1-пропін-1-іл]бензойної кислоти та  $\text{HCl}$  солі 3-(амінометил)-4,6-диметил-1,2-дигідропіридин-2-ону (63,0 мг, 0,333 ммоль) у ДМФА (4 мл) при перемішуванні додавали  $\text{PyBOP}$  (200 мг, 0,384 ммоль) й основу Хуніга (0,179 мл, 1,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 14 год. Суміш випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі ( $\text{NH-SiO}_2$ ; від  $\text{EtOAc}$  до сумішей  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10/1$ -5/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (101 мг, 67 %). Сполуку додатково очищали за допомогою преп. ТШХ ( $\text{NH-SiO}_2$ ; сумішшю  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10/1$ ; 4 прояви) і розтирали з сумішшю ТБМЕ-гексан із одержанням сполуки з високим ступенем чистоти у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 7,13-7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,50 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,01 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,84-2,90 (m, 4H), 2,69-2,73 (m, 4H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 6H), 1,13-1,40 (m, 4H), 0,83 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  589,6; ВЕРХ 93,5 % чистота.

3-((Трет-бутилдифенілсиліл)оксі)-1-(проп-2-ін-1-іл)азетидин

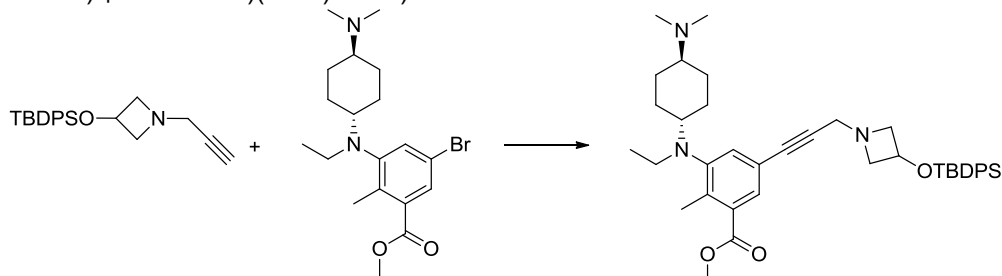


US2012/28950 A1

[0210] До розчину 3-((трет-бутилдифенілсиліл)оксі)азетидину (935 мг, 3,00 ммоль) й основу Хуніга (786 мл, 4,50 ммоль) у ДХМ (10 мл) при -78 °С при перемішуванні повільно додавали пропаргілбромід (267 мл, 3,00 ммоль). Через 5 хв реакційну суміш повільно нагрівали до 23 °С і

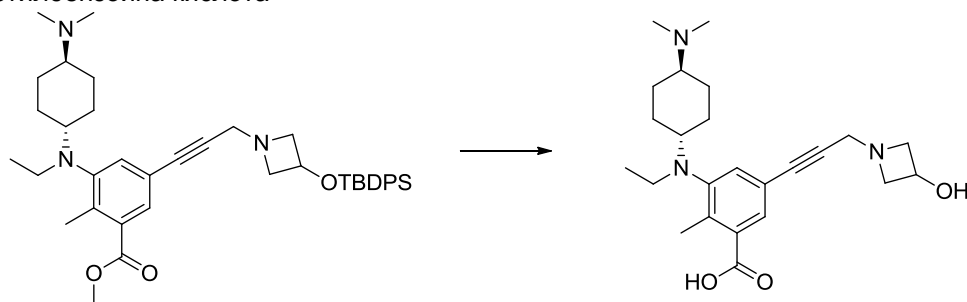
перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водою, водн. фазу екстрагували ДХМ, об'єднані органічні екстракти сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (сумішшю гептан/ $\text{EtOAc}$ =3/1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (588 мг, вихід 49 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm: 7,63 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 4,42 (dddd,  $J$ =5,6 Гц, 1H), 3,45 (ddd,  $J$ =2,4, 6,0, 6,0 Гц, 2H), 3,28 (d,  $J$ =2,4 Гц, 2H), 3,19 (ddd,  $J$ =2,0, 6,0, 6,0 Гц, 2H), 2,27 (t,  $J$ =2,4 Гц, 1H), 1,06 (s, 9H).

Метил-5-(3-(3-((трет-бутилдифенілсиліл)оксі)азетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоат



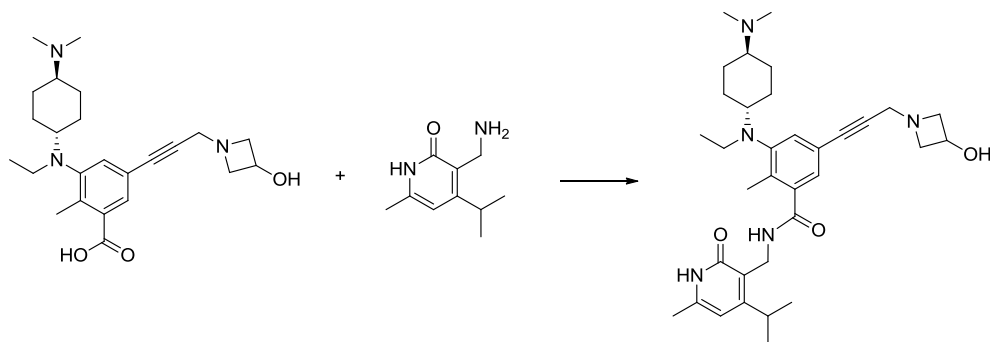
[0211] Розчин 3-((трет-бутилдифенілсиліл)оксі)-1-(проп-2-ін-1-іл)азетидину (584 мг, 1,67 ммоль), метил-5-бром-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (604 мг, 1,52 ммоль) і триетиламіну (2,10 мл, 15,2 ммоль) у ДМФА (15 мл) продували  $\text{N}_2$  протягом 10 хв. Потім додавали  $\text{CuI}$  (28,9 мг, 152 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (88,0 мг, 0,076 ммоль) і продували  $\text{N}_2$  протягом додаткових 10 хв. Реакційну суміш гріли при  $100^\circ\text{C}$  протягом 6 год., а потім охолоджували до кт. Реакцію гасили нас. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водою та відділену водн. фазу екстрагували ТБМЕ. Об'єднані органічні екстракти сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (10 % 7 н.  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-коричневої піни (709 мг, вихід 70 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц)  $\delta$  ppm: 7,58 (m, 5H), 7,39 (m, 7H), 4,40 (dddd,  $J$ =6,0 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,05 (ddd,  $J$ =6,8 Гц, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,23 (m, 1H), 1,89 (ушир d,  $J$ =9,6 Гц, 4H), 1,37 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,82 (t,  $J$ =6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  666,6.

3-((4-Транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-2-метилбензойна кислота



[0212] До розчину метил-5-(3-(3-((трет-бутилдифенілсиліл)оксі)азетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-2-метилбензоату (696 мг, 1,05 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) додавали 1,0 н. водн. розчин  $\text{NaOH}$  (3,2 мл, 3,20 ммоль). Реакційну суміш гріли при  $60^\circ\text{C}$  протягом 6 год. Після охолодження до  $23^\circ\text{C}$  додавали 1,0 н. водн. розчин  $\text{HCl}$  (3,3 мл, 3,30 ммоль). Суміш концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищених продуктів. МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,4.

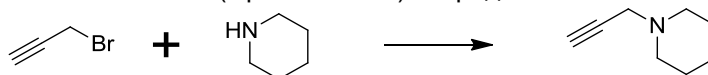
3-((4-Транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



(110)

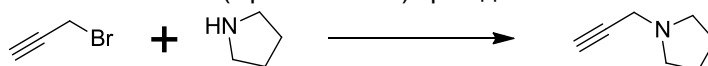
[0213] До розчину 3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіазетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-2-метилбензойної кислоти (неочищеної, 432 мг, 1,05 ммоль) і 3-(амінометил)-4-ізопропіл-6-метилпіридин-2(1H)-ону (162 мг, 0,90 ммоль) у ДМСО (5 мл) при перемішуванні додавали EDC (258 мг, 1,45 ммоль) і НОВТ (206 мг, 1,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 20 год. Фракцію суміші очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (16,7 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 7,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,36 (dddd, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=2,0, 6,4 Гц, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,17 (dd, J=2,0, 6,4 Гц, 2H), 3,08 (ddd, J=6,8 Гц, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,24 (m, 2H), 0,84 (t, J=6,8 Гц, 3H). <sup>13</sup>C-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 172,26, 166,06, 163,28, 151,26, 145,72, 140,51, 135,90, 129,27, 126,36, 121,68, 121,28, 105,95, 85,86, 84,79, 64,88, 63,19, 63,00, 62,30, 47,16, 42,07, 41,74, 35,86, 31,08, 29,63, 28,45, 23,03, 19,01, 15,55, 13,78; МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 576,6.

1-(Проп-2-ін-1-іл)піперидин



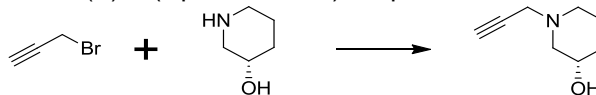
[0214] До розчину піперидину (388 мг, 4,56 ммоль) в ацетоні (10 мл) при перемішуванні додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1490 мг, 4,56 ммоль), а потім по краплях додавали 3-бромпроп-1-ін (542 мг, 4,56 ммоль). Після перемішування протягом вихідних при кт реакційну суміш фільтрували та фільтрат випарювали досуха. Залишок розподіляли між етиловим ефіром і водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Відділений органічний шар сушили та випарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (389 мг, вихід 69 %) у вигляді помаранчево-коричневої маслянистої рідини. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 3,27 (d, J=2,5 Гц, 2H), 2,45-2,53 (m, 4H), 2,22 (t, J=2,6 Гц, 1H), 1,58-1,64 (m, 4H), 1,39-1,45 (m, 2H).

1-(Проп-2-ін-1-іл)піролідин



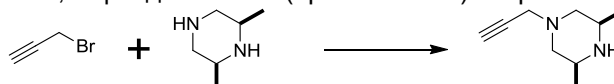
[0215] Зазначену в заголовку сполуку одержували (423 мг, 61 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 1-(проп-2-ін-1-іл)піперидину. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 3,39 (d, J=2,6 Гц, 2H), 2,58-2,62 (m, 4H), 2,19 (t, J=4,1 Гц, 1H), 1,77-1,80 (m, 4H).

(S)-1-(Проп-2-ін-1-іл)піперидин-3-ол



[0216] Зазначену в заголовку сполуку одержували (138 мг, 46 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 1-(проп-2-ін-1-іл)піперидину. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm: 3,78-3,83 (m, 1H), 3,28 (t, J=2,6 Гц, 2H), 2,68 (ушир d, J=10 Гц, 1H), 2,38-2,49 (m, 3H), 2,24 (t, J=2,5 Гц, 1H), 1,42-1,83 (m, 4H).

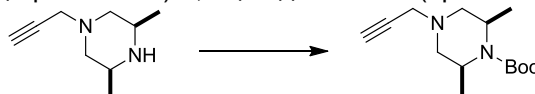
3,5-Цис-диметил-1-(проп-2-ін-1-іл)піперазин



[0217] Розчин 2,6-цис-диметилпіперазину (1920 мг, 16,8 ммоль) у ДХМ (10 мл) при -78 °С додавали до розчину 3-бромпроп-1-іну (500 мг, 4,20 ммоль) у ДХМ (10 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв, а потім нагрівали до кт. Дані МС вказували на наявність сильного піка цільової сполуки при 153 (M+H) і піка надлишку вихідної речовини при 115 (M+H), що свідчило про завершення реакції. Дані ТШХ (10 % 7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ) продемонстрували R<sub>f</sub>=0,6 для нової плями та R<sub>f</sub>=0,4 для вихідного аміну. У результаті концентрування суміші й очищення за

допомогою хроматографії (50 г колонка, 10 % розчин MeOH/ДХМ, а потім 5 % 7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ) одержували зазначену в заголовку сполуку (0,550 г, вихід 86 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц) δ ppm; 4,84 (ушир, 1H), 3,31 (d, J=2,4 Гц, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,79 (dd d, J=2,1, 11,3 Гц, 2H), 2,26 (t, J=2,4 Гц, 1H), 1,89 (dd, J=10,4, 10,7 Гц 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 153,1.

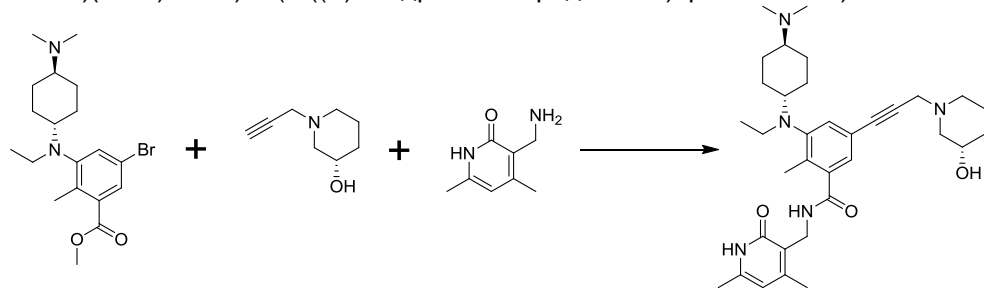
5 1-(Трет-бутилдифенілсиліл)-2,6-цис-диметил-4-(проп-2-ін-1-іл)піперазин



[0218] Зазначену в заголовку сполуку одержували (138 мг, 46 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-(етил(5-фтор-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц): δ ppm 4,16 (ушир, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,25 (ушир, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,37 (s, J=6,7 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 253,2.

10

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-2-метилбензамід



(108)

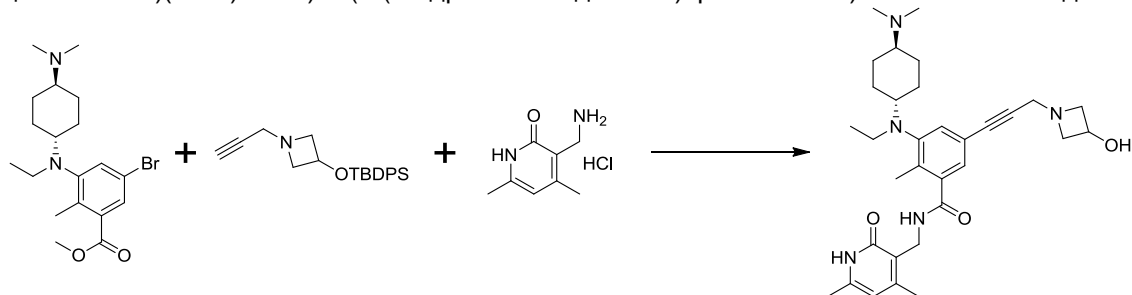
15

[0219] Зазначену в заголовку сполуку одержували (27,0 мг, вихід 43 %) за допомогою трьохстадійного способу, аналогічного способу одержання 3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,19 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,48 (d, J=1,8 Гц, 2H), 3,04 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,96-3,01 (m, 1H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 3H), 1,72-1,90 (m, 6H), 1,13-1,59 (m, 6H), 0,80 (t, J=7,1 Гц, 3H). МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 576,8.

20

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-2-метилбензамід

25



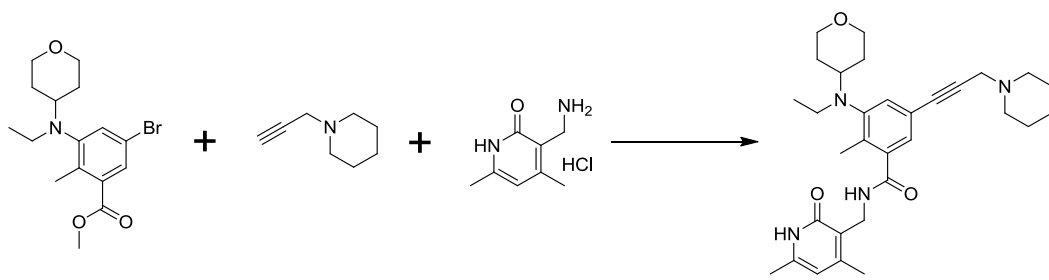
(109)

[0220] Зазначену в заголовку сполуку одержували (64,0 мг, вихід 41 %) за допомогою трьохстадійного способу, аналогічного способу одержання 3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,22 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,04 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 4H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,10-1,23 (m, 2H), 0,80 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 548,7.

30

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(3-(піперидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензамід

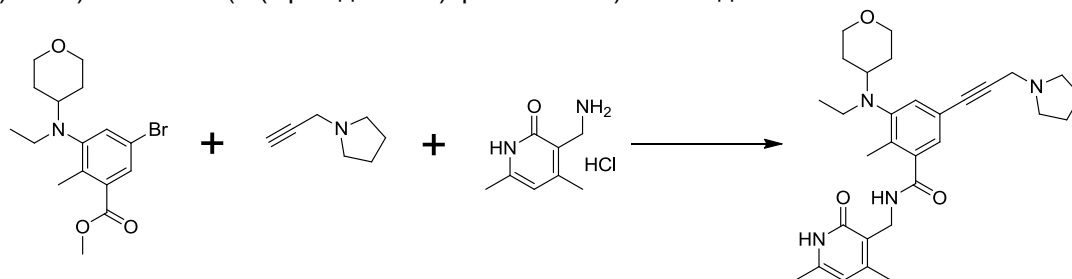
35



(106)

[0221] Зазначену в заголовку сполуку одержували (33,0 мг, вихід 50 %) за допомогою трьохстадійного способу, аналогічного способу одержання 3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,60 (ушир, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (m, 8H), 1,48 (ушир, 2H), 0,84 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 519,4.

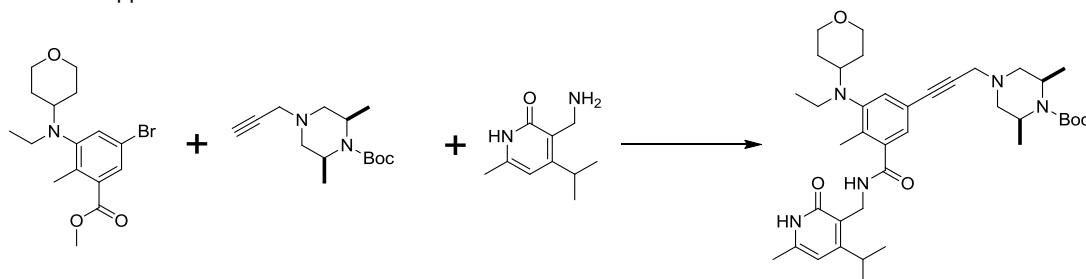
N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(3-(піролідин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)бензамід



(107)

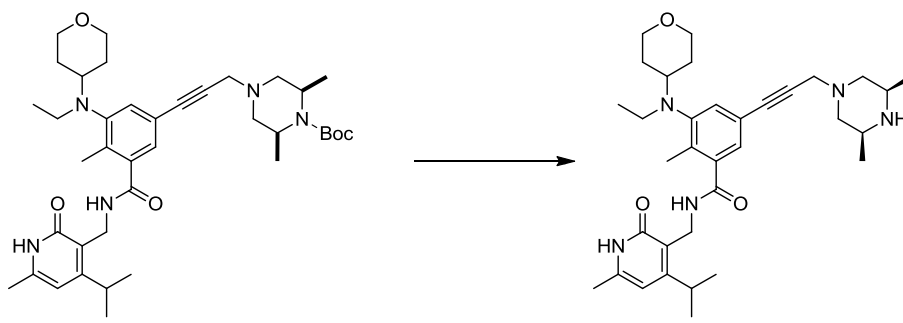
[0222] Зазначену в заголовку сполуку одержували (30,0 мг, вихід 23 %) за допомогою трьохстадійного способу, аналогічного способу одержання 3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,25 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,71 (ушир, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 4H), 0,83 (t, J=6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 505,5.

5-(3-(4-(Трет-бутилдифенілсиліл)-3,5-цис-диметилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



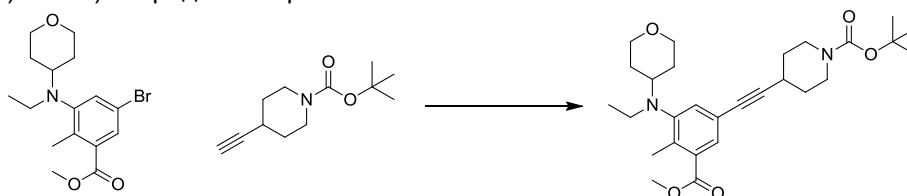
[0223] Зазначену в заголовку сполуку одержували (40,0 мг, вихід 15 %) за допомогою трьохстадійного способу, аналогічного способу одержання 3-((4-транс-(диметиламіно)циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду. Зазначену в заголовку сполуку очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,25 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,23 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,38 (dd, J=11,5, 4,1 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,7-1,58 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (d, J=6,7 Гц, 6H), 1,23 (d, J=6,9 Гц, 6H), 0,84 (t, J=6,9 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 676,7.

5-(3-(Цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



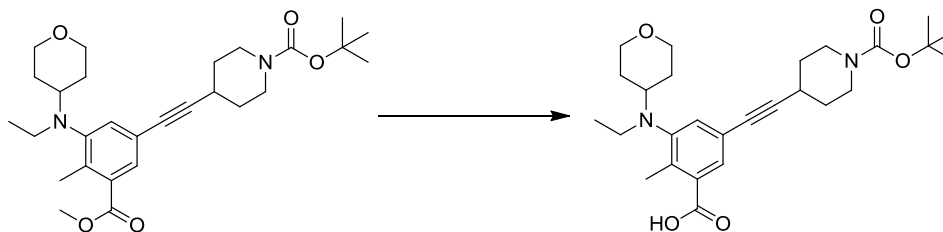
[0224] До розчину 5-(3-(4-(трет-бутилдифенілсиліл)-3,5-цис-диметилпіперазин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду (40 мг, 0,059 ммоль) у ДХМ (381 мкл, 5,918 ммоль) при КТ додавали 4 М розчин НСІ в 1,4-дискані (1480 мкл, 5,918 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш концентрували та залишок очищали за допомогою зворотно-фазової ВЕРХ/МС з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (33 мг, вихід 97 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7,27 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,23 (d, J=0,6 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,07 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (t, J=10,8 Гц, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (qd, J=12,7, 4,2 Гц, 2H), 1,23 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,09 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0,84 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 576,5.

Трет-бутил-4-((3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-(метоксикарбоніл)-4-метилфеніл)етиніл)піперидин-1-карбоксилат



[0225] До розчину метил-5-бром-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метилбензоату (1,80 г, 5,05 ммоль) і трет-бутил-4-етинілпіперидин-1-карбоксилату (1,80 г, 8,59 ммоль) у ДМФА (40 мл) додавали триетиламін (2,82 мл, 20,2 ммоль) і йодид міді(І) (0,096 г, 0,505 ммоль). Реакційну суміш дегазували шляхом продування азоту протягом 15 хв. Потім додавали тетракіс (трифенілфосфін)палладій(0) (0,292 г, 0,253 ммоль) і суміш дегазували протягом додаткових 10 хв шляхом продування азоту. Реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 6 год. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>, екстрагували ТБМЕ (3 × 40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (0-40 % сумішами AcOEt/гептан) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2,40 г, вихід 98 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц) δ ppm: 7,65 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,97 (ушир d, J=11,3 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,34 (dt, J=2,0, 11,7 Гц, 2H), 3,24 (ddd, J=3,4, 8,8, 12,2 Гц, 2H), 3,08 (ушир, 2H), 2,98 (ушир, 1H), 2,80 (dddd, J=3,9, 3,9, 3,9, 3,9 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (t, J=6,8 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 485,4.

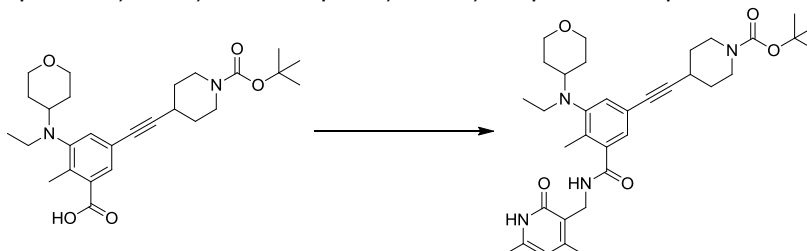
5-((1-(Трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)етиніл)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метилбензойна кислота



[0226] До розчину трет-бутил-4-((3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-(метоксикарбоніл)-4-метилфеніл)етиніл)піперидин-1-карбоксилату (2,4 г, 4,95 ммоль) в етанолі (20,0 мл) при КТ додавали розчин гідроксиду натрію (0,565 г, 14,1 ммоль) у воді (3,0 мл). Реакційну суміш гріли при 60 °С протягом 6 год. Реакцію гасили 1 М розчином НСІ (5 мл), а потім додавали надлишок розчину лимонної кислоти для одержання рН 5. Суміш концентрували для видалення EtOH й отриману водну фазу екстрагували AcOEt (2 × 40 мл). Органічні шари поєднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (10-100 % сумішами AcOEt/гептан) з одержанням зазначеної в

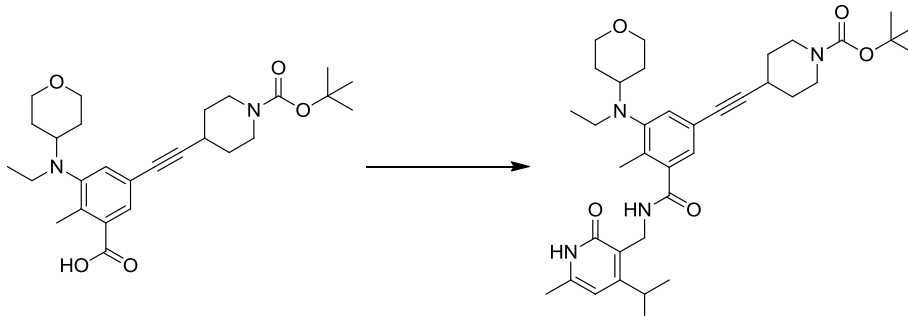
заголовку сполуки (2,30 г, вихід 99 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц)  $\delta$  ppm; 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,98 (ушир d,  $J=11,3$  Гц, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,35 (dt,  $J=1,5, 11,3$  Гц, 2H), 3,25 (ddd,  $J=3,4, 8,3, 12,2$  Гц, 2H), 3,11 (ушир, 2H), 3,00 (ушир, 1H), 2,81 (dddd,  $J=3,9, 3,9, 3,9, 3,9$  Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 0,90 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  471,4.

5 Трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(етил (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-4-метилфеніл)етиніл)піперидин-1-карбоксилат



[0227] До розчину 5-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)етиніл)-3-(етил (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метилбензойної кислоти (1,06 г, 2,25 ммоль) у ДМСО (5,8 мл) при КТ додавали триетиламін (0,90 мл, 6,44 ммоль) і (4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) метанамініхлорид (0,405 г, 2,15 ммоль). Прозорий розчин ставав гетерогенним. Потім додавали НОВТ (0,493 г, 3,22 ммоль) і EDC (0,617 г, 3,22 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію гасили водою (80 мл) і суспензію перемішували протягом 1 год. при КТ. Суспензію фільтрували та шар фільтрату промивали водою (2 × 20 мл). Зібрану тверду речовину сушили під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1,27 г, вихід 98 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 7,22 (s, 1H), 7,08 (d,  $J=1,0$  Гц 1H), 6,11 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,92 (ушир d,  $J=10,8$  Гц, 2H), 3,78 (dd,  $J=4,4, 5,4$  Гц, 1H), 3,75 (dd,  $J=4,4, 5,4$  Гц, 1H), 3,36 (t,  $J=11,7$  Гц, 2H), 3,21 (ушир t,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,07 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,01 (dddd,  $J=3,9, 3,9, 11,3, 11,3$  Гц, 1H), 2,84 (dddd,  $J=3,4, 3,4, 3,9, 3,9$  Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (ушир d,  $J=12,2$  Гц, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,87 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  605,6.

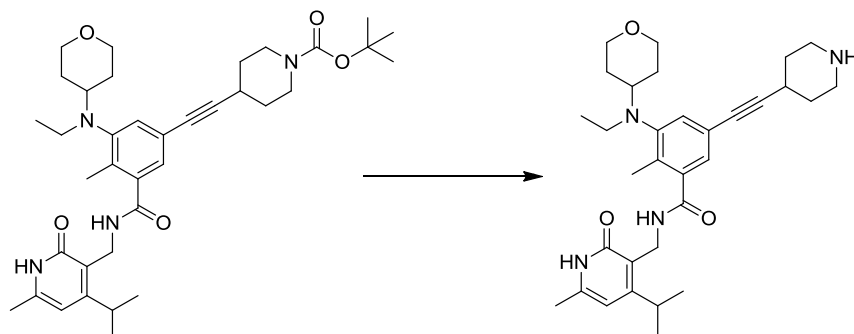
Трет-бутил-4-((3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-(((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4-метилфеніл)етиніл)піперидин-1-карбоксилат



[0228] Зазначену в заголовку сполуку одержували (491 мг, вихід 34 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-((4-транс-(диметиламіно) циклогексил)(етил)аміно)-5-(3-(3-гідроксіязетидин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 8,22 (t,  $J=4,9$  Гц 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d,  $J=1,0$  Гц 1H), 6,24 (s, 1H), 4,52 (d,  $J=4,4$  Гц, 2H), 3,92 (ушир, d,  $J=10,8$  Гц, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (t,  $J=11,7$  Гц, 2H), 3,20 (ушир, d,  $J=10,3$  Гц, 2H), 3,07 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (ушир, d,  $J=11,3$  Гц, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H), 0,85 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  633,7.

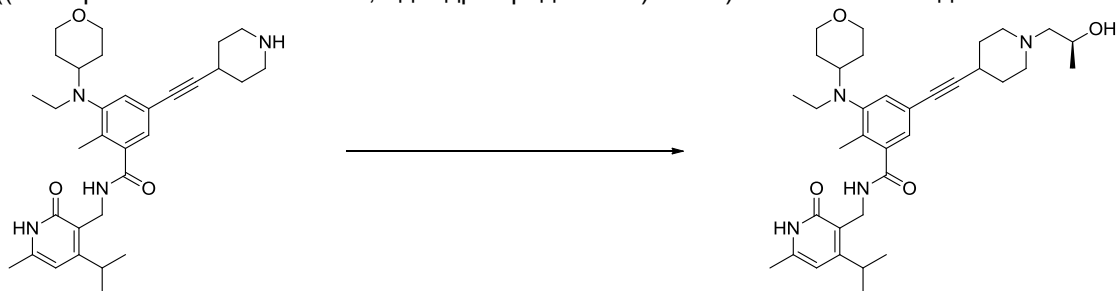
3-(Етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метил-5-(піперидин-4-ілетиніл)бензамід





[0229] До розчину трет-бутил-4-((3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-(((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-4-метилфеніл)етиніл) піперидин-1-карбоксилату (212 мг, 0,335 ммоль) у ДХМ (2 мл) при КТ додавали 4 М розчин НСІ в 1,4-диксані (3 мл, 12,0 ммоль) і реакційна суміш ставала мутною. Після перемішування протягом 30 хв дані ТШХ (10 % розчин МеОН/ДХМ) свідчили про завершення реакції,  $R_f=0,5$  для вихідної речовини та  $R_f=0,3$  для нової плями. Суміш концентрували, повторно розчиняли в ДХМ і промивали нас. розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Водн. фазу екстрагували 4×ДХМ до припинення виявлення продукту за допомогою ТШХ. Об'єднану орг. фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричнюватої твердої речовини (257 мг, вихід 144 %). Припускали вихід 100 %, рівний 178 мг, і наступну реакційну стадію проводили без додаткового очищення продукту. Дані Н-ЯМР і МС свідчили про одержання цільового продукту з невеликою кількістю домішок.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 7,18 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,93-3,15 (m, 5H), 2,79 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,40-1,75 (m, 6H), 1,19 (d,  $J=6,7$  Гц, 6H), 0,81 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  533,5.

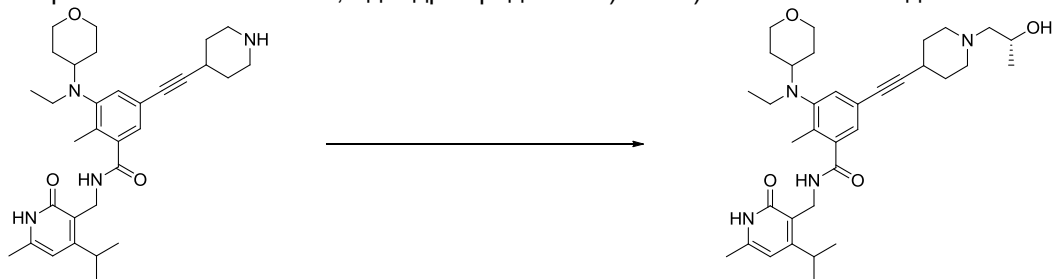
(S)-3-(Етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-((1-(2-гідроксипропіл)піперидин-4-іл)етиніл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



(103)

[0230] До 3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метил-5-(піперидин-4-ілетиніл)бензаміду (80 мг) у метанолі (4,1 мл) у герметичній пробірці додавали (S)-2-метилоксиран (24 мкл). Реакційну суміш гріли при 65 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (33,0 мг, вихід 50 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm; 7,21 (s, 1H), 7,06 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,92 (ушир, d,  $J=10,8$  Гц, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (t,  $J=11,7$  Гц, 2H), 3,07 (q,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,3-2,42 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,60 (dq,  $J=4,4, 11,7$  Гц, 2H), 1,24 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 1,15 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,85 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  591,5.

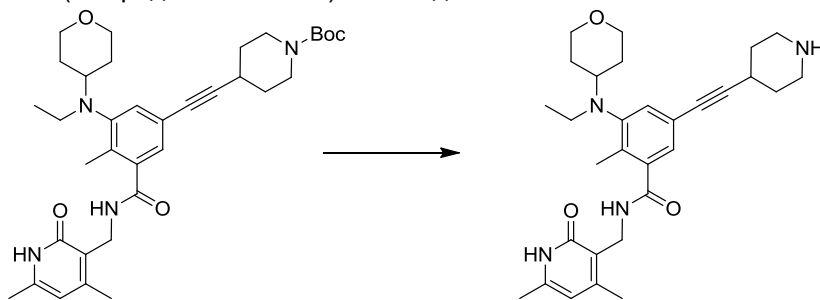
(R)-3-(Етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-((1-(2-гідроксипропіл)піперидин-4-іл)етиніл)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензамід



(102)

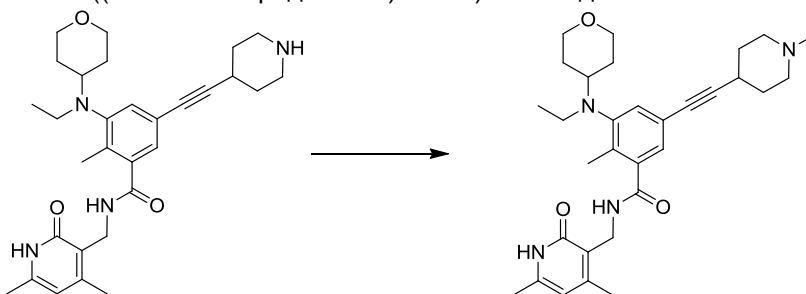
[0231] До 3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-N-((4-ізопропіл-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метил-5-(піперидин-4-ілетиніл)бензаміду (80,0 мг) у метанолі (4,1 мл) у герметичній пробірці додавали (R)-2-метилоксиран (24 мкл). Реакційну суміш гріли при 65 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (33,0 мг, вихід 50 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm; 7,21 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,92 (ушир, d, J=10,8 Гц, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (t, J=11,7 Гц, 2H), 3,07 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,3-2,42 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,60 (dq, J=4,4, 11,7 Гц, 2H), 1,24 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,14 (d, J=5,9 Гц, 3H), 0,85 (t, J=6,9 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 591,6.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(піперидин-4-ілетиніл)бензамід



[0232] До розчину трет-бутил-4-((3-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-4-метилфеніл)етиніл) піперидин-1-карбоксилату (250 мг, 0,413 ммоль) у ДХМ (3 мл) при 20 °С додавали 4 М розчин НСІ в 1,4-дихсані (3 мл, 12,0 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год. Дані РХМС свідчили про завершення реакції. Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли в ДХМ, а потім нейтралізовували нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>/сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрат концентрували. Залишок застосовували на стадії алкілювання без додаткового очищення (209 мг, 100 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,21 (ушир, 1H), 7,07 (ушир, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,08 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 4H), 0,85 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 505,5.

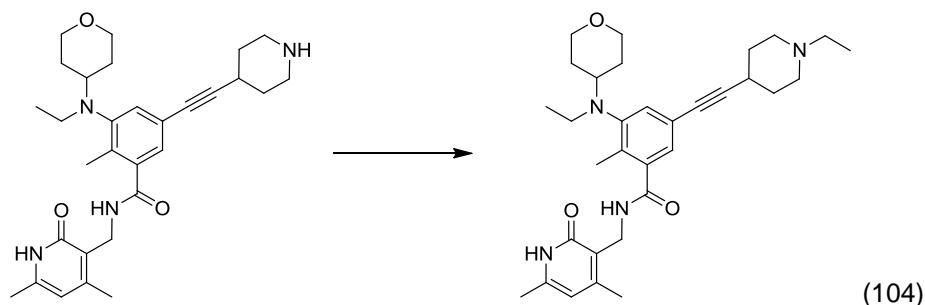
N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-((1-метилпіперидин-4-іл)етиніл)бензамід



(105)

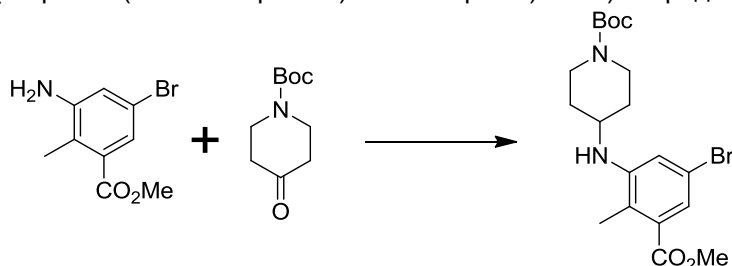
[0233] До розчину N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(піперидин-4-ілетиніл)бензаміду (100 мг, 0,198 ммоль) у метанолі (5 мл) при 0 °С додавали 35 % розчин формальдегіду в H<sub>2</sub>O (0,155 мл, 1,98 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 10 хв додавали ціаноборгідрид натрію (24,9 мг, 0,396 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Дані РХМС свідчили про завершення реакції. Реакцію гасили нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>/сольовим розчином і суміш екстрагували сумішшю EtAc/гептан. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (10 г колонка, сумішшю MeOH/ДХМ = 1:9, а потім сумішшю MeOH/7 М розчин NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ = 1:1:8) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (96,0 мг, 93 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,22 (ушир, 1H), 7,08 (ушир, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,07 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 519,4.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно)-5-((1-етилпіперидин-4-іл)етиніл)-2-метилбензамід



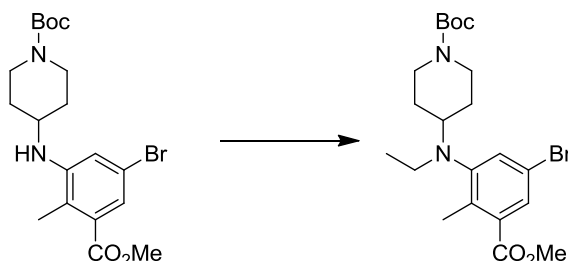
[0234] У грушоподібну колбу з N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) метил)-3-(етил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-2-метил-5-(піперидин-4-ілетиніл) бензамідом (100 мг, 0,198 ммоль) у метанолі (5 мл, 124 ммоль) при 0 °C додавали ацетальдегід (0,112 мл, 1,98 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом 10 хв додавали ціаноборгідрид натрію (24,9 мг, 0,396 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Дані МС свідчили про завершення реакції. Реакцію гасили нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ /сольовим розчином і суміш екстрагували сумішшю EtAOc/гептан. Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (10,0 г колонка, сумішшю MeOH/ДХМ = 1:9, потім сумішшю MeOH/7 М розчин  $\text{NH}_3$  в MeOH/ДХМ = 1:1:8) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (90,0 мг, 85 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,21 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,07 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,45 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  533,5.

Трет-бутил-4-((5-бром-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат



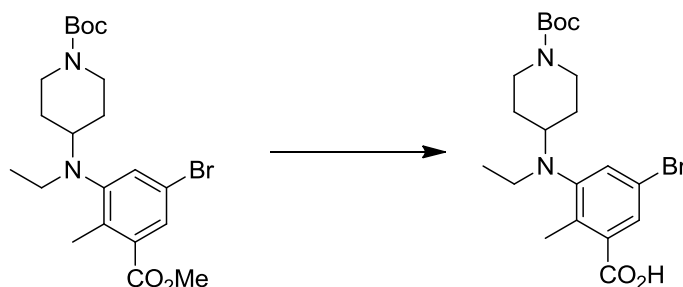
[0235] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,75, вихід 68 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(метоксикарбоніл)-2-метил-5-(трифторметил)феніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц)  $\delta$  ppm 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,05 (ушир, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,98 (t, J=10 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,34 (m, 2H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  427,2, 429,2.

Трет-бутил-4-((5-бром-3-(метоксикарбоніл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)піперидин-1-карбоксилат



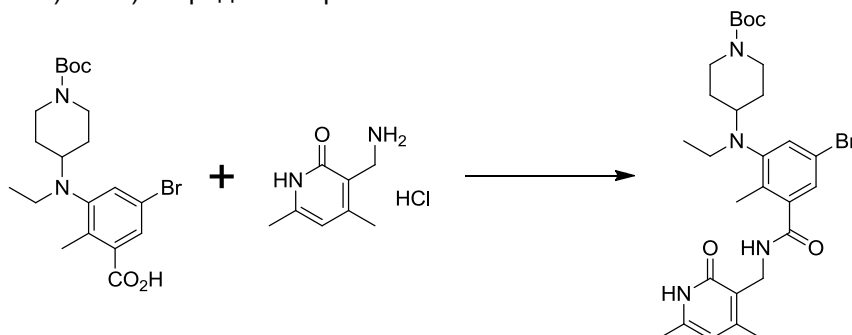
[0236] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,28 г, вихід 87 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-(етил(3-(метоксикарбоніл)-2-метил-5-(трифторметил)феніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц)  $\delta$  ppm 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,05 (ушир, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,04 (q, J=6,5 Гц, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,70 (t, J=12,5 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (t, J=6,5 Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  455,3, 457,3.

5-Бром-3-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)(етил)аміно)-2-метилбензойна кислота



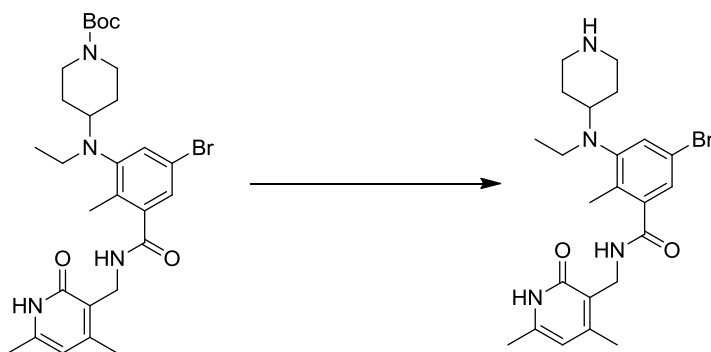
[0237] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,07 г, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання 3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензойної кислоти. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц) δ ppm 7,81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,02 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,85 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 441,3, 443,3.

Трет-бутил-4-((5-бром-3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)піперидин-1-карбоксилат



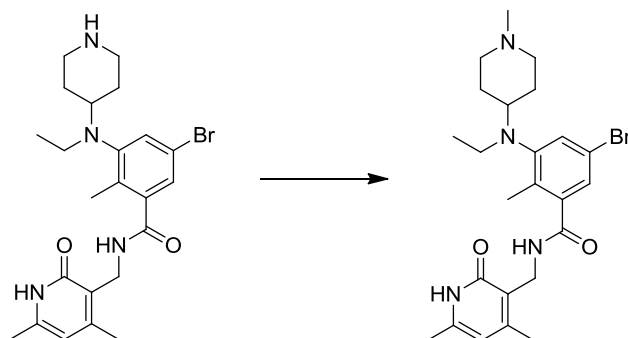
[0238] Зазначену в заголовку сполуку одержували (1,10 г, вихід 77 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил]-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензаміду. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц) δ ppm 7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,07 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 575,4, 7,4.

5-Бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(піперидин-4-іл)аміно)-2-метилбензамід



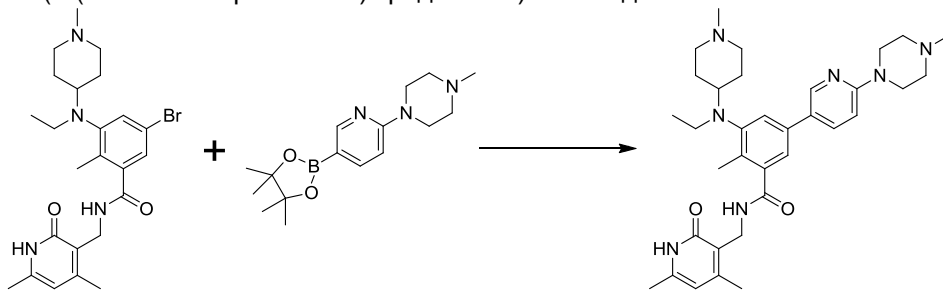
[0239] Зазначену в заголовку сполуку одержували (413 мг, вихід 100 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання гідрохлориду 3-((2,6-транс-диметилпіперидин-4-іл)(етил)аміно)-5-фтор-N-((5-фтор-1,4,6-триметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-2-метилбензаміду, з наступним очищенням за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % 7 н. розчин NH<sub>3</sub> в MeOH/ДХМ). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,09 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,5 Гц, 3H); МС (ІЕР) [M+H]<sup>+</sup> 475,3, 477,4.

5-Бром-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-2-метилбензамід



[0240] Зазначену в заголовку сполуку одержували (400 мг, вихід 84 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання метил-3-[етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-2-метил-5-(трифторметил)бензоату.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,35 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,08 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 0,86 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  489,3, 491,4.

N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-(етил(1-метилпіперидин-4-іл)аміно)-2-метил-5-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)бензамід



(125)

[0241] Зазначену в заголовку сполуку одержували (34,0 мг, вихід 28 %) за допомогою способу, аналогічного способу одержання трет-бутил-4-((3-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)карбамоїл)-5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-метилфеніл)(етил)аміно)-2,6-транс-диметилпіперидин-1-карбоксилату.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,33 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,8$ , 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,26 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,15 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,94-2,89 (m, 1H), 2,892,84 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,90 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H); МС (ІЕР)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  586,6.

[0242] Сполуки 157-163 синтезували за допомогою способів, аналогічних вищеописаним способам одержання. Аналітичні дані для сполук 157-163 представлені нижче.

[0243] Сполука 157: РХМС: 545,5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,48 (ушир, 1H), 8,96 (ушир, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38-7,08 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (d, 2H,  $J=10,4$  Гц), 3,51 (t, 2H,  $J=10,4$  Гц), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 4H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,72 (q, 1H,  $J=12$  Гц), 1,65-1,41 (m, 4H), 0,93 (ушир, 2H), 0,85-0,73 (m, 5H).

[0244] Сполука 158: РХМС: 559,6 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,47 (ушир, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,17 (ушир, 1H), 7,23-7,07 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,84 (d, 2H,  $J=12,0$  Гц), 3,61 (q, 1H,  $J=8,0$  Гц), 3,40-3,18 (m, 4H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,87-2,21 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 14H), 1,93 (m, 2H), 1,79-1,49 (m, 7H), 0,78 (t, 3H,  $J=6,8$  Гц).

[0245] Сполука 159: РХМС: 561,5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; сіль ТФО:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,48 (ушир, 1H), 10,41 (ушир, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,25-7,05 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,73 (d, 4H,  $J=6,4$  Гц), 4,35 (s, 1H), 4,25 (d, 2H,  $J=5,2$  Гц), 3,82 (d, 2H,  $J=10,4$  Гц), 3,47-3,30 (m, 2H), 3,20 (t, 2H,  $J=10,4$  Гц), 3,13-2,78 (m, 6H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,78 (q, 1H,  $J=12$  Гц), 1,68-1,40 (m, 4H), 0,78 (t, 3H,  $J=6,8$  Гц).

[0246] Сполука 160: РХМС: 588,7 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,45 (ушир, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H,  $J=4,8$  Гц), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,38 (q, 1H,  $J=7,2$  Гц), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,00 (q, 2H,  $J=7,2$ ), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,18 (d, 2H,  $J=6,8$  Гц), 2,22-2,07 (m, 15H), 1,99 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 6H), 1,64-1,42 (m, 2H), 1,34 (q, 2H,  $J=12,0$  Гц), 1,17-1,05 (m, 2H), 0,76 (t, 3H,  $J=6,8$  Гц).

[0247] Сполука 161: РХМС: 628,6 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11,46 (ушир, 1H), 8,16 (t, 1H, 4,8 Гц), 7,08 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H,  $J=4,8$  Гц), 3,16 (q, 2H,  $J=10,4$  Гц), 2,99 (q, 2H, 6,8 Гц), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 15H),

1,89-1,70 (m, 6H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,11 (q, 2H, J=11,2 Гц), 0,76 (t, 3H, J=6,8 Гц).

[0248] Сполука 162: РХМС: 574,5 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11,48 (ушир, 1H), 10,4-9,90 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,43 (ушир, 2H), 4,25 (d, 2H, J=4,4 Гц), 4,25-3,97 (m, 4H), 3,82 (d, 2H, J=8,0 Гц), 3,23 (t, 2H, J=11,2 Гц), 3,20-2,95 (m, 4H), (2,95-2,73 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,11-1,99 (m, 5H), 1,80 (ушир, 2H), 1,65-1,40 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Гц).

[0249] Сполука 163: РХМС: 535,5 (M+1)<sup>+</sup>; сіль ТФО: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,32 (s, 2H), 7,95 (t, 1H, J=4,4 Гц), 7,11 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,19 (d, 2H, J=4,4 Гц), 3,83 (ушир, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J=10,8 Гц), 2,99 (q, 2H, J=7,2 Гц), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 9H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Гц).

Приклад 2: Протокол біологічного дослідження та загальні способи

Протокол досліджень ферменту PRC2 дикого дипа і його мутантних форм

[0250] Загальні матеріали. S-аденозилметіонін (SAM), S-аденозилгомоцитетин (SAH), біцин, KCl, Tween20, диметилсульфоксид (ДМСО) і желатин з бичачої шкіри (BSG) здобували в Sigma-Aldrich з найбільш високим можливим ступенем чистоти. Дитіотреїтол (DTT) здобували в EMD. <sup>3</sup>H-SAM здобували в American Radiolabeled Chemicals з питомою активністю 80 Ки/ммоль. 384-ямковий планшети зі стрептавідином Flashplates здобували у PerkinElmer.

[0251] Субстрати. Пептиди, що відповідають залишкам 21-44 гістона H3 людини, що містять немодифікований лізин 27 (H3K27me0) або диметилований лізин 27 (H3K27me2), синтезували з використанням мотиву з С-термінальною міткою, афінною до лінкера G(К-біотин), і С-термінальною амідною кінцевою групою, в 21<sup>st</sup> Century Biochemicals. Пептиди очищали шляхом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) для досягнення чистоти більше 95 %, що підтверджували шляхом рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (РХ-МС). Послідовності наведені нижче.

H3K27me0: ATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK(біотин)-амід (SEQ ID NO: 101)

H3K27me2: ATKAARK(me2)SAPATGGVKKPHRYRPGGK(біотин)-амід (SEQ ID NO: 102)

[0252] Олігонуклеосоми еритроцитів курчати виділяли з крові курчати відповідно до відомих способів.

[0253] Рекомбінантні комплекси PRC2. Комплекси PRC2 людини очищали у вигляді 4-компонентних комплексів ферментів, спільно експресованих клітинами *Spodoptera frugiperda* (sf9), з використанням системи експресії бакуловірусів. Експресовані субодиниці являли собою EZH2 дикого типу (NM\_004456) або мутанти Y641F, N, H, S або C EZH2, отримані з конструкта EZH2 дикого типу, EED (NM\_003797), Suz12 (NM\_015355) і RbAp48 (NM\_005610). Субодиниця EED, містила N-термінальну мітку FLAG, що використали для очищення 4-компонентного комплексу в цілому від клітинних лізатів sf9. Чистота комплексів становила 95 % або більше, що визначали шляхом ДСН-ПААГ і за допомогою аналізу на Agilent Bioanalyzer. Концентрації ферментів у маткових розчинах (як правило, 0,3-1,0 мг/мл) визначали у дослідженні Bradford відносно альбуміну бичачої сироватки (БСА), який використали як стандарт.

[0254] Загальний спосіб дослідження ферментів PRC2 із використанням пептидних субстратів. Всі дослідження проводили у буфері, що складається з 20 мМ біцину (pH = 7,6), 0,5 мМ DTT, 0,005 % BSG і 0,002 % Tween20, отриманому в день використання. Сполуки в 100 % ДМСО (1 мкл) поміщали у поліпропіленові 384-ямкові планшети з V-подібним дном (Greiner) з використанням Platemate 2 × 3, обладнаного піпеткою з 384-канальною голівкою (Thermo). У колонки 11, 12, 23, 24 рядів А-Н для одержання максимального контрольного сигналу додавали ДМСО (1 мкл), а у колонки 11, 12, 23, 24 рядів І-Р для одержання мінімального контрольного сигналу додавали SAH, відомий продукт й інгібітор PRC2 (1 мкл). За допомогою Multidrop Combi (Thermo) додавали коктейль (40 мкл), що містить фермент PRC2 дикого типу і пептид H3K27me0 або будь-який з мутантних ферментів Y641 і пептид H3K27me2. Сполуки інкубували з PRC2 протягом 30 хвилин при 25 °С, потім для запуску реакції додавали коктейль (10 мкл), що містить суміш нерадіоактивного та <sup>3</sup>H-SAM (кінцевий об'єм = 51 мкл). У всіх випадках одержували наступні кінцеві концентрації: 4 нМ фермент PRC2 дикого типу або мутант, 1 мМ SAH у лунках з мінімальним контрольним сигналом, концентрація ДМСО становила 1 %. Кінцеві концентрації інших компонентів зазначені нижче в таблиці 2. Дослідження припиняли шляхом додавання нерадіоактивного SAM (10 мкл) до досягнення кінцевої концентрації 600 мкМ, у результаті чого відбувалося розведення <sup>3</sup>H-SAM до рівня, при якому його включення у пептидний субстрат більше не піддавалося виявленню. Потім 50 мкл реакційної суміші з 384-ямкового поліпропіленового планшета переносили у 384-ямковий планшет Flashplate і залишали біотинільзовані пептиди зв'язуватися з покриттям стрептавідину щонайменше на 1

годину, після чого тричі промивали 0,1 % Tween20 у пристрої промивання планшетів Biotek ELx405. Потім планшети досліджували на аналізаторі планшетів PerkinElmer TopCount для вимірювання кількості  $^3\text{H}$ -мічені пептиди, пов'язаного з покриттям Flashplate, що визначали як кількість розпадів на хвилину (dpm) або як альтернатива як число імпульсів на хвилину (cpm).

5

Таблиця 2

Кінцеві концентрації компонентів для кожного формату дослідження залежно від форми EZH2 (EZH2 дикого типу або мутант Y641)

Фермент PRC2 (позначена форма EZH2)	Пептид (нМ)	Нерадіоактивний SAM (нМ)	$^3\text{H}$ -SAM (нМ)
Дикий тип	185	1800	150
Y641F	200	850	150
Y641N	200	850	150
Y641H	200	1750	250
Y641S	200	1300	200
Y641C	200	3750	250

[0255] Загальний спосіб дослідження ферменту PRC2 дикого типу з використанням олігонуклеосомного субстрату. Дослідження проводили у буфері, що складається з 20 мМ біцину (pH = 7,6), 0,5 мМ DTT, 0,005 % BSG, 100 мМ KCl і 0,002 % Tween20, отриманому в день використання. Сполуки в 100 % ДМСО (1 мкл) поміщали у поліпропіленові 384-ямкові планшети з V-подібним дном (Greiner) з використанням Platemate 2 × 3, обладнаного піпеткою з 384-канальною голівкою (Thermo). У колонки 11, 12, 23, 24 рядів A-H для одержання максимального контрольного сигналу додавали ДМСО (1 мкл), а у колонки 11, 12, 23, 24 рядів I-P для одержання мінімального контрольного сигналу додавали SAH, відомий продукт й інгібітор PRC2 (1 мкл). За допомогою Multidrop Combi (Thermo) додавали коктейль (40 мкл), що містить фермент PRC2 дикого типу й олігонуклеосом еритроцитів курчати. Сполуки інкубували з PRC2 протягом 30 хвилин при 25 °C, потім для запуску реакції додавали коктейль (10 мкл), що містить суміш нерадіоактивного та  $^3\text{H}$ -SAM (кінцевий об'єм = 51 мкл). Одержували наступні кінцеві концентрації: 4 нМ фермент PRC2 дикого типу, 430 нМ нерадіоактивний SAM, 120 нМ  $^3\text{H}$ -SAM, 120 нМ олігонуклеосом еритроцитів курчати, 1 мМ SAH в ямках з мінімальним контрольним сигналом, концентрація ДМСО становила 1 %. Дослідження припиняли шляхом додавання нерадіоактивного SAM (10 мкл) до досягнення кінцевої концентрації 600 мкМ, у результаті чого відбувалося розведення  $^3\text{H}$ -SAM до рівня, при якому його включення в субстрат, що представляв собою олігонуклеосом еритроцитів курчати, більше не піддавалося виявленню. Потім 50 мкл реакційної суміші з 384-ямкового поліпропіленового планшета переносили в 384-ямковий планшет Flashplate, нуклеосом еритроцитів курчати іммобілізували на поверхні планшета, потім тричі промивали 0,1 % Tween20 у пристрої промивання планшетів Biotek ELx405. Потім планшети досліджували на аналізаторі планшетів PerkinElmer TopCount для вимірювання кількості  $^3\text{H}$ -мічених олігонуклеосом еритроцитів курчати, пов'язаних із покриттям Flashplate, що визначали як кількість розпадів на хвилину (dpm) або як альтернатива як число імпульсів на хвилину (cpm).

[0256] Обчислення значення інгібування в %

$$\text{Інг. , \%} = 100 - \left( \frac{\text{dpm}_{\text{соед}} - \text{dpm}_{\text{min}}}{\text{dpm}_{\text{max}} - \text{dpm}_{\text{min}}} \right) \times 100$$

[0257] де dpm = число розпадів на хвилину, соед = сигнал у досліджуваній лунці, а min і max відповідають мінімальному та максимальному контрольному сигналу.

[0258] Чотирипараметрова підстановка для визначення  $\text{IC}_{50}$

$$Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{1 + \left( \frac{X}{\text{IC}_{50}} \right)^{\text{Hill Coefficient}}}$$

[0259] де верхнє та нижнє значення, як правило, є плаваючими, але також можуть бути прийняті за 100 або 0, відповідно, у випадку 3-параметрової підстановки. Коефіцієнт Хілла, як правило, є плаваючим, але може бути прийнятий за 1 у випадку 3-параметрової підстановки. Y являє собою інгібування в %, а X являє собою концентрацію сполуки.

[0260] Значення  $IC_{50}$  у дослідженнях ферменту PRC2 з використанням пептидних субстратів (наприклад, EZH2 дикого типу і Y641F) наведені нижче в таблицях 3A і 3B.

[0261] Дослідження метилування WSU-DLCL2

[0262] Суспензійні клітини WSU-DLCL2 здобували в DSMZ (німецька колекція мікроорганізмів і клітинних культур, Braunschweig, Germany). Середовище RPMI/Glutamax, пеніцилін-стрептоміцин, ембріональну бичачу сироватку, інактивовану нагріванням, і D-PBS здобували в Life Technologies, Grand Island, NY, США. Буфери для екстракції та нейтралізації (5X) здобували в Active Motif, Carlsbad, CA, США. Кроляче антитіло до гістону H3 здобували в Abcam, Cambridge, MA, США. Кроляче антитіло до H3K27me3 й антикролячий IgG, кон'югований з HRP, здобували в Cell Signaling Technology, Danvers, MA, США. TMB "суперчутливий" субстрат одержували у BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, США. Альбумін бичачої сироватки, що не містить IgG, здобували в Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, США. PBS, що містить Tween (10X PBST), здобували в KPL, Gaithersburg, MD, США. Сірчану кислоту здобували в Ricca Chemical, Arlington, TX, США. Планшети для імуноферментного аналізу (ELISA) Immulon здобували в Thermo, Rochester, NY, США. Планшети для клітинних культур з V-подібним дном здобували в Corning Inc., Corning, NY, США. Поліпропіленові планшети з V-подібним дном здобували в Greiner Bio-One, Monroe, NC, США.

[0263] Суспензійні клітини WSU-DLCL2 витримували в живильному середовищі (RPMI 1640, доповненому 10 % (об./об.) ембріональною бичачою сироваткою, яка інактивована нагріванням, і 100 одиниць/мл пеніциліну-стрептоміцину) і вирощували при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub>. В умовах дослідження клітини інкубували в середовищі для дослідження (RPMI 1640, доповненому 20 % (об./об.) ембріональною бичачою сироваткою, яка інактивована нагріванням, і 100 одиниць/мл пеніциліну-стрептоміцину) при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> на струшувачі для планшетів.

[0264] Клітини WSU-DLCL2 висіювали в середовище для дослідження в концентрації 50000 клітин на мл в 96-ямковий планшет для клітинних культур з V-подібним дном, об'єм становив 200 мкл на ямку. Сполуку (1 мкл) додавали безпосередньо з 96-ямкового вихідного планшета у планшет з V-подібним дном, що містить клітини. Планшети інкубували на струшувачі для титровальних планшетів при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 96 годин. Після чотириденної інкубації планшети центрифугували при 241 хг протягом п'яти хвилин, з кожної ямки планшета з клітинами обережно аспірували середовище, не впливаючи на згусток клітин. Цей згусток повторно суспендували в 200 мкл DPBS і планшети знову центрифугували при 241 хг протягом п'яти хвилин. Аспірували надосадову рідину й у лунки додавали охолоджений (4 °C) буфер для екстракції (100 мкл). Планшети інкубували при 4 °C на орбітальному струшувачі протягом двох годин. Планшети центрифугували при 3427 хг протягом 10 хвилин. Надосадову рідину (по 80 мкл з ямки) переносили у відповідну ямку 96-ямкового поліпропіленового планшета з V-подібним дном. У поліпропіленовий планшет з V-подібним дном, що містить надосадову рідину, додавали буфер для нейтралізації 5X (20 мкл на ямку). Поліпропіленові планшети, що містять неочищений препарат гістонів (CHP), інкубували на орбітальному струшувачі протягом п'яти хвилин. Неочищені препарати гістонів додавали (2 мкл на ямку) у двох повторностях у кожну відповідну ямку 96-ямкових планшетів ELISA, що містить 100 мкл буфера для нанесення оболонки (1X PBS + BCA 0,05 % (мас./об.)). Закривали планшети й інкубували протягом ночі при 4 °C. Наступного дня планшети тричі промивали 300 мкл на ямку 1X PBST. Вміст ямок фіксували протягом двох годин з використанням 300 мкл на ямку розріджувача ELISA ((PBS (1X) BCA (2 % (мас./об.)) і Tween20 (0,05 % (об./об.))). Планшети тричі промивали 1X PBST. Для детектування гістону H3 в ямки додавали по 100 мкл антитіла до гістону H3 (Abcam, ab1791), розведеного 1:10000 у розріджувачі ELISA. Для детектування триметилування H3K27 в ямки додавали по 100 мкл антитіла до H3K27me3, розведеного 1:2000 у розріджувачі ELISA. Планшети інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Планшети тричі промивали 300 мкл на ямку 1X PBST. Для детектування гістону H3 в ямки додавали по 100 мкл антикролячого IgG антитіла, кон'югованого з HRP, розведеного 1:6000 у розріджувачі ELISA. Для детектування H3K27me3 в ямки додавали по 100 мкл антикролячого IgG антитіла, кон'югованого з HRP, розведеного 1:4000 у розріджувачі ELISA. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Планшети чотири рази промивали 300 мкл на ямку 1X PBST 300. В ямки додавали по 100 мкл субстрату TMB. Планшети з гістоном H3 інкубували протягом п'яти хвилин при кімнатній температурі. Планшети з H3K27me3 інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли з використанням 1н. сірчаної кислоти (100 мкл на ямку). Визначали поглинання при 450 нм у кожному планшеті.

[0265] Спочатку визначали відношення для кожної ямки відповідно до формули:

$$\left( \frac{\text{значення ОП450 для H3K27me3}}{\text{значення ОП450 для гістону H3}} \right)$$



[0266] У кожному планшеті використовували вісім контрольних ямок, в які додавали тільки ДМСО (мінімальне інгібування), а також вісім контрольних ямок для визначення максимального інгібування (фонові ямки).

[0267] Для визначення інгібування у відсотках у кожній з досліджуваних ямок планшета розраховували середні значення відношень для кожного типу контролю. Проводили послідовні трикратні розведення досліджуваної сполуки в ДМСО для одержання десяти досліджуваних концентрацій, починаючи з 25 мкМ. Визначали значення інгібування у відсотках, одержували криві IC<sub>50</sub> з використанням двох ямок для кожної концентрації сполуки. Значення IC<sub>50</sub>, отримані в цьому дослідженні, наведені нижче в таблицях 3А і 3В.

[0268] Інгібування у відсотках = 100 -

$$\left( \frac{\left( \frac{\text{Відношення в окремому досліджуваному зразку}}{\text{Відношення при мінімальному інгібуванні}} - \frac{\text{середнє відношення у фонових ямках}}{\text{середнє відношення у фонових ямках}} \right)}{100} \right) *$$

[0269] Аналіз проліферації клітин

[0270] Суспензійні клітини WSU-DLCL2 здобували в DSMZ (німецька колекція мікроорганізмів і клітинних культур, Braunschweig, Germany). Середовище RPMI/Glutamax, пеніцилін/стрептоміцин, ембріональну бичачу сироватку, яка інактивована нагріванням, здобували в Life Technologies, Grand Island, NY, США. Поліпропіленові 384-ямкові планшети з V-подібним дном здобували в Greiner Bio-One, Monroe, NC, США. Білі матові 384-ямкові планшети для клітинних культур здобували у Perkin Elmer, Waltham, MA, США. Cell-Titer Glo® здобували у Promega Corporation, Madison, WI, США. Планшетний аналізатор SpectraMax M5 здобували в Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, США.

[0271] Суспензійні клітини WSU-DLCL2 витримували в живильному середовищі (RPMI 1640, доповненому 10 % (об./об.) ембріональною бичачою сироваткою, яка інактивована нагріванням) і вирощували при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub>. В умовах дослідження клітини інкубували в середовищі для дослідження (RPMI 1640, доповненому 20 % (об./об.) ембріональною бичачою сироваткою, яка інактивована нагріванням, і 100 одиниць/мл пеніциліну-стрептоміцину) при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub>.

[0272] Для визначення дії сполук відносно проліферації клітинної лінії WSU-DLCL2 клітини в експонентній фазі росту розміщали у білі матові 384-ямкові планшети з щільністю 1250 клітин/мл до досягнення кінцевого об'єму середовища для дослідження, що становить 50 мкл. Планшет з матковим розчином сполуки готували шляхом послідовного 3-кратного розведення в ДМСО в трьох повторностях для одержання дев'яти точок, починаючи з 10 мМ (максимальна кінцева концентрація сполуки в дослідженні становила 20 мкМ, а концентрація ДМСО становила 0,2 %). У відповідні ямки планшета з клітинами додавали 100 нл аліквоту з планшета з матковим розчином сполуки. Як контроль з 100 % інгібуванням клітини обробляли стауроспорином у кінцевій концентрації 200 нМ, а як контроль з 0 % інгібуванням клітини обробляли ДМСО. Після додавання сполук планшети для дослідження інкубували протягом 6 днів при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>, відносній вологості >90 %. Життєздатність клітин вимірювали шляхом кількісної оцінки АТФ, присутнього в клітинних культурах, додавали 35 мкл реагенту Cell Titer Glo® у планшети для клітин. Аналізували люмінесценцію на SpectraMax M5. Концентрацію, що придушує життєздатність клітин на 50 %, визначали з використанням 4-параметрової підстановки в нормовані криві залежності доза-відповідь. Значення IC<sub>50</sub>, отримані в цьому дослідженні, також наведені нижче в таблицях 3А і 3В. Дані мас-спектрометрії зазначених сполук також наведені нижче в таблицях 3А і 3В.

Таблиця 3А

№ сполуки	IC <sub>50</sub> пептиду v2 у відн. EZH2 (мкМ)	IC <sub>50</sub> у відн. проліф. WSU (мкМ)	H3K27Me3 ELISA IC <sub>50</sub> (мкМ)	МС (вільна форма)
1	<0,005	0,0230	0,077	588,37
3	0,0113	0,1858	0,278	574,35
4	0,0089	23,575	21,835	575,35
5	0,0131	-	-	589,36
6	0,01537	-	0,0575	632,8
6b	<0,005	-	0,0339	604,8
2	0,01498	0,38533	0,11043	605,81

Продовження Таблиці 3А

7	0,02096	0,6514	0,45845	618,85
8	0,00882	0,10959	0,29186	564,76
9	0,0053	1,30749	0,51541	500,65
10	0,00736	0,30657	0,4687	482,66
11	0,00627	-	0,67305	512,68
12	0,02902	-	0,30784	556,74
13	-	-	> 50,0 мкМ	611,82
14	-	-	17,08469	625,84
15	0,00486	0,34641	0,33988	573,77
16	0,00596	0,67511	0,28656	589,77
17	0,01288	0,50666	0,40245	590,76
18	0,00859	-	0,55322	574,76
19	0,00981	-	-	588,78
20	<0,005	-	-	590,76
21	0,01011	1,39074	0,84001	574,76
22	0,02825	-	1,03851	560,73
23	<0,005	-	0,40058	562,75
24	<0,005	-	-	661,88
25	0,0089	2,21876	0,64998	566,77
26	<0,005	0,138	0,087	657,89
157	<0,005	-	0,140	544,727
158	<0,005	-	0,215	558,754
159	<0,005	-	0,262	560,727
160	0,014	-	0,094	587,795
161	<0,005	-	0,034	627,783
162	0,012	-	-	573,769
163	<0,005	-	0,043	534,69
105	0,0084	0,325	0,150	518,69

Таблиця 3В

№ сполуки	ELISA H3K27me3 IC <sub>50</sub> (мкМ)	IC <sub>50</sub> у відн. проліферації WSU (мкМ)	WT EZH2 IC <sub>50</sub> (мкМ)	МС (вільна форма)
138	0,28837	0,17765	<0,01	557,3366
139	0,09578	0,02487	<0,01	571,3522
141	0,34934	0,12309	<0,01	615,3785
130	0,2175	0,21755	<0,01	504,2737
129	0,35416	0,25424	<0,01	546,3206
154	0,52946	0,39402	<0,01	576,3112
156	0,68433	0,88954	<0,01	588,3312
135	0,192	0,17591	<0,01	600,3788
115	>25,0 мкМ	>20,0 мкМ	0,49679	474,2806
113	>25,0 мкМ	>20,0 мкМ	1,22291	456,2901
116	>25,0 мкМ	13,17177	0,13186	470,3057
117	8,95891	>20,0 мкМ	0,35005	470,3057
124	0,16568	0,15789	<0,01	599,3948
118	11,73835	3,94855	0,0363	456,2901
120	1,42887	1,37881	<0,01	531,3209
123	>25,0 мкМ	7,90155	<0,01	599,3948
121	13,93552	3,8273	<0,01	600,3788
122	>25,0 мкМ	7,55766	<0,01	613,4104
119	11,2514	3,38069	0,01853	470,3057
125	0,29127	0,15475	<0,01	585,3791
126	2,03218	0,90644	<0,01	533,3002

Продовження Таблиці 3В

146	0,16112	0,21694	<0,01	641,4417
128	1,55449	0,9747	<0,01	543,2457
127	0,52523	0,71702	<0,01	533,3002
150	0,37722	0,36055	<0,01	642,4257
145	0,08424	0,18514	<0,01	614,3944
147	0,07432	0,11609	<0,01	628,4101
148	0,5036	0,24287	<0,01	614,3944
151	0,61791	0,68226	<0,01	600,3788
131	0,30571	0,19355	<0,01	560,3111
152	0,06	0,412	0,018	559,3522
143	0,018	0,276	<0,01	614,3944
144	0,092	1,539	<0,01	586,3631
149	0,02	0,316	<0,01	614,4057
132	0,177	0,526	0,02	588,3424
106	0,044	0,188	<0,01	518,3257
107	0,028	0,0262	0,011	504,31
108	0,042	0,438	<0,01	575,3835
101	0,126	0,536	<0,01	575,3835
105	0,058	0,325	<0,01	518,3257
104	0,066	0,549	<0,01	532,3413
102	0,256	0,614	0,01	590,3832
103	0,232	0,745	<0,01	590,3832
109	0,244	1,064	<0,01	547,3522
110	2,007	2,452	<0,01	575,3835
142	0,699	1,996		627,3032
136	0,259	0,566		628,4101
137	0,056	0,505		586,3631
155				560,2999
111	0,014	0,201	<0,005	561,3679
112	0,179	0,798		588,4152
140		0,716		615,3785
153		0,476		604,3425
133		0,503		587,3472
134				559,3159

[0273] Приклад 3: Визначення мінімальної цитотоксичної концентрації (LCC)

5 [0274] Добре відомо, що проліферація клітин відбувається за допомогою розподілу клітин, у результаті чого кількість клітин після розподілу у два рази перевершує кількість клітин до розподілу. При заданих навколишніх умовах (наприклад, рН, іонна сила, температура, щільність клітин, вміст білків і факторів росту в середовищі тощо) проліферація клітин відбувається шляхом послідовного подвоєння (тобто ділення) відповідно до наступного рівняння, за умови, що доступні підходящі живильні речовини та інші необхідні фактори.

10 [0275]

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (\text{A.1})$$

де  $N_t$  являє собою кількість клітин у момент часу ( $t$ ) після початку спостереження,  $N_0$  являє собою кількість клітин у момент початку спостереження,  $t$  являє собою час після початку періоду спостереження, а  $t_D$  являє собою період часу, необхідний для подвоєння кількості клітин, який також називають часом подвоєння. Рівняння А.1 можна перетворювати у більш зручну форму показового рівняння з основою  $e$ , використовуючи рівняння  $0,693 = \ln(2)$ .

15

[0276]

$$N_t = N_0 e^{\frac{0,693t}{t_D}} \quad (\text{A.2})$$

[0277] Константа швидкості проліферації клітин ( $k_D$ ) обернено пропорційна часу подвоєння, залежність виражена наступним рівнянням.

[0278]

$$k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad (\text{A.3})$$

[0279] Поєднуючи рівняння A.2 і A.3, одержуємо

[0280]

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A.4})$$

5 [0281] Таким чином, відповідно до рівняння A.4 можна чекати, що кількість клітин експоненціально зростає згодом під час ранньої стадії росту клітин, яку називають логарифмічною фазою росту. Показові рівняння на зразок рівняння A.4 можна переводити в лінійну форму шляхом логарифмування кожної з частин рівняння.

[0282]

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A.5})$$

10 [0283] Таким чином, можна очікувати, що графік залежності  $\ln(N_t)$  від часу буде являти собою нисхідну пряму лінію, де коефіцієнт нахилу відповідає  $k_p$ , а відрізок, що відтинається по осі y, відповідає  $\ln(N_0)$ .

15 [0284] Зміни навколишніх умов можуть призводити до зміни швидкості проліферації клітин, яку можна кількісно оцінювати як зміну константи швидкості проліферації  $k_p$ . Однією з умов, яка може викликати зміну швидкості проліферації, є введення в систему антипроліферативної сполуки на початку періоду спостереження (тобто в момент часу  $t=0$ ). Якщо антипроліферативна сполука впливає на проліферацію клітин, можна очікувати, що графік залежності  $\ln(N_t)$  від часу буде лінійним для всіх концентрацій сполуки, і збільшення концентрації сполуки буде призводити до зменшення значення  $k_p$ .

20 [0285] В залежності від механізму антипроліферативної дії деякі сполуки можуть і не впливати на швидкість проліферації. Навпроти, прояв впливу сполуки може відбуватися по закінченні латентного періоду. У зазначених випадках графік залежності  $\ln(N_t)$  від часу стає двофазним, а момент часу, в який починає діяти сполука, можна визначати за розривом між фазами. Константа швидкості проліферації для кожної концентрації сполуки визначається коефіцієнтом нахилу кривої залежності  $\ln(N_t)$  від часу від моменту часу, коли сполука починає діяти, до кінця періоду спостереження та не залежить від того, чи починає сполука діяти на проліферацію негайно або по закінченні латентного періоду.

25 [0286] Обробка зростаючих клітин сполукою може впливати на спостережувану проліферацію одним із двох загальних способів: шляхом придушення додаткового розподілу клітин (цитостаз) або шляхом знищення клітин (цитотоксичність). Якщо сполука є цитостатичною, то збільшення концентрації сполуки призводить до зменшення значення  $k_p$  до припинення розподілу клітин. У цей момент швидкість росту клітин, а отже й значення  $k_p$  стають рівними нулю. З іншого боку, якщо сполука є цитотоксичною, то значення  $k_p$  визначається двома константами швидкостей: константою швидкості триваючого росту клітин у присутності сполуки ( $k_g$ ) і константною швидкості знищення клітин під дією сполуки ( $k_d$ ). Загальна константа швидкості проліферації при даній концентрації сполуки, таким чином, відповідає різниці абсолютних значень зазначених протилежних за знаком констант швидкості.

[0287]

$$k_p = |k_g| - |k_d| \quad (\text{A.6})$$

30 [0288] При концентраціях сполуки, при яких швидкість росту клітин перевершує швидкість знищення клітин, значення  $k_p$  буде позитивним (тобто,  $k_p > 0$ ). При концентраціях сполуки, при яких швидкість росту клітин нижче швидкості знищення клітин, значення  $k_p$  буде негативним (тобто,  $k_p < 0$ ), і згодом кількість клітин буде зменшуватися, що вказує на стійку цитотоксичність. Якщо значення  $k_g$  точно відповідає  $k_d$ , то загальна константа швидкості проліферації,  $k_p$ , буде дорівнювати нулю. Таким чином, можна визначити мінімальну цитотоксичну концентрацію (LCC) як концентрацію сполуки, при якій значення  $k_p$  дорівнює нулю, тому що при будь-якій

45 концентрації вище зазначеної спостерігають явну цитотоксичність. Примітка: при концентраціях нижче LCC знищення клітин також можливо відбувається, але його швидкість нижче швидкості залишкової проліферації. Передбачається, що описане лікування не визначає біологічні деталі, що відносяться до дії сполуки. Навпроти, завданням даного опису є винятково визначення практичного параметра, за допомогою якого можна проводити об'єктивну кількісну оцінку

50 концентрації сполуки, при якій швидкість знищення клітин перевершує швидкість росту нових клітин. Фактично, LCC відповідає граничній або критичній концентрації, вище якої спостерігають

явну цитотоксичність, але не цитотоксичної концентрації, як такої. З цієї точки зору LCC можна розглядати в схожому ключі з іншими граничними фізичними показниками, такими як критична концентрація міцелоутворення (ККМ), яку використовують для визначення концентрації ліпиду, м'якої речовини або інших поверхнево-активних частинок, вище якої всі молекули включаються в міцелярні структури.

[0289] Традиційно вплив антипроліферативних сполук на ріст клітин кількісно оцінюють за значенням  $IC_{50}$ , що визначають як концентрацію сполуки, що призводить до зниження швидкості проліферації клітин у два рази у порівнянні зі значенням, яке спостерігають під час відсутності сполуки (тобто в контрольному зразку, в якому використовують носій або розчинник). Проте,  $IC_{50}$  не дозволяє проводити розходження між цитостатичними та цитотоксичними сполуками. На противагу цьому, LCC дозволяє легко проводити розходження між зазначеними видами сполук, а крім того проводити кількісну оцінку концентрації, при якій проявляється явна цитотоксична дія.

[0290] Якщо інтервал спостереження обмежений початком впливу та завершенням експерименту, то дані, як правило, добре лягають на пряму лінію графіка залежності  $\ln(N_t)$  від часу (див. вище). За допомогою зазначених підстановок можна легко визначити значення  $k_p$  для кожної концентрації досліджуваної сполуки. У свою чергу, графік залежності значення  $k_p$  від концентрації сполуки ( $[I]$ ) має форму нисхідної ізотерми, що має максимальне значення  $k_{max}$  (визначене в контрольному зразку, в якому використовують носій або розчинник) при  $[I] = 0$  і мінімальне значення при  $k_{min}$  при певній концентрації сполуки.

$$k_p = \frac{(k_{max} - k_{min})}{1 + \frac{[I]}{I_{пром}}} + k_{min} \quad (A.7)$$

де  $I_{пром}$  являє собою концентрацію сполуки, при якій значення  $k_p$  перебуває посередині між значеннями  $k_{max}$  і  $k_{min}$  (слід зазначити, що значення  $I_{пром}$  не збігається з  $IC_{50}$  за винятком випадку чистої повністю цитостатичної сполуки). Таким чином, підстановка даних із другого графіка в рівняння A.7 забезпечує оцінні значення  $k_{max}$ ,  $k_{min}$  і  $I_{пром}$ . Якщо сполука є цитостатичною (відповідно до наведеного в даному описі визначення), то значення  $k_{min}$  не може бути менше нуля. У випадку цитотоксичних сполук  $k_{min}$  становить менше нуля, а абсолютне значення  $k_{min}$  прямо пов'язане з ефективністю знищення клітин під дією сполуки.

[0292] Значення, отримані в результаті підстановки в рівняння A.7, також можна використовувати для визначення значення LCC. За визначенням, якщо  $[I] = LCC$ , то  $k_p = 0$ . За таких умов рівняння A.7 приймає вигляд

$$0 = \frac{(k_{max} - k_{min})}{1 + \frac{LCC}{I_{пром}}} + k_{min} \quad (A.8)$$

[0294] У результаті алгебраїчного перетворення рівняння A.8 одержують рівняння для LCC.

[0295]

$$LCC = I_{пром} \left[ \left( \frac{k_{max} - k_{min}}{-k_{min}} \right) - 1 \right] \quad (A.9)$$

[0296] Зазначений аналіз легко проводити з використанням програмного забезпечення, що виконує підстановку в нелінійні криві, і його можна застосовувати для клітинних досліджень активності сполуки при вишукуванні та розробці лікарських засобів. Таким чином, значення LCC може забезпечувати критерій визначення SAR, що піддається аналізу (співвідношення структура-активність) сполуки.

[0297] Приклад 4: Дослідження in vivo

Миші

[0298] Самки мишей Fox Chase SCID® (CB17/lcr-Prkdcscid/lcrIcoCrl, Charles River Laboratories) або бестимусних мишей (Crl:NU(Ncr)-Foxn1nu, Charles River Laboratories) мали вік 8 тижнів і діапазон маси тіла (BW) 16,0–21,1 г в 1 день дослідження. Тваринам надавали доступ до води ad libitum (зворотний осмос 1 ppm Cl) і NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®, що складається з 18,0 % неочищеного білка, 5,0 % неочищеного жиру та 5,0 % неочищених волокон. Мишей розміщали на опромінені підстилки Enrich-o-cobs™ у стаціонарних мікроізоляторах з 12-годинним циклом зміни дня та ночі при 20-22 °C (68-72 °F) і вологості 40-60 %. Всі процедури задовольняли рекомендаціям Guide for Care and Use of Laboratory Animals,

що стосуються обмеження рухливості, змісту, хірургічних процедур, регулювання прийому їжі та рідин і ветеринарного догляду.

#### Пухлинна клітинна культура

[0299] Клітинні лінії лімфоми людини одержували з різних джерел (ATCC, DSMZ), наприклад, WSU-DLCL2 одержували в DSMZ. Клітинні лінії витримували у П'ємонті у вигляді суспензійних культур у середовищі RPMI-1640, що містить 100 одиниць/мл натрієвої солі пеніциліну G, 100 г/мл стрептоміцину і 25 г/мл гентаміцину. Середовище доповнювали 10 % ембріональною бичачою сироваткою та 2 мМ глутаміном. Клітини вирощували в колбах для тканинних культур в інкубаторі з вологою камерою при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub> і 95 % повітря.

#### Імплантація пухлини in vivo

[0300] Клітинні лінії лімфоми людини, наприклад, клітини WSU-DLCL2, вирощували до досягнення середини логарифмічної фази росту та повторно суспендували у PBS, що містить 50 % Matrigel™ (BD Biosciences). У правий бік кожної миші підшкірно вводили 1 × 10<sup>7</sup> клітин (0,2 мл клітинної суспензії). За допомогою штангенциркуля вимірювали розмір пухлини у дві зміни для відстеження її росту доти, поки середній об'єм не досягав бажаного діапазону 80-120 мм<sup>3</sup>. Розмір пухлини, у мм<sup>3</sup>, розраховували за формулою:

$$\text{Об'єм пухлини} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

де w = ширина, а l = довжина пухлини, у мм. Масу пухлини можна оцінювати з урахуванням припущення, що маса 1 мг еквівалентна об'єму пухлини 1 мм<sup>3</sup>. Через 10-30 днів мишей з об'ємом пухлини 108-126 мм<sup>3</sup> розподіляли за групами лікування з середнім об'ємом пухлини 117-119 мм<sup>3</sup>.

#### Досліджувані зразки

[0301] Досліджувані сполуки зберігали при кімнатній температурі без доступу світла. У кожний день введення готували свіжі склади сполуки шляхом суспендування порошків в 0,5 % карбоксиметилцелюлозі натрію (NaCMC) і 0,1 % Tween® 80 у деіонізованій воді. Сполуку 141 (вільну основу) розчиняли в стерильному сольовому розчині, рН доводили до 4,5 за допомогою свіжої HCl кожний день. Для лікування контрольних груп використовували носії, 0,5 % NaCMC і 0,1 % Tween® 80 у деіонізованій воді або стерильний сольовий розчин з рН 4,5, відповідно до зазначеної схеми введення. Перед введенням склади зберігали без доступу світла при 4 °C. Якщо не зазначено інше, сполуки, зазначені та досліджувані в даному експерименті, мали форму конкретної солі, зазначену в даному параграфі.

#### Схема лікування

[0302] Мишам за допомогою перорального зонда або шляхом інтраперитонеальної ін'єкції вводили дозу сполуки в діапазоні 12,5-600 мг/кг відповідно до схеми TID (три рази на день кожні 8 годин), BID (2 рази на день кожні 12 годин) або QD (один раз на день), тривалість введення була різною. Об'єм кожної дози, що доставляють, становив 0,2 мл/20 г маси тіла миші (10 мл/кг), його регулювали за останнім виміряним значенням маси тіла кожної окремої тварини. Максимальна тривалість лікування становила 28 днів.

Аналіз медіанного об'єму пухлини (MTV) і придушення росту пухлини (TGI)

[0303] Ефективність лікування визначали в останній день введення. У кожній групі визначали MTV(n), медіанний об'єм пухлини для кількості тварин, n, яких можна було досліджувати в останній день. Придушення росту пухлини у відсотках можна визначати декількома способами. По-перше, різницю MTV(n) у відповідній контрольній групі та MTV(n) у групі, якій вводили лікарський засіб, виражали як відношення у відсотках у порівнянні зі значенням MTV(n) у контрольній групі:

$$\%TGI = \left( \frac{MTV(n)_{\text{контроль}} - MTV(n)_{\text{лікування}}}{MTV(n)_{\text{контроль}}} \right) \times 100$$

[0304] Іншим способом обчислення %TGI є визначення зміни розміру пухлини від 1 дня до дня n, де n відповідає останньому дню введення.

$$\%TGI = \left( \frac{\Delta MTV_{\text{контроль}} - \Delta MTV_{\text{лікування}}}{\Delta MTV_{\text{контроль}}} \right) \times 100$$

$$\Delta MTV_{\text{контроль}} = MTV(n)_{\text{контроль}} - MTV(1)_{\text{контроль}}$$



$$\Delta MTV_{\text{лікування}} = MTV(n)_{\text{лікування}} - MTV(1)_{\text{лікування}}$$

#### Токсичність

[0305] Масу тварин визначали щодня у період з 1 по 5 день, а потім два рази на тиждень до завершення дослідження. Проводили регулярне дослідження тварин для виявлення та реєстрації явних ознак небажаних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Токсичність максимальної переносимої дози (MTD) визначають як прийнятну, якщо середнє зниження BW у групі становить менше 20 % під час дослідження, а смертність з причин, пов'язаних із лікуванням (TR), становить не більше 10 %. Смерть класифікують як пов'язану з лікуванням (TR), якщо її можна зв'язати з побічними ефектами лікування на підставі клінічних ознак і/або розтину або якщо вона викликана невідомими причинами, виявленими у період лікування. Смерть класифікують як не зв'язану з лікуванням (NTR), якщо існують докази того, що смерть не пов'язана з побічними ефектами лікування. Смерті NTR, що відбуваються у період дозування, як правило, розділяють на NTRa (внаслідок нещасного випадку або людської помилки) або NTRm (внаслідок підтвердженого за результатами розтину поширення пухлини, викликаного інвазією та/або метастазами). Тварин, які після перорального введення вмирили через невідомі причини у період дозування, можна віднести до групи NTRu, якщо показники за групою в цілому не підтверджують класифікацію TR і результати розтину, виключення помилки дозування не представляється можливим.

#### Відбір проб

[0306] На 7 або 28 день дослідження проводили відбір проб у мишей за допомогою заздалегідь визначеного способу визначення цільового придушення пухлин. У зазначених мишей збирали зразки пухлин без використання РНКази та розділяли зразки на дві рівні частини. Заморожені зразки пухлинної тканини кожної тварини миттєво заморожували в рідкому N2 і розтирали з використанням маточки та ступки.

#### Статистичний і графічний аналіз

[0307] Всі статистичні та графічні аналізи проводили на Prism 3.03 (GraphPad) для ОС Windows. Для дослідження статистичної значимості результатів у контрольних групах і групах, яким проводили лікування, протягом усього курсу лікування використовували аналіз повторних вимірів ANOVA, потім апостеріорний тест множинного порівняння методу Даннета або 2-факторний ANOVA. Результати Prism представлені як незначні (ns), якщо  $P > 0,05$ , значимі (позначені “\*”), якщо  $0,01 < P < 0,05$ , високо значимі (“\*\*\*”), якщо  $0,001 < P < 0,01$ , і винятково значимі (“\*\*\*\*”), якщо  $P < 0,001$ .

#### Екстракція гістонів

[0308] Для виділення гістонів гомогенізували 60-90 мг пухлинної тканини в 1,5 мл буфера для екстракції ядер (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM KCl, 1 % Triton X-100, 8,6 % сахарози та таблетка з інгібітором протеази Roche 1836145) й інкубували в льоді протягом 5 хвилин. Ядра збирали шляхом центрифугування при 600 g протягом 5 хвилин при 4 °C й один раз промивали PBS. Видаляли надосадову рідину й екстрагували гістони протягом однієї години з використанням 0,4 н. охолодженої сірчаної кислоти, струшуючи на вортексі кожні 15 хвилин. Екстракти освітлювали шляхом центрифугування при 10000 g протягом 10 хвилин при 4 °C і переносили у свіжі пробірки для мікроцентрифуги, що містять 10х об'єм крижаного ацетону. Гістони осаджували при -20 °C протягом 2 годин або залишали на ніч, гранулювали шляхом центрифугування при 10000 g протягом 10 хвилин і повторно суспендували у воді.

#### ІМУНОФЕРМЕНТНИЙ АНАЛІЗ (ELISA)

[0309] Одержували гістони в еквівалентних концентраціях у буфері для нанесення покриття (PBS+0,05 % BCA), що призводило до одержання 0,5 нг/мкл зразка, і 100 мкл зразка або стандарту додавали у двох повторностях в 2 96-ямкових планшети для ELISA (Thermo Labsystems, Immulon 4HBX #3885). Планшети закривали й інкубували протягом ночі при 4 °C. Наступного дня планшети промивали 3х з використанням 300 мкл/ямка PBST (PBS+0,05 % Tween 20; 10X PBST, KPL #51-14-02) на пристрої для промивання планшетів Bio Tek. Планшети блокували 300 мкл/ямка розріджувача (PBS+2 % BCA+0,05 % Tween 20), інкубували при КТ протягом 2 годин і промивали 3х PBST. Всі антитіла розбавляли в розріджувачі. У кожний планшет додавали 100 мкл/ямка анти-H3K27me3 (CST #9733, 50 % матковий розчин у гліцерині, 1:1000) або антитіла до загальних H3 (Abcam ab1791, 50 % у гліцерині, 1:10000). Планшети інкубували протягом 90 хвилин при КТ і промивали 3х PBST. У планшет із H3K27Me3 додавали 100 мкл/ямка антитіла до Rb-IgG-HRP (Cell Signaling Technology, 7074), розведеного 1:2000, у планшеті з H3 зазначене антитіло розбавляли 1:6000, і інкубували протягом 90 хвилин при КТ. Планшети промивали 4X PBST. Для детектування додавали 100 мкл/ямка субстрату TMB (BioFfx Laboratories, #TMBS) і планшети інкубували без доступу світла при КТ протягом 5 хвилин.

Реакцію зупиняли з використанням 100 мкл/ямка 1н.  $H_2SO_4$ . Аналізували поглинання при 450 нм на аналізаторі мікропланшетів SpectaMax M5.

#### 7-денне дослідження PD

[0310] Для дослідження здатності сполуки модулювати мітку гістона H3K27me3 у пухлинах *in vivo* мишам із ксенотрансплантом пухлини WSU-DLCL2 вводили 200 мг/кг BID або 400 мг/кг QD дозу сполуки або носій (схема BID) протягом 7 днів. У групи включали по 4 тварини. Тварин умертвляли через 3 години після введення останньої дози та пухлини зберігали в замороженому стані відповідно до наведеного вище опису. Після екстракції гістонів зразки аналізували в дослідженні ELISA з використанням антитіл, спрямованих на триметилований стан гістона H3K27 (H3K27me3) або загальний гістон H3. На підставі отриманих даних обчислювали відношення глобально-метилованого та загального H3K27. Середнє відношення глобального метилування для всіх груп, виміряне за допомогою ELISA, вказує на цільовий діапазон інгібування у порівнянні з носієм.

#### 28-денне дослідження ефективності на моделі ксенотрансплантата WSU-DLCL2

[0311] Для дослідження здатності сполуки ініціювати придушення росту пухлини *in vivo* мишам із ксенотрансплантом пухлини WSU-DLCL2 вводили 12,5, 25 або 50 мг/кг QD дозу сполуки протягом 28 днів шляхом інтраперитонеальної ін'єкції. Об'єм пухлини та масу тіла визначали два рази на тиждень. Одночасно окремій когорті мишей (n=4 у групі) вводили такі самі дози, але протягом 7 днів, мишей умертвляли на 7 день через 3 години після введення останньої дози для відбору проби пухлини та визначення цільового інгібування. Глобальне метилування H3K27me3, нормоване за загальним H3, вимірювали шляхом ELISA і представляли як кінцевий результат.

Дослідження ефективності з дозами, що підвищуються, на моделі ксенотрансплантата WSU-DLCL2

[0312] Для дослідження здатності сполуки проявляти протипухлинну дію *in vivo* мишам із ксенотрансплантом пухлини WSU-DLCL2 вводили, наприклад, 37,5, 75 або 150 мг/кг TID дозу сполуки протягом 28 днів. В експерименті за визначенням ефективності використовували по 12 мишей на групу. Одночасно окремій когорті вводили такі самі дози відповідно до зазначеної схеми, але протягом 7 днів, для визначення цільового інгібування протягом 7 днів (n=6 на групу). Вимірювали ріст пухлини по закінченні 28-денного курсу лікування в групах, у яких вводили носій і сполуку.

[0313] Екстрагували гістони з пухлин, зібраних після 7-денного дозування (паралельна когорта PD) і по завершенні дослідження на 28 день у когорті визначення ефективності (через 3 години після введення останньої дози для обох когорт). Було визначено, що лікування призводило до модуляції метильної мітки H3K27me3 залежним від дози чином.

#### Дослідження ефективності різних схем дозування

[0314] Для визначення здатності сполук придушувати ріст пухлини при інших схемах дозування, відмінних від TID, проводили дослідження ефективності з використанням ксенотрансплантата WSU-DLCL2, де проводили безпосереднє порівняння схем TID, BID і QD. Кожна група містила по 12 тварин, лікування мишей проводили протягом 28 днів. Вимірювали ріст пухлини протягом 28-денного курсу лікування в групах, яким вводили носій і сполуку.

[0315] На 28 день мишей умертвляли та збирали зразки пухлин через 3 години після введення останньої дози для визначення цільового інгібування.

[0316] Приклад 5: Протиракова дія на моделі ксенотрансплантата дифузійної крупноклітинної В-клітинної лімфоми людини KARPAS-422 у мишей

[0317] Аналізували протиракову активність досліджуваної сполуки на моделі ксенотрансплантата KARPAS-422 у мишей, тобто на моделі ксенотрансплантата дифузійної крупноклітинної В-клітинної лімфоми людини. 45 самок мишей CAn.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj (Charles River Laboratories Japan) з середнім розміром пухлини (TV) KARPAS-422, що досягав приблизно 150 мм<sup>3</sup>, відбирали на підставі значень TV і випадковим чином розподіляли за п'ятьма групами. На 1 день починали перорально вводити сполуку (наприклад, 80,5, 161, 322 і 644 мг/кг) або носій. Сполуку вводили один раз на день на 1 і 29 день та два рази на день кожний день у період з 2 по 28 день. Об'єм, що вводиться (0,1 мл/10 г маси тіла) розраховували за даними маси тіла перед введенням. Значення TV і маси тіла вимірювали два рази на тиждень. Схема зазначеного експерименту наведена в таблиці 4.



Таблица 4

Схема дозування

Група	Кількість тварин	Лікування (два рази на день)	Спосіб і схема
1	9	Носій (0,5 % метилцелюлоза, 0,1 % Tween-80)	п. о.; BID × 28 днів
2	9	80,5 мг/кг сполуки	п. о.; BID × 28 днів
3	9	161 мг/кг сполуки	п. о.; BID × 28 днів
4	9	322 мг/кг сполуки	п. о.; BID × 28 днів
5	9	644 мг/кг сполуки	п. о.; bid × 28 днів

[0318] Значення TV розраховували за даними, вимірними за допомогою штангенциркуля, з використанням формули об'єму довгастого еліпсоїда  $(Lx^2)/2$ , де L і W являють собою відповідні значення довжини та ширини, виміряні у взаємо-перпендикулярних напрямках (мм).

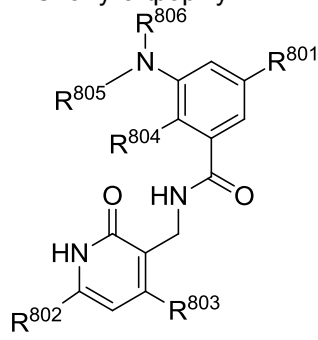
[0319] Дані виражені у вигляді середнє  $\pm$  середньоквадратичне відхилення (СКО). Розходження TV у групах, у яких вводили носій, і групах, у яких вводили сполуку, досліджували за допомогою дисперсійного аналізу повторних вимірів (ANOVA), потім за допомогою тесту множинного порівняння за методом Даннета. Значення  $P < 0,05$  (двосторонній) вважали статистично значимим. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програмного забезпечення Prism 5, версія 5.04 (GraphPad Software, Inc., CA, США).

[0320] Опис кожного з патентних документів і наукових статей, зазначених у даній заявці, включений в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання для всіх цілей.

[0321] Даний винахід може бути реалізований в інших конкретних формах, що не виходять за рамки сутності або істотних характеристик даного винаходу. Вищевказані варіанти реалізації, таким чином, варто розглядати у всіх відношеннях як ілюстративні, але не обмежуючі винахід, описаний у даній заявці. Обсяг винаходу, таким чином, визначається прикладеною формулою винаходу, а не наведеним вище описом, і передбачається, що всі зміни, які не виходять за рамки значення та діапазону еквівалентності формули винаходу, включені в зазначений обсяг.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

##### 1. Сполука формули III



або її фармацевтично прийнятна сіль; де

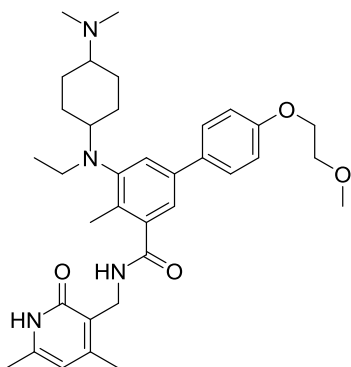
$R^{801}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкініл, гетероциклоалкіл, вибраний з морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, феніл або гетероарил, вибраний з піролу, фурану, тіофену, тіазолу, ізотіазолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, піразолу, оксазолу, ізоксазолу, піридину, піразину, піридазину і піримідину, кожний з яких містить як замісник  $O-C_{1-6}$ алкіл- $R_x$ , де  $R_x$  являє собою гідроксил або  $O-C_{1-3}$ алкіл, і  $R_x$  необов'язково додатково заміщений  $O-C_{1-3}$ алкілом;

кожний з  $R^{802}$  і  $R^{803}$  незалежно являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкоксил;

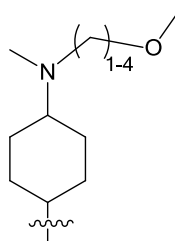
кожний з  $R^{804}$  і  $R^{805}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$ алкіл; і

$R^{806}$  являє собою  $-Q_x-T_x$ , де  $Q_x$  являє собою зв'язок або  $C_{1-4}$ алкільну зв'язувальну групу,  $T_x$  являє собою H, піперидиніл, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$ алкільними групами, або циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$ , де один або обидва  $C_{1-4}$ алкіли необов'язково містять як замісник  $C_{1-6}$ алкокси;

за умови, що зазначена сполука не є



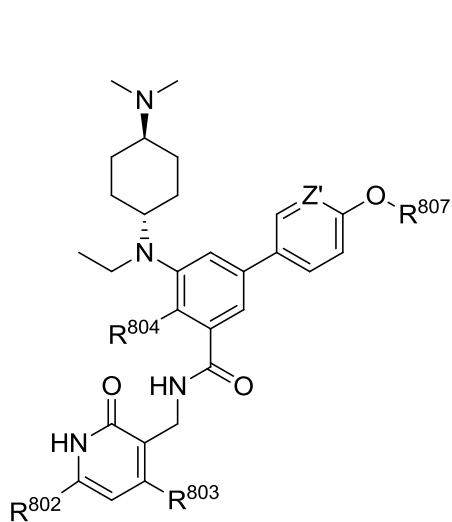
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{806}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4} \text{ алкіл})_2$ .



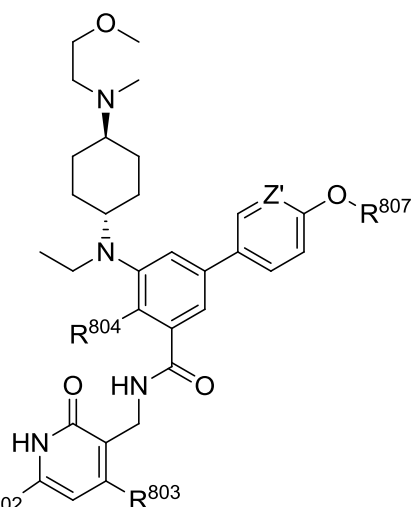
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{806}$  являє собою

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{801}$  являє собою фенол або гетероарил, що містить як замісник  $O-C_{1-6} \text{ алкіл}-R_x$ .

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука представлена формулою IVa або IVb:



(IVa) або  $R^{802}$  , (IVb)



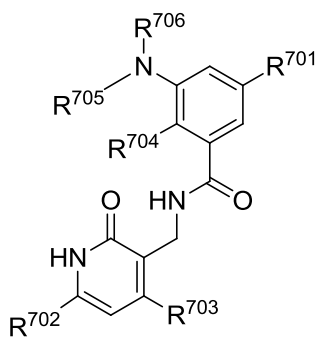
де  $Z'$  являє собою  $CH$  або  $N$ , і  $R^{807}$  являє собою  $C_{2-3} \text{ алкіл}-R_x$ .

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що  $R^{807}$  являє собою  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  або  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ .

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{802}$  являє собою метил або ізопропіл, і  $R^{803}$  являє собою метил або метоксил.

8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R^{804}$  являє собою метил.

9. Сполука формули I



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль; де

R<sup>701</sup> являє собою H, F, OR<sup>707</sup>, -(C≡C)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>708</sup>, феніл, гетероарил, вибраний з піролу, фурану, тіофену, тiazолу, ізотіазолу, імідазолу, триазолу, тетразолу, піразолу, оксазолу, ізоксазолу, піридину, піразину, піридазину і піримідину, C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або гетероциклоалкіл, вибраний з морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, де феніл, гетероарил, C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний незалежно, необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з галогену, C<sub>1-3</sub>алкілу, OH, O-C<sub>1-6</sub>алкілу, NH-C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-3</sub>алкілу, заміщеного

C<sub>3-8</sub>циклоалкілом або гетероциклоалкілом, вибраним із морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, де кожний з O-C<sub>1-6</sub>алкілу та NH-C<sub>1-6</sub>алкілу необов'язково заміщений гідроксилем, O-C<sub>1-3</sub>алкілом або NH-C<sub>1-3</sub>алкілом, і кожний з O-C<sub>1-3</sub>алкілу та NH-C<sub>1-3</sub>алкілу необов'язково додатково заміщений O-C<sub>1-3</sub>алкілом або NH-C<sub>1-3</sub>алкілом;

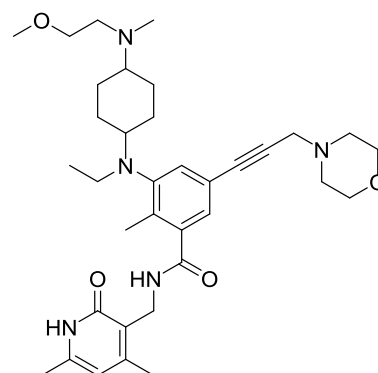
кожний з R<sup>702</sup> і R<sup>703</sup> незалежно являє собою H, галоген, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкоксил або C<sub>6-10</sub>арилокси, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше галогенами; кожний з R<sup>704</sup> і R<sup>705</sup> незалежно являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>706</sup> являє собою циклогексил, що містить як замісник N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, де один або обидва

C<sub>1-4</sub>алкіли містять як замісник C<sub>1-6</sub>алкокси;

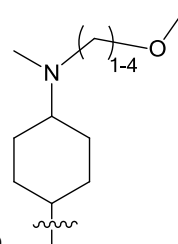
R<sup>707</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з гідроксилу, C<sub>1-4</sub>алкокси, аміно, моно- або ді-C<sub>1-4</sub>алкіламіно, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу та гетероциклоалкілу, вибраного з морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, де C<sub>3-8</sub>циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний незалежно, необов'язково додатково заміщений C<sub>1-3</sub>алкілом;

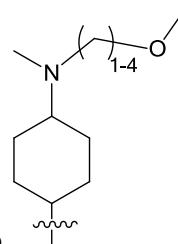
R<sup>708</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з OH, галогену та C<sub>1-4</sub>алкокси, гетероциклоалкіл, вибраний з морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, або O-C<sub>1-6</sub>алкіл, де гетероциклоалкіл необов'язково додатково містить як замісник OH або C<sub>1-6</sub>алкіл; і

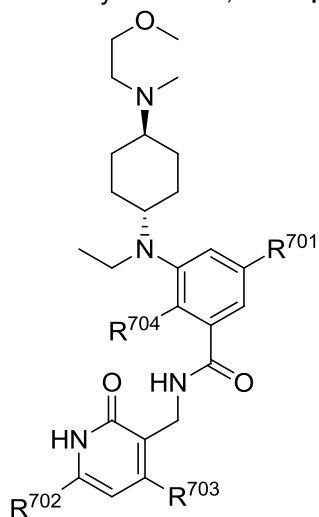


n<sub>7</sub> дорівнює 0, 1 або 2, за умови, що зазначена сполука не є

10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що R<sup>706</sup> являє собою циклогексил, що містить як замісник N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, де один із C<sub>1-4</sub>алкілів є незаміщеним, а інший заміщений метокси.

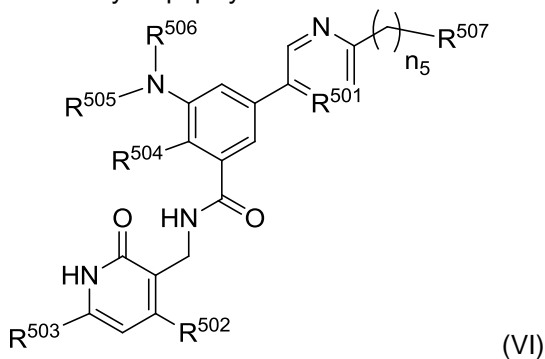


11. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{706}$  являє собою  .  
 12. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука має формулу II:



(II).

13. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{702}$  являє собою метил або ізопропіл, і  $R^{703}$  являє собою метил або метоксил.  
 5 14. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{704}$  являє собою метил.  
 15. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{701}$  являє собою  $OR^{707}$ , і  $R^{707}$  являє собою  $C_{1-3}$ -алкіл, що необов'язково містить як замісник  $OCH_3$  або морфолін.  
 16. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{701}$  являє собою H або F.  
 17. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{701}$  являє собою тетрагідропіраніл, феніл,  
 10 піридил, піримідил, піразиніл, імідазоліл або піразоліл, кожний з яких необов'язково містить як замісник метил, метокси, етил, заміщений морфоліном, або  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .  
 18. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{708}$  являє собою морфолін, піперидин, піперазин, піролідин, діазепан або азетидин, кожний з яких необов'язково містить як замісник OH або  $C_{1-6}$ -алкіл.  
 15 19. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{708}$  являє собою морфолін.  
 20. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{708}$  являє собою піперазин, заміщений  $C_{1-6}$ -алкілом.  
 21. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що  $R^{708}$  являє собою метил, трет-бутил або  $C(CH_3)_2OH$ .  
 20 22. Сполука формули VI



(VI)

або її фармацевтично прийнятна сіль;  
 де

$n_5$  дорівнює 0, 1 або 2;

25  $R^{501}$  являє собою C(H) або N;

$R^{502}$ ,  $R^{503}$ ,  $R^{504}$  і  $R^{505}$  незалежно в кожному випадку являють собою  $C_{1-4}$ -алкіл;

$R^{506}$  являє собою циклогексил, що містить як замісник  $N(C_{1-4}\text{алкіл})_2$ , або піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$ алкільними групами;

якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою морфолін; піперидин, діазепан, піролідін, азетидин,  $O-C_{1-6}$ алкіл або  $O$ -гетероцикл, де зазначений гетероцикл вибраний із морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, і де вказаний гетероцикл необов'язково заміщений по атому азоту  $C_{1-3}$ алкілом; де зазначені піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи необов'язково додатково заміщені  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкілом або  $O-C_{1-3}$ алкілом;

або, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  може являти собою піперазин, необов'язково додатково заміщений  $C_{1-6}$ алкілом, за умови, що  $R^{506}$  являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$ алкільними групами;

якщо  $R^{501}$  являє собою  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою морфолін; піперидин; піперазин; діазепан; піролідін; азетидин;  $O-C_{1-6}$ алкіл або  $O$ -гетероцикл, де зазначений гетероцикл вибраний з морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, і де вказаний гетероцикл необов'язково заміщений по атому азоту  $C_{1-3}$ алкілом; де зазначені піперидинова, піперазинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи необов'язково додатково містять як замісник  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкіл або  $O-C_{1-3}$ алкіл.

23. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ , і  $R^{507}$  являє собою піперидин, діазепан, піролідін, азетидин,  $O-C_{1-6}$ алкіл або  $O$ -гетероцикл, де зазначений гетероцикл вибраний з морфоліну, піролідину, тетрагідротіофену, піперидину, піперазину, оксетану, пірану, тетрагідропірану, азетидину і тетрагідрофурану, і де вказаний гетероцикл необов'язково заміщений по атому азоту  $C_{1-3}$ алкілом; де зазначені піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи необов'язково додатково містять як замісник  $OH$ ,  $C_{1-6}$ алкіл або  $O-C_{1-3}$ алкіл.

24. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ , і  $R^{507}$  являє собою піперидин; діазепан; піролідін; азетидин або  $O-C_{1-6}$ алкіл, де зазначені піперидинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи необов'язково додатково містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$ алкіл.

25. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою піперазин, необов'язково додатково заміщений  $C_{1-6}$ алкілом, і  $R^{506}$  являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3  $C_{1-4}$ алкільними групами.

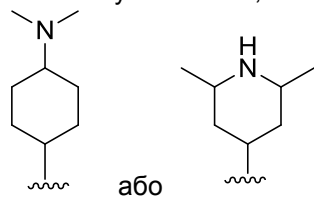
26. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{501}$  являє собою  $N$ , і  $R^{507}$  являє собою морфолін, піперидин, піперазин, діазепан, піролідін, азетидин або  $O-C_{1-6}$ алкіл, де зазначені піперидинова, піперазинова, діазепанова, піролідинова або азетидинова групи необов'язково додатково містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$ алкіл.

27. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{502}$  являє собою метил або ізопропіл, і  $R^{503}$  являє собою метил.

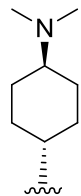
28. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{504}$  являє собою метил.

29. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{505}$  являє собою етил.

30. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{506}$  являє собою



31. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що  $R^{506}$  являє собою



32. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин або діазепан, які містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$ алкіл, або, якщо  $R^{501}$  являє собою  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин, піперазин або діазепан, які необов'язково додатково містять як замісник  $OH$  або  $C_{1-6}$ алкіл.

33. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що, якщо  $R^{501}$  являє собою  $C(H)$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин, заміщений  $C_{1-6}$ алкілом, або, якщо  $R^{501}$  являє собою  $N$ ,  $R^{507}$  являє собою піперидин,

що містить як замісник OH, або піперазин, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом.

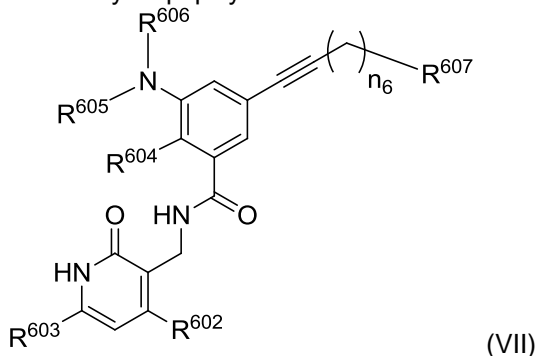
34. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що, якщо R<sup>501</sup> являє собою N, R<sup>507</sup> являє собою незаміщений піперазин.

35. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що n<sub>5</sub> дорівнює 0 або 1.

5 36. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що, якщо R<sup>501</sup> являє собою C(H) або N, R<sup>507</sup> являє собою O-C<sub>1-6</sub>алкіл або O-гетероцикл, і n<sub>5</sub> дорівнює 1.

37. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що, якщо R<sup>501</sup> являє собою C(H), R<sup>507</sup> являє собою незаміщений піперазин, і R<sup>506</sup> являє собою піперидин, заміщений 1, 2 або 3 C<sub>1-4</sub>алкільними групами.

10 38. Сполука формули VII



або її фармацевтично прийнятна сіль;  
де

n<sub>6</sub> дорівнює 1 або 2;

15 R<sup>602</sup>, R<sup>603</sup>, R<sup>604</sup> і R<sup>605</sup> незалежно у кожному випадку являють собою C<sub>1-4</sub>алкіл;

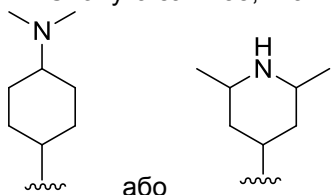
R<sup>606</sup> являє собою циклогексил, що містить як замісник N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, або піперидин, заміщений 1, 2 або 3 C<sub>1-4</sub>алкільними групами; і

20 R<sup>607</sup> являє собою морфолін, піперидин, піперазин, піролідин, діазепан, азетидин або O-C<sub>1-6</sub>алкіл, де піперидинова, діазепанова або азетидинова групи необов'язково додатково містять як замісник OH або C<sub>1-6</sub>алкіл.

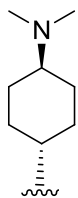
39. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що R<sup>602</sup> являє собою метил або ізопропіл, і R<sup>603</sup> являє собою метил.

40. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що R<sup>604</sup> являє собою метил, і R<sup>605</sup> являє собою етил.

25 41. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що R<sup>606</sup> являє собою



42. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що R<sup>606</sup> являє собою



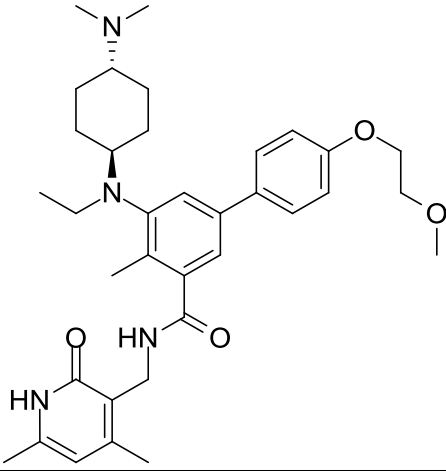
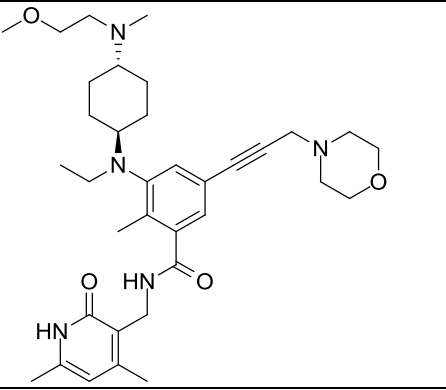
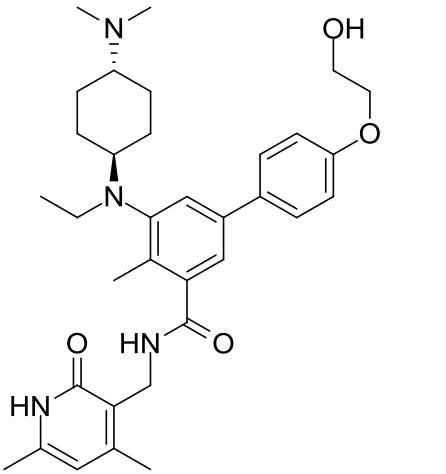
30 43. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що R<sup>607</sup> являє собою піперидин або діазепан, кожний з яких містить як замісник OH або C<sub>1-6</sub>алкіл.

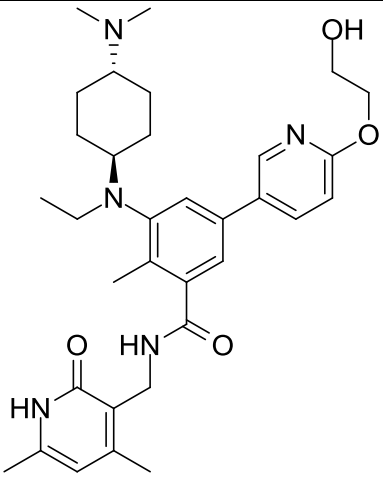
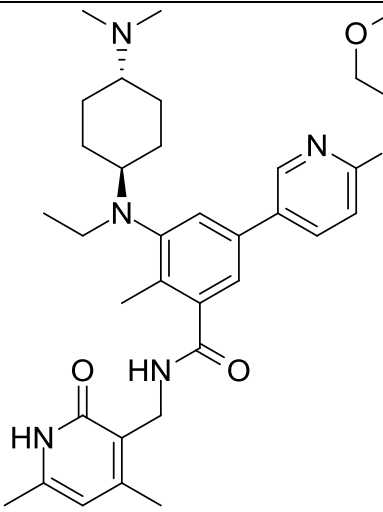
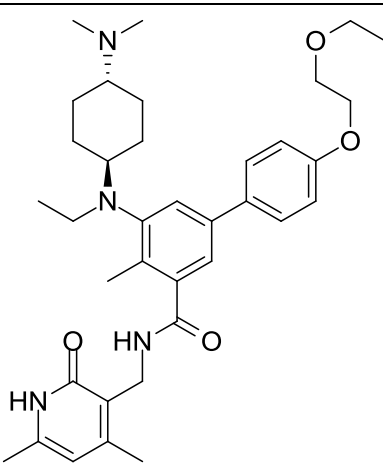
44. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що R<sup>607</sup> являє собою піперидин, що містить як замісник OH.

45. Сполука за п. 38, яка **відрізняється** тим, що n<sub>6</sub> дорівнює 2.

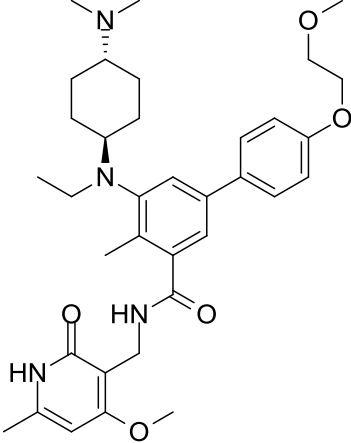
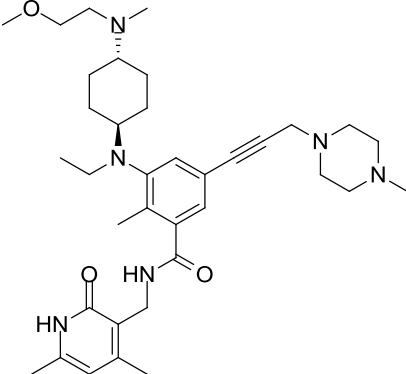
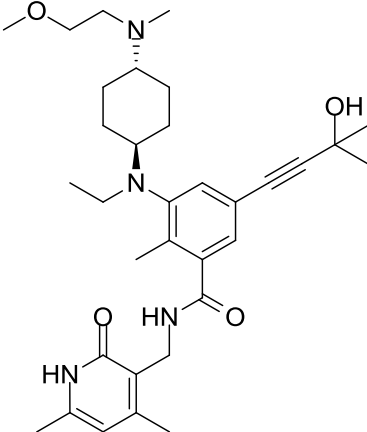
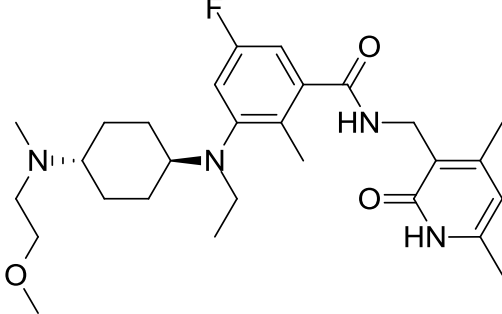
46. Сполука, яка вибрана з

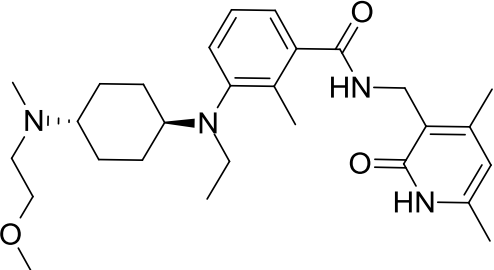
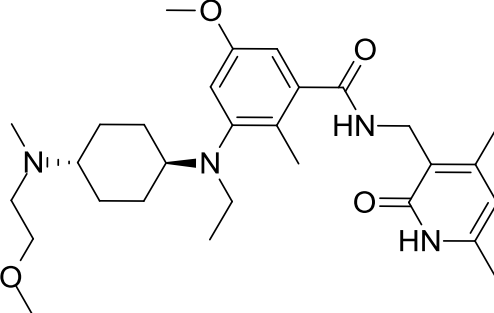
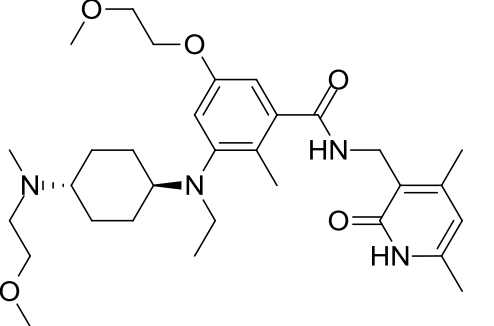
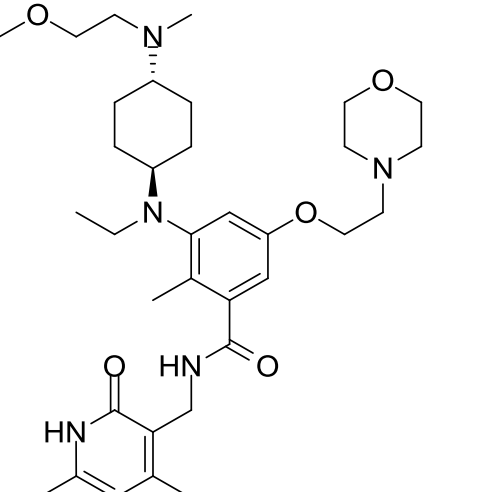
35

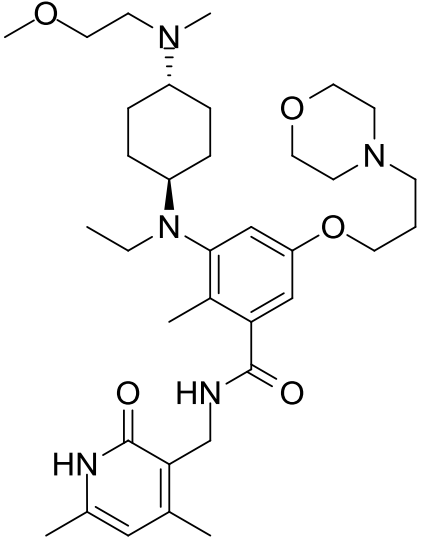
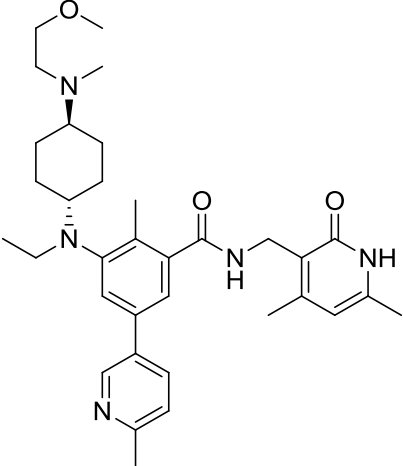
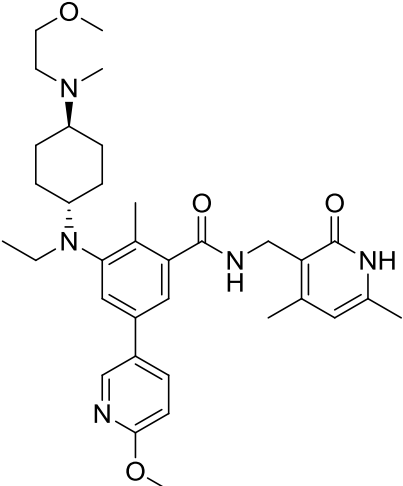
Сполука	Структура
1	
2	
3	

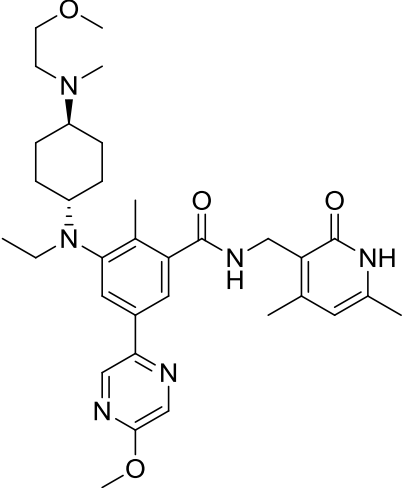
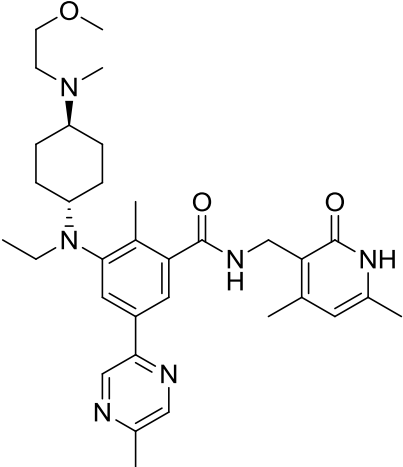
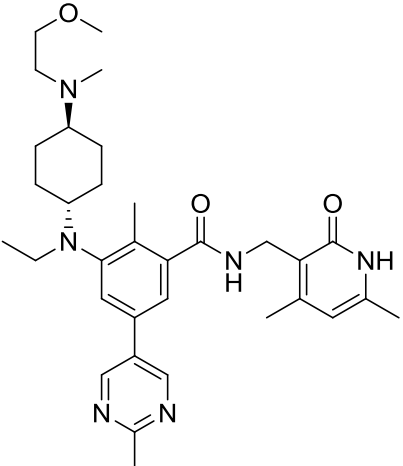
4	
5	
6	

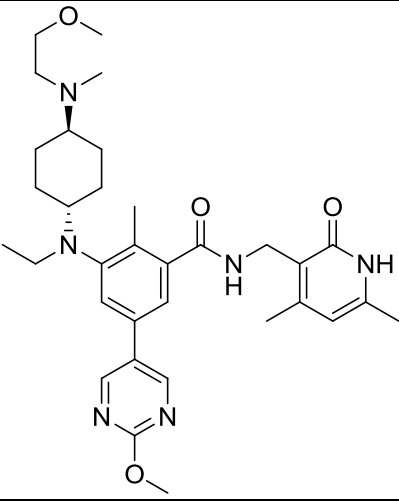
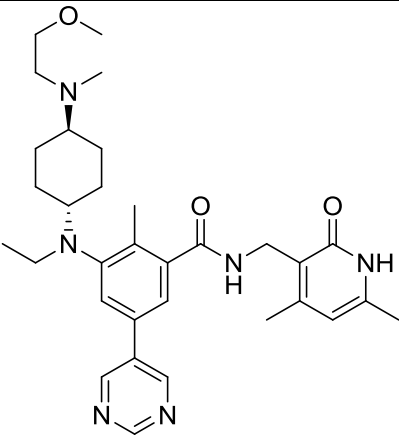
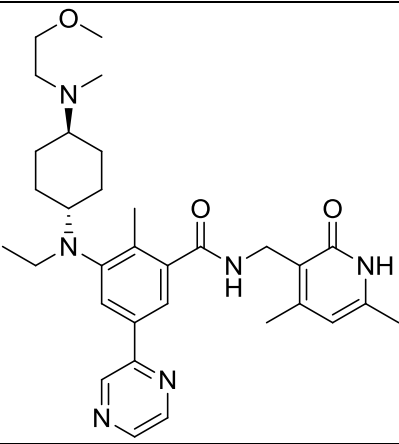
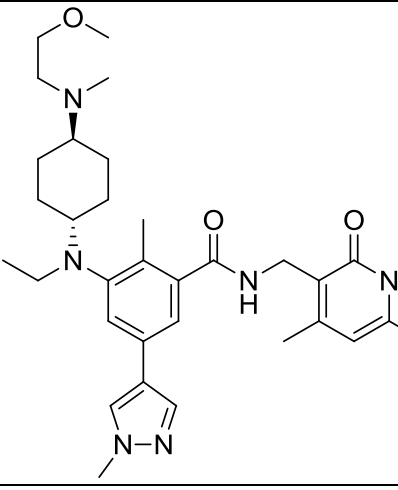


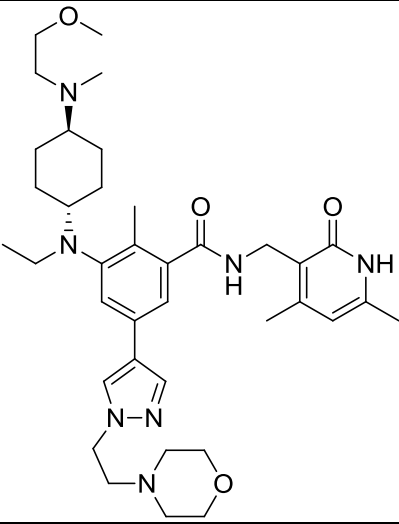
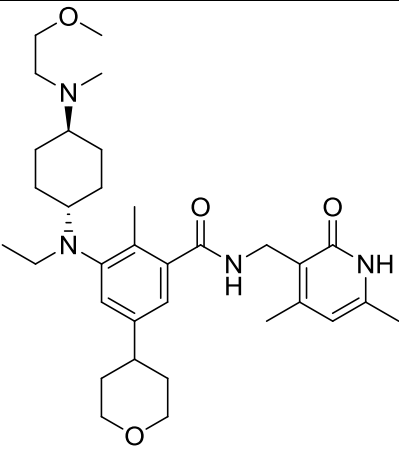
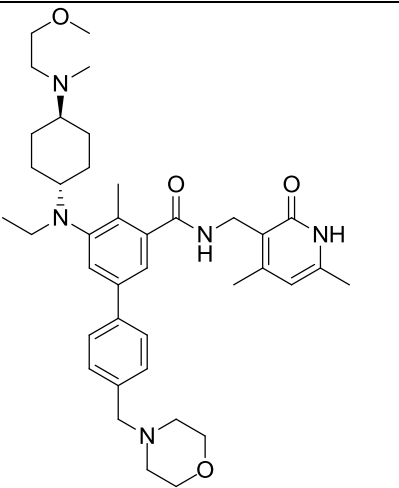
6b	
7	
8	
9	

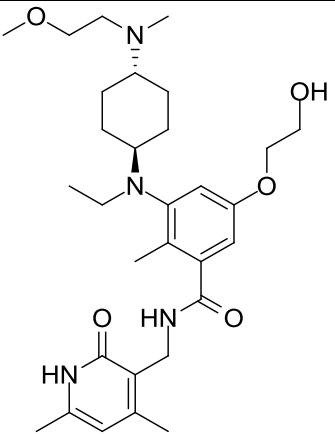
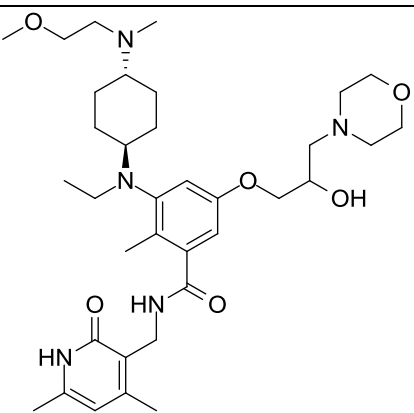
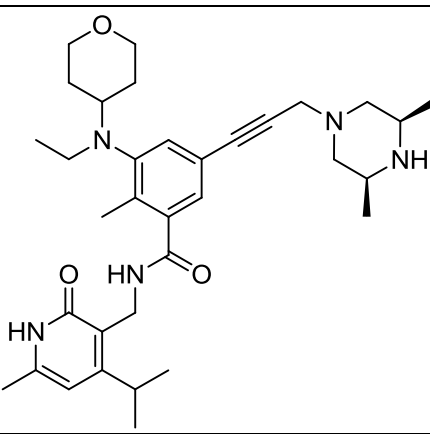
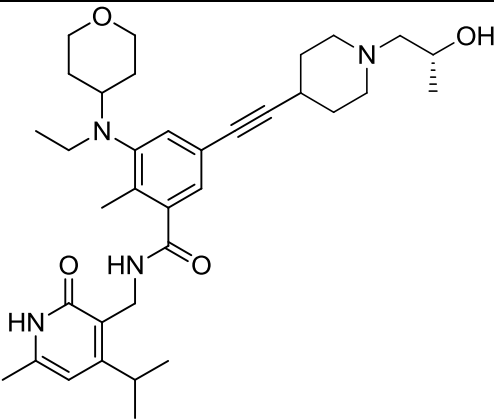
10	
11	
12	
13	

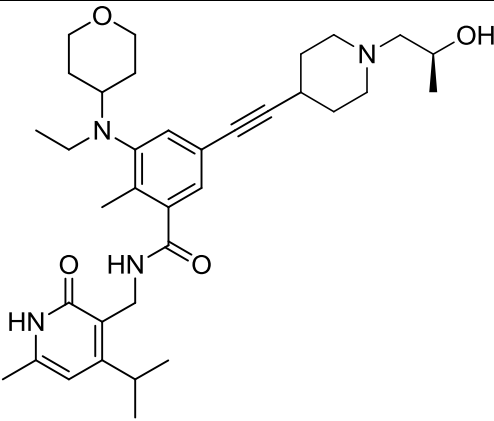
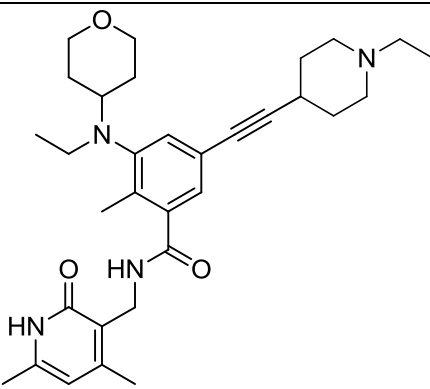
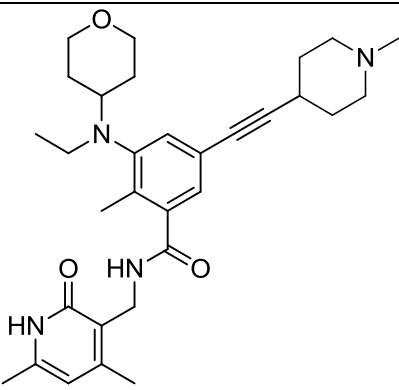
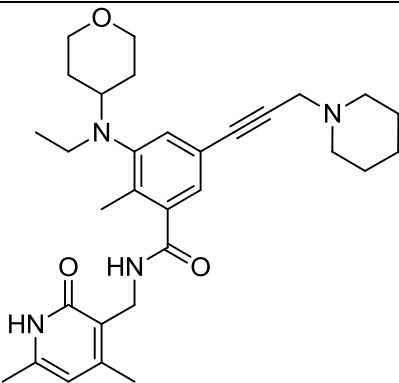
14	
15	
16	

17	
18	
19	

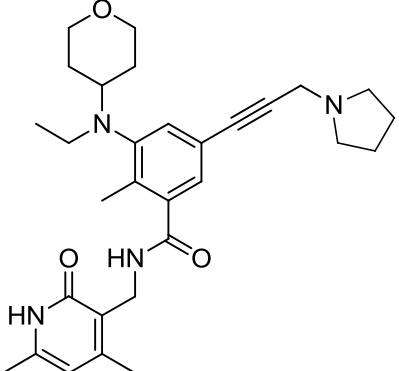
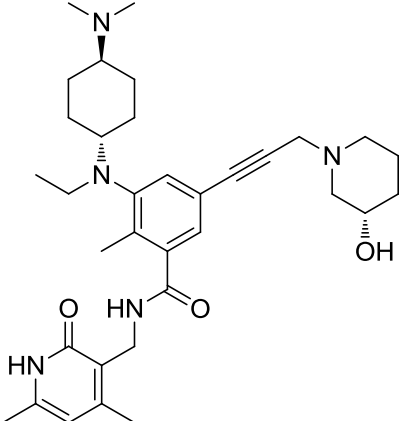
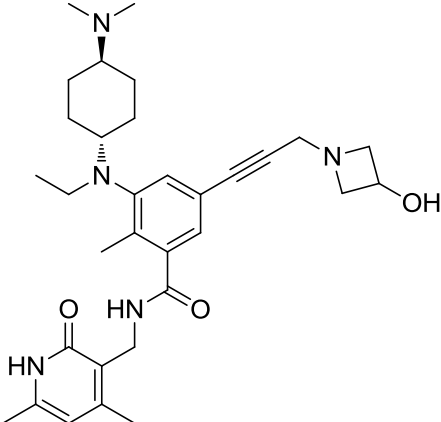
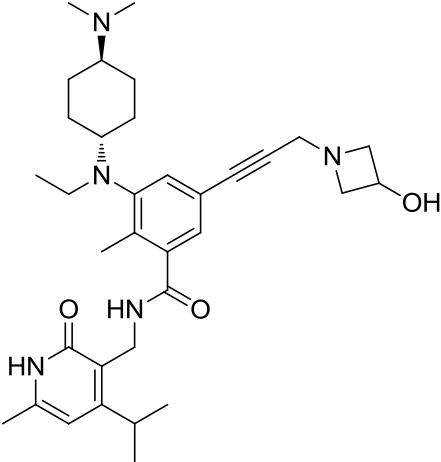
20	
21	
22	
23	

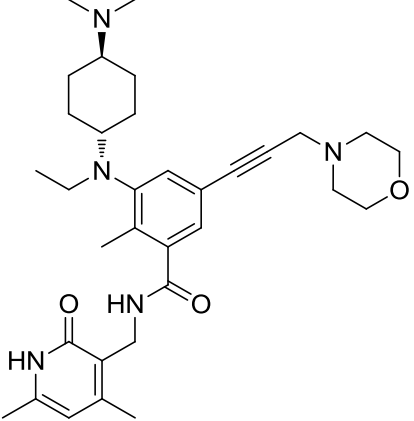
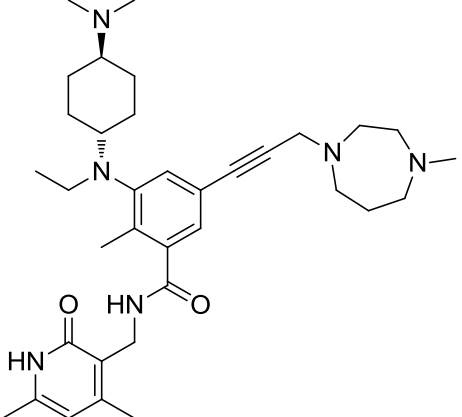
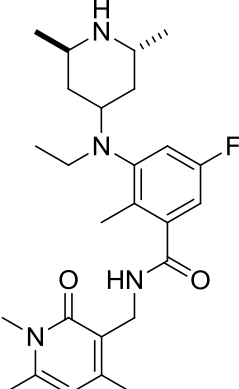
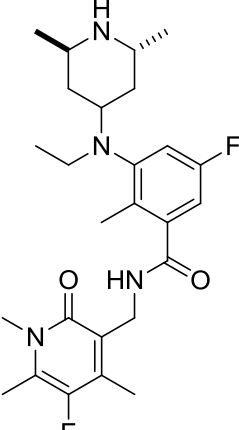
24	
25	
26	

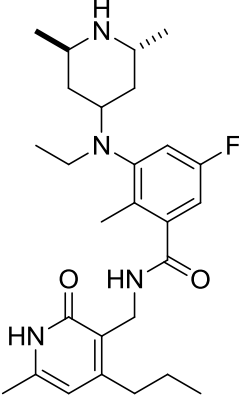
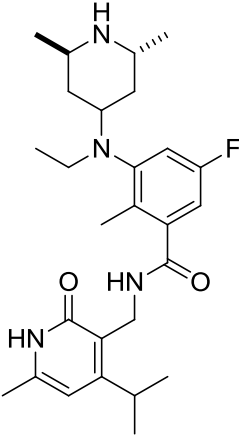
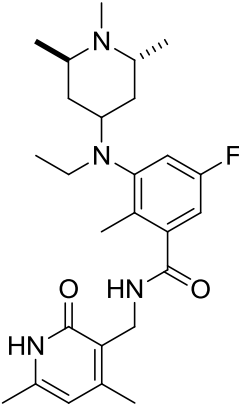
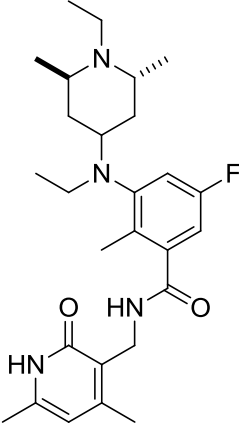
27	
28	
101	
102	

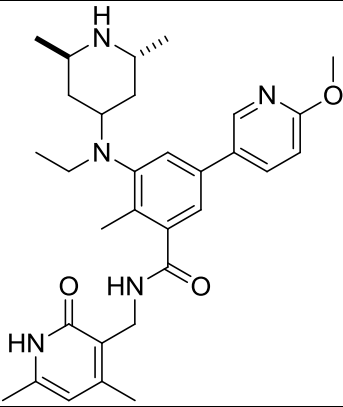
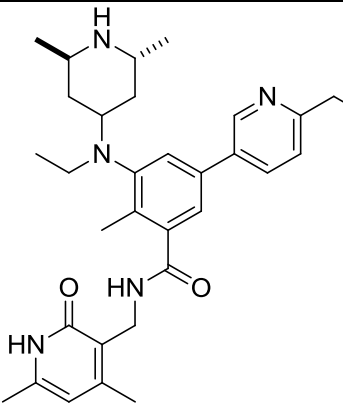
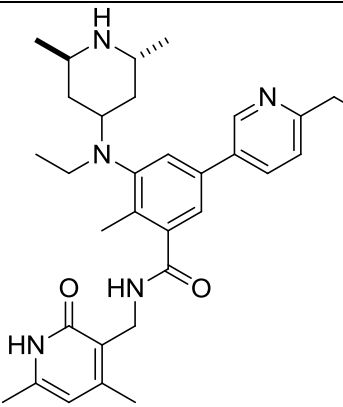
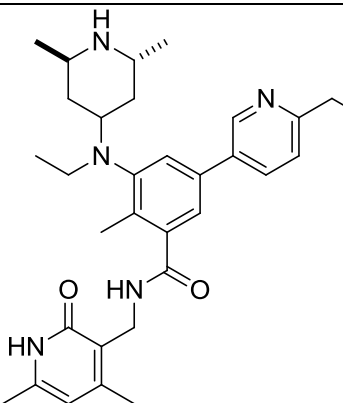
103	
104	
105	
106	

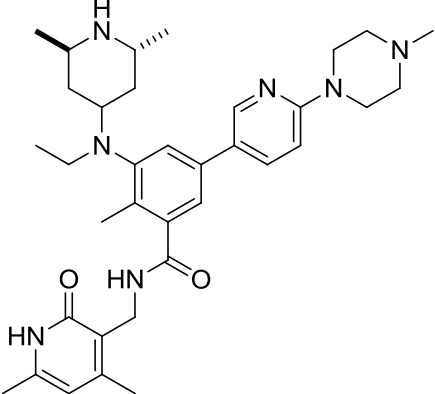
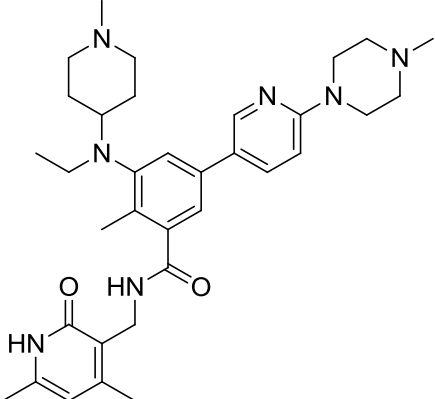
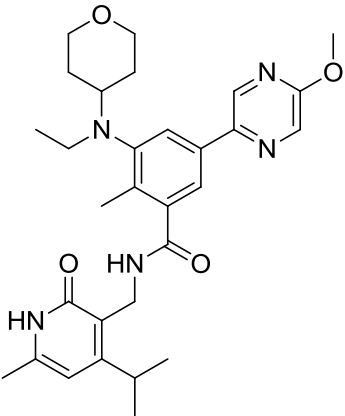
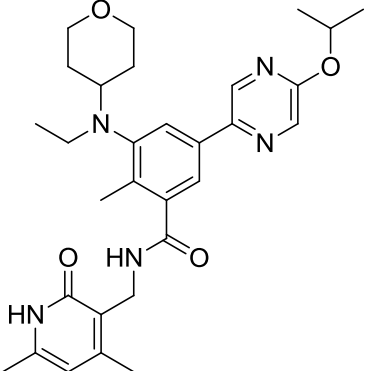


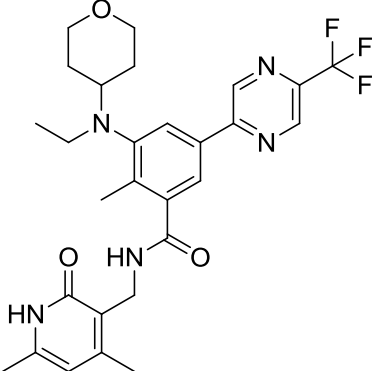
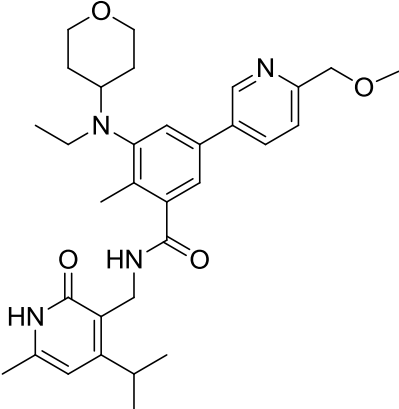
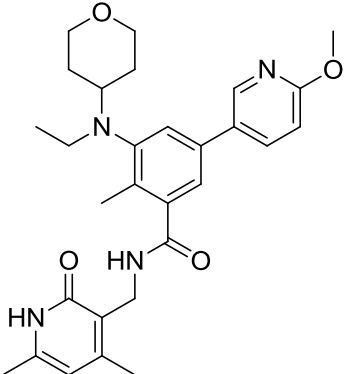
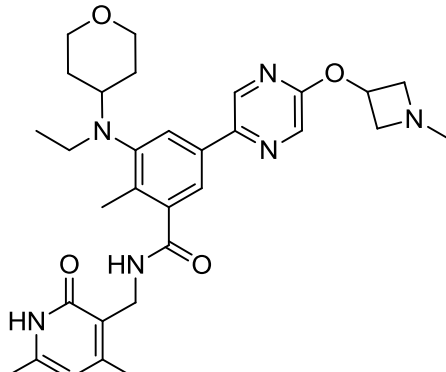
107	
108	
109	
110	

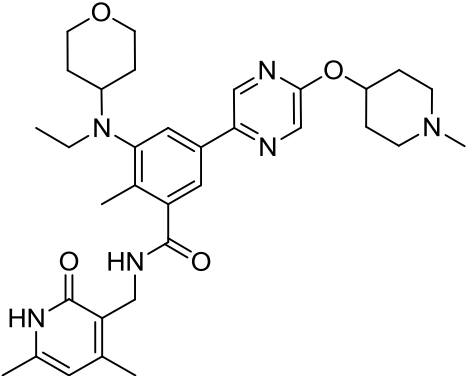
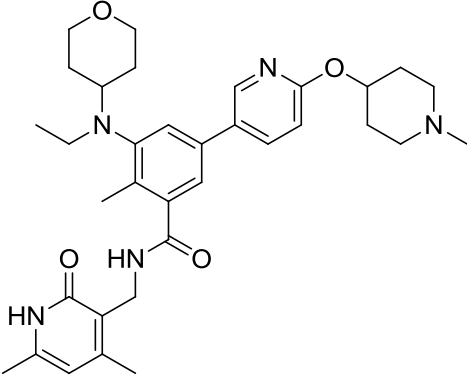
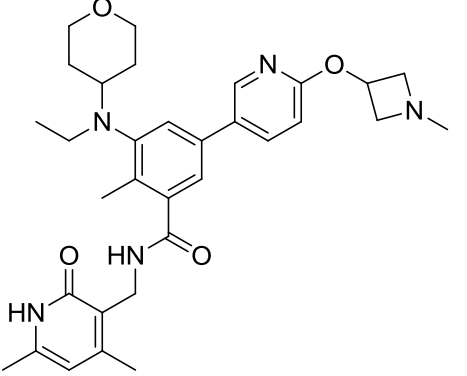
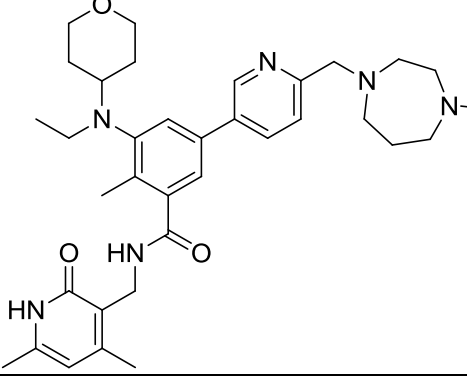
111	
112	
113	
115	

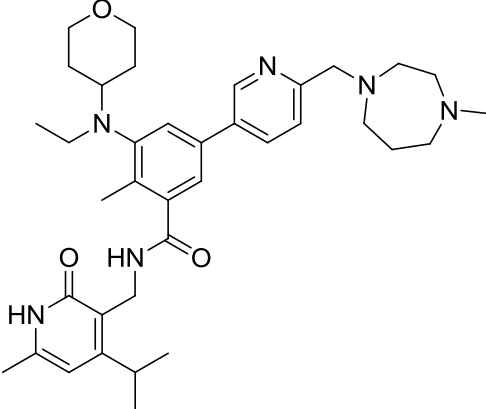
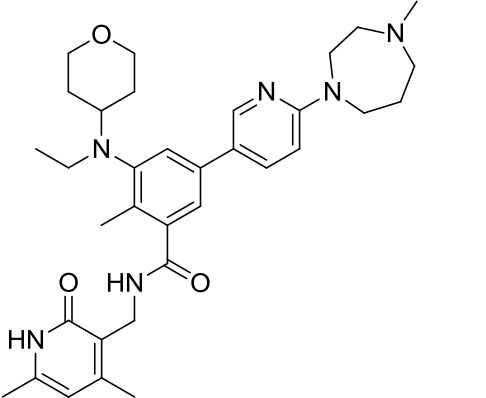
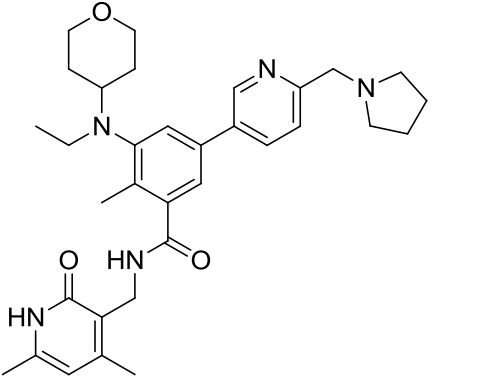
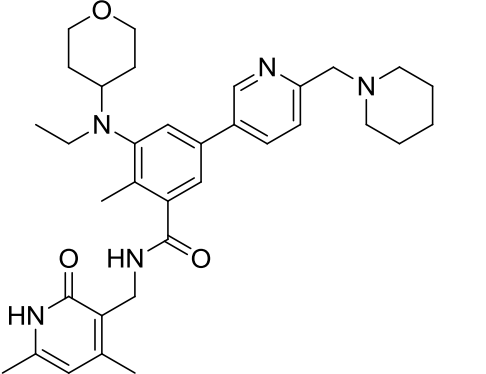
116	
117	
118	
119	

120	
121	
122	
123	

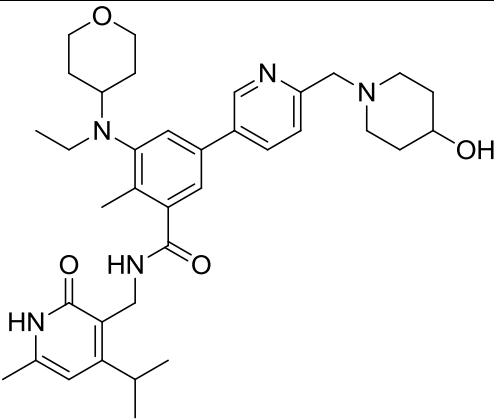
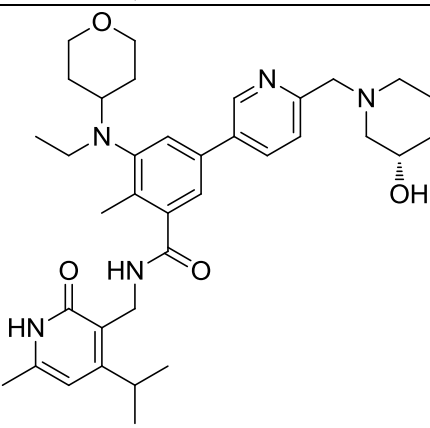
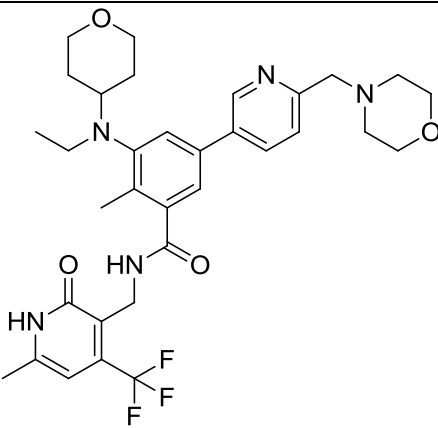
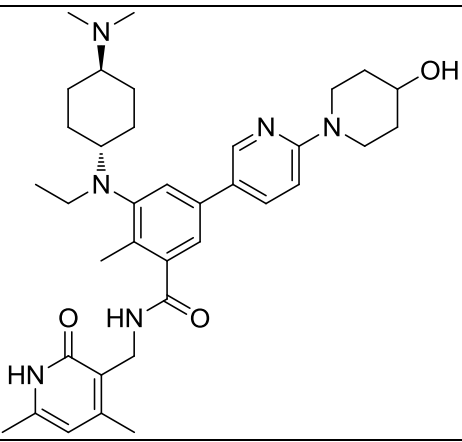
124	
125	
126	
127	

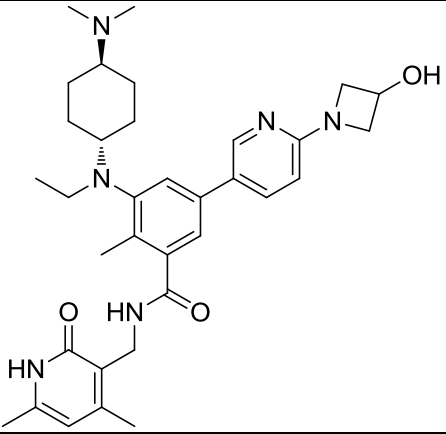
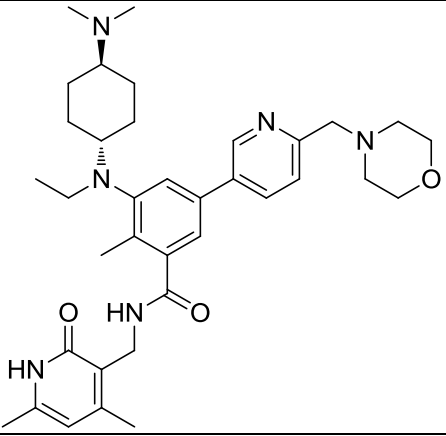
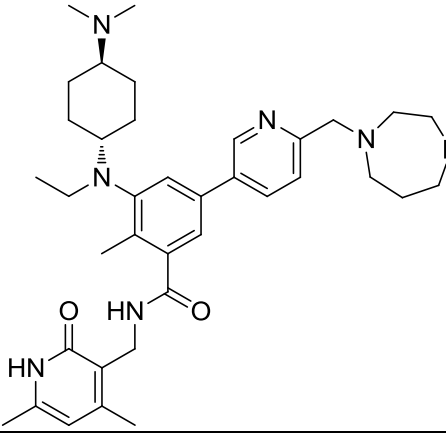
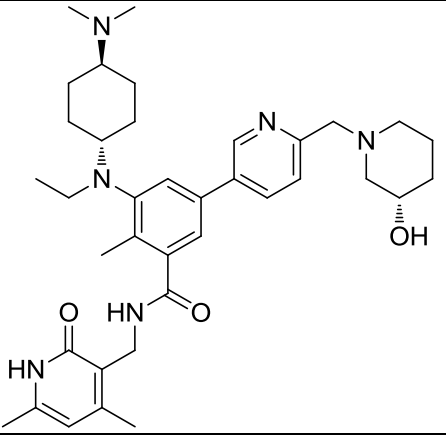
128	
129	
130	
131	

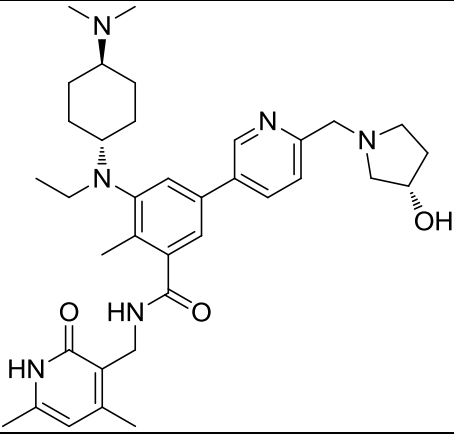
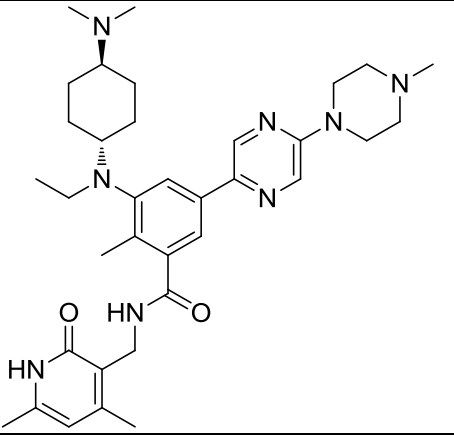
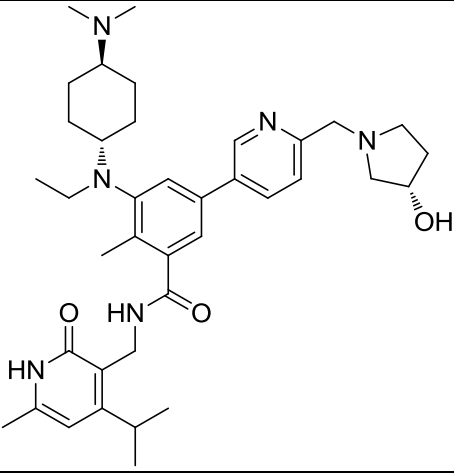
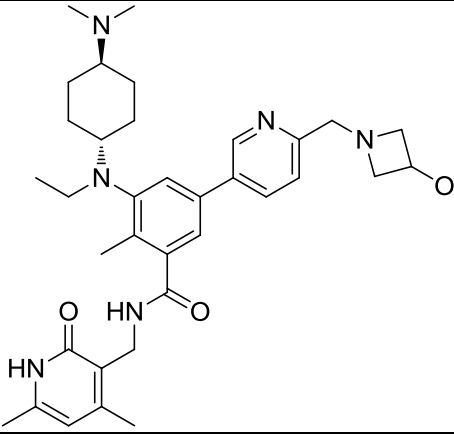
132	
133	
134	
135	

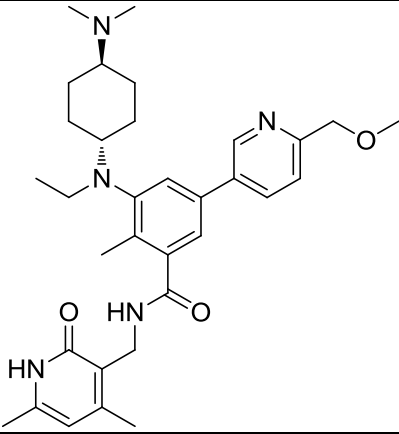
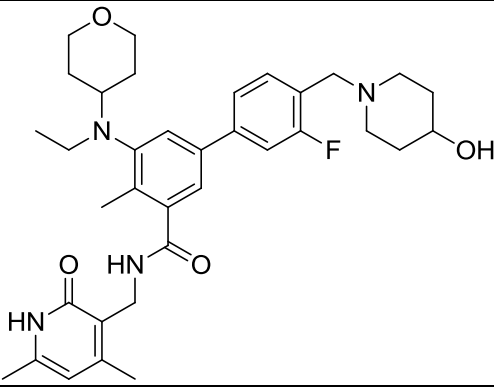
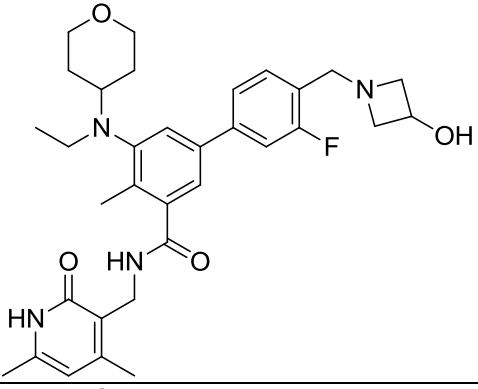
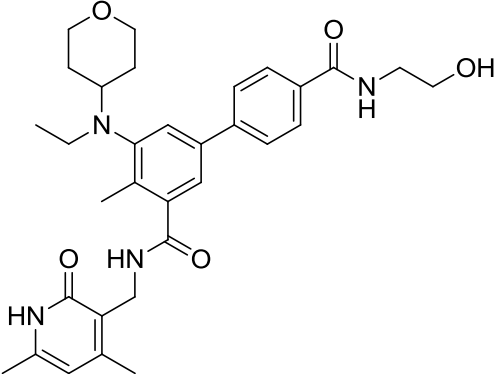
136	
137	
138	
139	

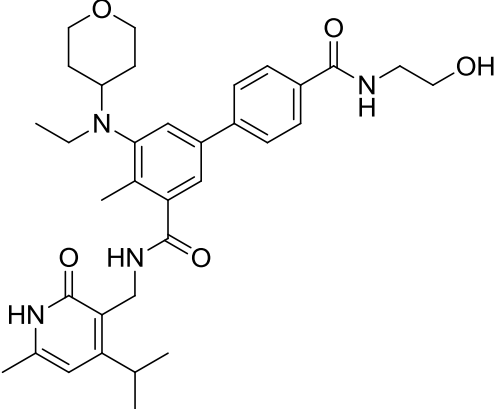
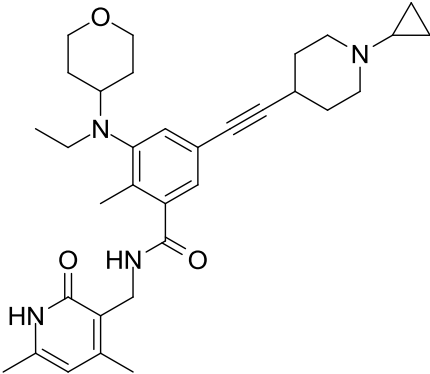
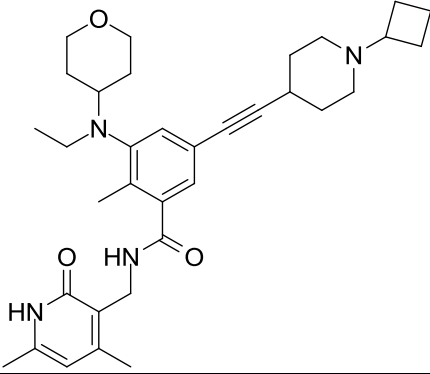
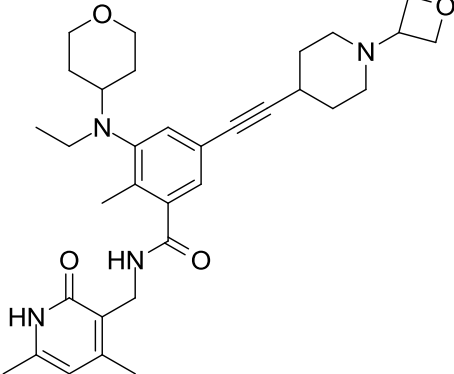


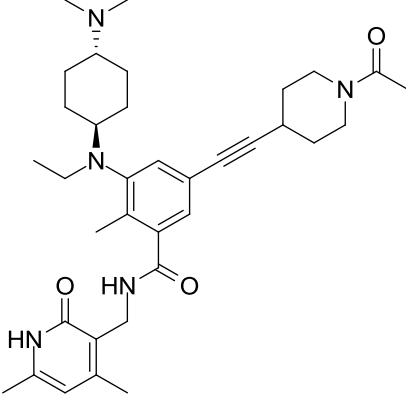
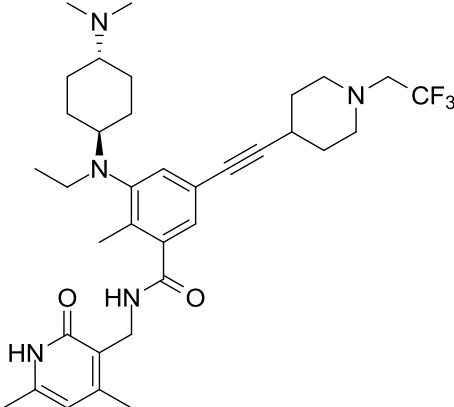
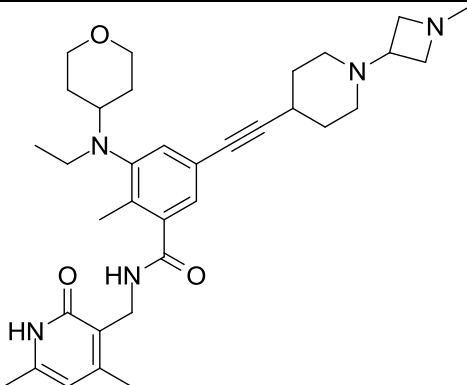
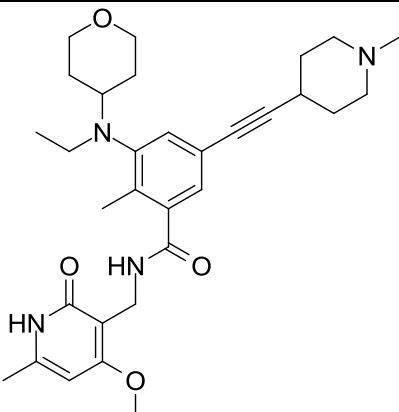
140	
141	
142	
143	

144	
145	
146	
147	

148	
149	
150	
151	

152	
153	
154	
155	

156	
157	
158	
159	

160	
161	
162	
163	

та їх фармацевтично прийнятних солей.

47. Фармацевтична композиція, що має властивість інгібувати активність EZH2, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-46 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

- 5 48. Спосіб лікування розладу, опосередкованого EZH2, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-46 або її фармацевтично прийнятної солі.

49. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що зазначений розлад, опосередкований EZH2, являє собою рак.
50. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що зазначений рак являє собою лімфому, лейкоз або меланому.
- 5 51. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що зазначений рак являє собою дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (ДККЛ), неходжкінську лімфому (НХЛ), фолікулярну лімфому, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, лейкоз змішаного походження або мієлодиспластичні синдроми (МДС).
- 10 52. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що зазначений рак являє собою злоякісну рабдоїдну пухлину або INI1-дефіцитну пухлину.
53. Сполука за будь-яким із пп. 1-46 для застосування в способі лікування розладу, опосередкованого EZH2.
54. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-46 для одержання лікарського засобу для лікування розладу, опосередкованого EZH2.
- 15 55. Фармацевтична композиція, що має здатність інгібувати гістонметилтрансферазну активність EZH2 або його мутанта, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-46 як основного інгредієнта і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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

---

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