



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121652** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07C 237/22** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61K 31/166** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

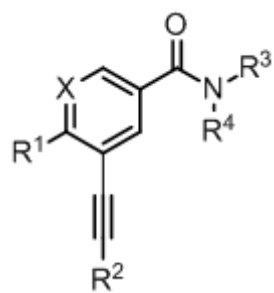
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 07978</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Полінські Александер (US), Корочкіна Любов (US), Вуйсіс Славолюб (US), Чернова Ольга (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.12.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ОНКОТАРПІС, ІНК., Suite 480, 640 Ellicott Street, Buffalo, NY 14203, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.07.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Ковіня Наталія Анатоліївна, реєстр. №470</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/920,672</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2003/0144274 A1 (BUNKER et al.), 31.07.2003 US 2011/0212969 A1 (BLACKBURN et al.), 01.09.2011 US 2011/0053975 A1 (TAZI et al.), 03.03.2011 US 2008/0132459 A1 (MORADEI et al.), 05.06.2008 WEI MICHAEL C. ET AL., "Next-Generation NAMPT Inhibitors For ALL Identified By Sequential High-Throughput Phenotypic Chemical and Functional Genomic Screens", BLOOD, & 55TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; NEW ORLEANS, LA, USA; DECEMBER 07 - 10, 2013, vol. 122, no. 21 MATHENY CHRISTINA J. ET AL., "Next- Generation NAMPT Inhibitors Identified by Sequential High-Throughput Phenotypic Chemical and Functional Genomic Screens", CHEMISTRY & BIOLOGY, (CAMBRIDGE), vol. 20, no. 11, pages 1352 - 1363 US 2009/215823 A1 (ROULSTON ANNE [CA] ET AL.), 27.08.2009
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.12.2013</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>26.12.2016, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.07.2020, Бюл.№ 13</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2014/072150, 23.12.2014</b>	

**(54) БЕНЗАМІДНІ І НІКОТИНАМІДНІ СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Представлені бензамідні і нікотинамідні сполуки та фармацевтичні застосування зазначених сполук. Сполуки можуть застосовуватися для лікування, наприклад, раку, такого як гемопоетичний рак (наприклад, лейкоз). Переважні сполуки відповідно до даного винаходу містять фенілетинільний фрагмент, а також гетероциклільний або гетероарильний фрагмент на основі аміну, приєднаний до бензамідної або нікотинамідної сполуки.

**UA 121652 C2**



Перехрестне посилання на родинні заявки

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки на патент № 61/920,672, поданої 24 грудня 2014 р., розкриття якої включено в дану заявку шляхом посилання.

Рівень техніки

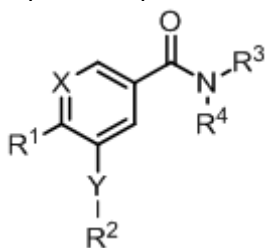
Рак, як і раніше, є серйозною проблемою охорони здоров'я в Сполучених Штатах і в усьому світі. У 2014 році, в Сполучених Штатах, очікується понад 1,5 мільйона нових випадків раку і більш, ніж 580000 випадків смерті від раку. Смерть, пов'язана з раком, становить майже 1/4 усіх випадків смерті в США. Найбільш поширеними видами раку у дітей є лейкози, лімфоми, пухлини головного мозку і рак кісток, в той час як у дорослих швидше за все буде рак легенів, товстої кишки, молочної залози, передміхурової залози і підшлункової залози. Незважаючи на те, що вдосконалена діагностика і тактика лікування пухлин на ранній стадії, значно підвищили виживання пацієнтів, як і раніше необхідні розвиток і відкриття нових протиракових терапій, зокрема тому, що деякі пацієнти демонструють нечутливість до існуючих протипухлинних лікарських засобів або розвивають резистентність до лікарського засобу після періоду лікування.

Лейкоз є одним з найбільш поширених гематологічних злоякісних новоутворень в організмі людини, які, як правило, починаються в кістковому мозку і призводять до великої кількості аномальних білих кров'яних клітин. Серед гострого лейкозу, гострий лімфобластний лейкоз (ALL) є основною причиною лейкозу у дітей, в той час як гострий мієлоїдний лейкоз (AML) становить приблизно 90% від усіх випадків лейкозу у дорослих і є другим найбільш поширеним лейкозом у педіатрії. У той час як іматиніб має покращену терапію хронічного мієлогенного лейкозу через специфічність до своєї мішені продукту злиття генів bcr-abl, існуюче лікування ALL і AML включає лікарські засоби, що впливають на клітинну проліферацію, які не є селективними для гематологічних злоякісних новоутворень, такі як вінкристин, антрациклін, циклофосфамід і т.д. Такі методи лікування часто призводять до серйозних побічних ефектів, розвитку резистентності та низького рівня виживання.

Суть винаходу

В одному аспекті, даний винахід забезпечує бензамідні і нікотинамідні сполуки. Сполуки можуть бути використані для селективного знищення ракових клітин (наприклад, раку крові).

В різних варіантах втілення, сполуки мають наступну структуру:



В цих різних варіантах втілення, X являє собою атом вуглецю або атом азоту, Y являє собою простий або потрійний зв'язок,  $R^1$  вибраний з групи, що складається з атома водню, заміщеного або незаміщеного 5-8-членного гетероциклічного кільця, 6-членного арильного кільця, 5- або 6-членного гетероарильного кільця,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільної групи,  $C_1$ - $C_6$  алкільної

групи,  $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ -N- \\ | \\ R^a \end{array}$  і  $-OR^a$ .  $R^2$  вибраний з групи, що складається з атома водню, заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного гетероарильного кільця, 5- або 6-членного арильного кільця,

$C_3$ - $C_6$  циклоалкільної групи, 8-10-членної гетероциклічної кільцевої системи і  $\begin{array}{c} OR^a \\ | \\ -C- \\ | \\ R^a \end{array}$ .  $R^3$

вибраний з групи, що складається із заміщеної або незаміщеної  $C_2$ - $C_8$  алкілгетероарильної групи,  $C_2$ - $C_8$  алкілгетероарильної групи,  $C_6$ - $C_{10}$  арильної групи,  $C_2$ - $C_5$  гетероарильної групи,  $C_7$ - $C_{13}$  алкіларильної групи,  $C_7$ - $C_{13}$  алкіленарильної групи,  $C_2$ - $C_8$  алкілгетероциклічної групи,  $C_2$ - $C_8$  алкілгетероциклічної групи,  $C_4$ - $C_8$  алкілциклоалкільної групи,  $C_4$ - $C_8$  алкілциклоалкільної групи, або, взяті разом з  $R^4$  і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце.  $R^4$  вибраний з групи, що складається з атома водню і заміщеної або незаміщеної  $C_1$ - $C_6$  алкільної групи.  $R^a$  являє собою заміщену або незаміщену  $C_1$ - $C_6$  алкільну групу або  $C_5$ - $C_6$  арильну групу.

В одному аспекті, даний винахід забезпечує способи застосування сполук. Сполуки можуть бути використані, наприклад, для лікування раку.

В одному варіанті втілення, спосіб лікування раку у індивідуума, у якого діагностований або у якого передбачають рак, включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук. В одному варіанті втілення, рак являє собою гемопоетичних рак. Гемопоетичним раком є, наприклад, лейкоз.

5 Короткий опис креслень

Фігура 1. Приклад росту пухлин в MV4-11 ксенотрансплантатній моделі AML у мишей SCID, яким вводили контроль-основу і TT-03197 в дозі 10 мг/кг і 40 мг/кг внутрішньочеревинно. Мишей лікували 6 днів на тиждень, як зазначено на фігурі. Результати є середніми значеннями  $\pm$ SE (n=14-16).

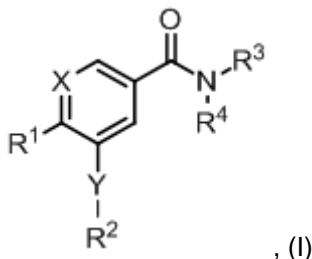
10 Фігура 2. Приклад росту пухлин в MV4-11 ксенотрансплантатній моделі AML у мишей SCID, яким вводили контроль-основу і TT-03203 в дозі 10 мг/кг і 25 мг/кг перорально. Мишей лікували 6 днів на тиждень, як зазначено на фігурі. Результати є середніми значеннями  $\pm$ SE (n=17-20).

Фігура 3. Приклад виживання мишей SCID, інюльованих внутрішньовенно MV4-11 клітинами і яким вводили перорально через шлунковий зонд контроль-основу, TT-01901 в дозі 100 мг/кг і TT-03586 в дозі 50 мг/кг 6 днів на тиждень у дні 4-58. Миші були вбиті відповідно до правил IACUC після втрати понад 20% від маси тіла або коли агоніювали і ставали паралізованими.

Детальний опис винаходу

20 В одному аспекті, даний винахід забезпечує бензамідні і нікотинамідні сполуки. Сполуки можуть бути використані для селективного знищення ракових клітин (наприклад, раку крові).

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну структуру (I):



25 де X являє собою атом вуглецю або атом азоту, Y являє собою простий або потрійний зв'язок, R<sup>1</sup> вибраний з групи, що складається з атома водню, заміщеного або незаміщеного 5-8-членного гетероциклічного кільця, 6-членного арильного кільця, 5- або 6-членного

гетероарильного кільця, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкільної групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільної групи,  $\begin{array}{c} R^a \\ | \\ -N- \\ | \\ R^a \end{array}$  і  $-OR^a$ ; R<sup>2</sup>

вибраний з групи, що складається з атома водню, заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного гетероарильного кільця, 5- або 6-членного арильного кільця, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкільної

30 групи, 8-10-членної гетероциклічної кільцевої системи і  $\begin{array}{c} OR^a \\ | \\ -C- \\ | \\ R^a \end{array}$ ; R<sup>3</sup> вибраний з групи, що

складається із заміщеної або незаміщеної C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкілгетероарильної групи, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкіленгетероарильної групи, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильної групи, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> гетероарильної групи, C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub> алкіларильної групи, C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub> алкіленарильної групи, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкілгетероциклічної групи, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкіленгетероциклічної групи, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> алкілциклоалкільної групи, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> алкіленциклоалкільної групи, або, взяті разом з R<sup>4</sup> і атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце; R<sup>4</sup> вибраний з групи, що складається з атома водню і заміщеної або незаміщеної C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільної групи; і R<sup>a</sup> являє собою заміщену або незаміщену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільну групу або C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> арильну групу.

35 Як використовується в даній заявці, термін "алкільна група", якщо не вказано інше, відноситься до розгалужених або нерозгалужених вуглеводнів. Приклади таких алкільних груп включають метильні групи, етильні групи, пропільні групи, бутильні групи, ізопропільні групи, трет-бутильні групи і т.д. Наприклад, алкільна група може бути C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільною групою, яка включає всі цілі числа атомів вуглецю і діапазони чисел атомів вуглецю між ними. Алкільна група може бути незаміщеною або може бути заміщена різними замісниками (наприклад, як описано в даній заявці).

Як використовується в даній заявці, термін "алкілен", якщо не вказано інше, відноситься до алкільної групи, яка містить один або більше подвійних зв'язків.

Як використовується в даній заявці, термін "арильна група", якщо не вказано інше,

відноситься до ароматичної карбоциклічної групи з 6 атомів вуглецю, яка має одне кільце (наприклад, феніл). Арильна група заміщена 0, 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками. Арильна група може бути незаміщеною або може бути заміщена різними замісниками (наприклад, як описано в даній заявці).

5 Як використовується в даній заявці, термін "гетероарильна група", якщо не вказано інше, відноситься до ароматичного циклічного кільця (тобто, повністю ненасиченого), яке має 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатомів, вибраних з кисню, азоту та сірки. Приклади гетероарильних груп включають тіофен, фуран і піридин. Гетероарильна група заміщена 0, 1, 2, 3 або замісниками. Гетероарильна група може бути незаміщеною або може бути заміщена різними замісниками, як описано в даній заявці.

10 Як використовується в даній заявці, термін "циклоалкільна група", якщо не вказано інше, відноситься до насиченої або частково ненасиченої карбоциклічної групи (не ароматичної) з 3-6 атомів вуглецю, яка має одне циклічне кільце або декілька конденсованих кілець. Наприклад, циклоалкільні групи можуть бути циклопропаном, циклобутаном, циклопентаном, циклогексаном, циклогексеном, циклогептаном, циклогептеном, біцикло[2.1.1]гексаном, біцикло[2.2.1]гептаном, біцикло[2.2.2]октаном, біцикло[3.3.0]октаном, біцикло[4.4.0]октаном і т.д. Циклоалкіл також включає карбоциклічні групи, з якими конденсовано арильне або гетероарильне кільце, наприклад, індан і тетрагідронафтален. Циклоалкільна група може бути незаміщеною або може бути заміщена різними замісниками (наприклад, як описано в даній заявці).

20 Як використовується в даній заявці, термін "гетероцикл" або "гетероциклічне кільце", якщо не вказано інше, відноситься до циклічної сполуки, яка має кільце, в якому, щонайменше, один або більше атомів, що утворюють кільце, є гетероатомами (наприклад, кисень, азот, сірка, тощо). Гетероциклічне кільце може бути ароматичним або неароматичним, і включає сполуки, які є насиченими, частково ненасиченими і повністю ненасиченими. Приклади таких груп включають азетидин, піролідин, піперидин, азепан, азокан, дигідропіридинон, дигідропіридазинон, дигідроксепінон, дигідроазепінон, піразолон, піролон, ізоксазолон, піранон, дигідродіазепінеон, фуран, тіофен, оксазол, ізоксазол, тіазол, оксадіазол, тіадіазол, триазол, тетразол, оксазолін, лактам, лактон, дигідрофуран, тетрагідрофуран, фуранон, оксазолон, піридинон, піримідинон, дигідропіридазин, піранон, оксазинон і т.д. Наприклад, гетероциклічне кільце може бути 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членним кільцем, яке містить кількість атомів вуглецю у діапазоні від 1 до 7 і кількість гетероатомів у діапазоні від 1 до 7. Кільце може бути з'єднане з іншими кільцями з утворенням кільцевих систем. Гетероциклічне кільце може бути незаміщеним або може бути заміщене різними замісниками (наприклад, як описано в даній заявці).

35 Як використовується в даній заявці, термін "алкілгетероарильна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкільної групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з гетероарильною групою, як описано в даній заявці.

40 Як використовується в даній заявці, термін "алкіленгетероарильна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкіленової групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з гетероарильною групою, як описано в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіларильна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкільної групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з арильною групою, як описано в даній заявці.

45 Як використовується в даній заявці, термін "алкіленарильна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкіленової групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з арильною групою, як описано в даній заявці.

50 Як використовується в даній заявці, термін "алкілгетероциклічна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкільної групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з гетероциклічним кільцем, як описано в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіленгетероциклічна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкіленової групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з гетероциклічним кільцем, як описано в даній заявці.

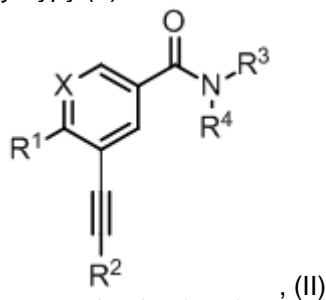
55 Як використовується в даній заявці, термін "алкілциклоалкільна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкільної групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з циклоалкільною групою, як описано в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіленциклоалкільна група", якщо не вказано інше, відноситься до алкіленової групи, як описано в даній заявці, зв'язаної з циклоалкільною групою, як описано в даній заявці.

60 Як використовується в даній заявці, термін "замісники", якщо не вказано інше, відноситься

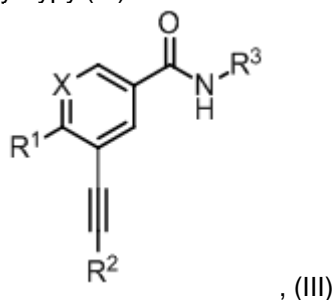
до однієї або більше з наступних груп: алкільні групи, аміни, спиртові групи, алкоксигрупи, атоми галогенів, алкілгалогеніди, алкілгетероарильні групи, алкоксигрупи, гідроксильні групи, алкілспирти, алкілові прості ефіри, алкіламідни, алкіламіни, кетони, карбамати, групи ПЕГ (поліетиленгліколь), циклоалкільні групи, алкілові складні ефіри, гетероарильні групи, арильні групи, нітрили, азидогрупи, амідни, алкієнільні групи, алкінільні групи, тіольні групи, гетероциклільні групи, алкіленгетероарильні групи, алкіларильні групи, алкіленарильні групи, алкілгетероциклільні групи, алкіленгетероциклільні групи, алкілциклоалкільні групи і алкіленциклоалкільні групи.

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну структуру (II):



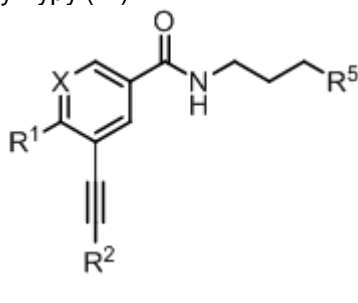
де X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є такими, як описано в даній заявці.

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну структуру (III):



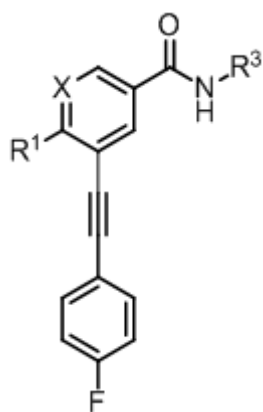
де X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є такими, як описано в даній заявці.

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну структуру (IV):



де R<sup>5</sup> являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> гетероарильну групу, а X, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими, як описано в даній заявці.

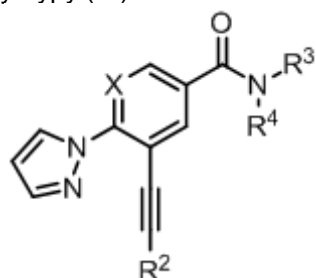
В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну структуру (V):



, (V)

де X, R<sup>1</sup> і R<sup>3</sup> є такими, як описано в даній заявці.

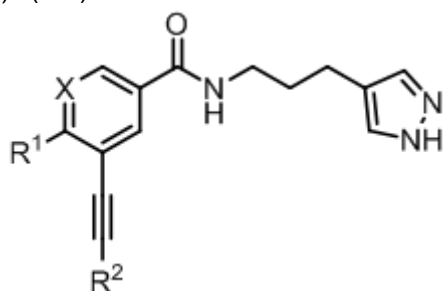
В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступну структуру (VI):



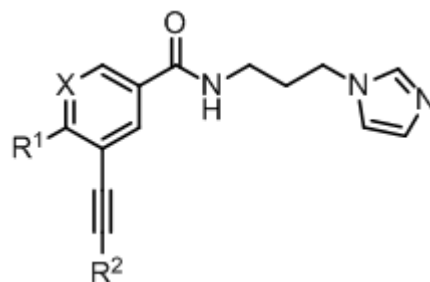
, (VI)

де X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є такими, як описано в даній заявці.

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступні структури (VII) і (VIII):



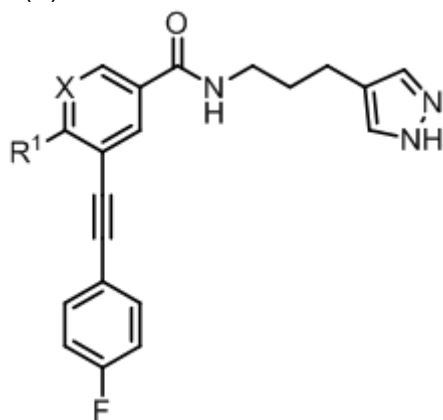
(VII) або



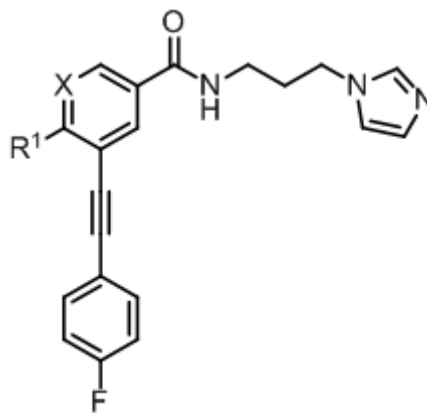
, (VIII)

де X, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими, як описано в даній заявці.

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступні структури (IX) і (X):



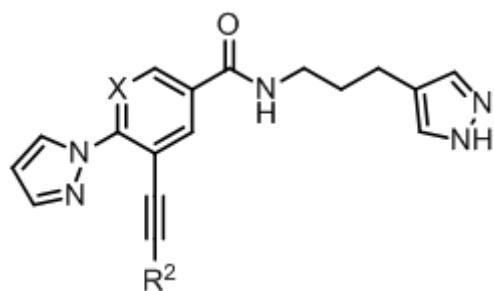
(IX) або



, (X)

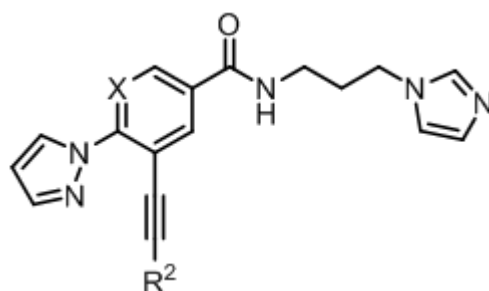
де X і R<sup>1</sup> є такими, як описано в даній заявці.

В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають наступні структури (XI) і (XII):



(XII)

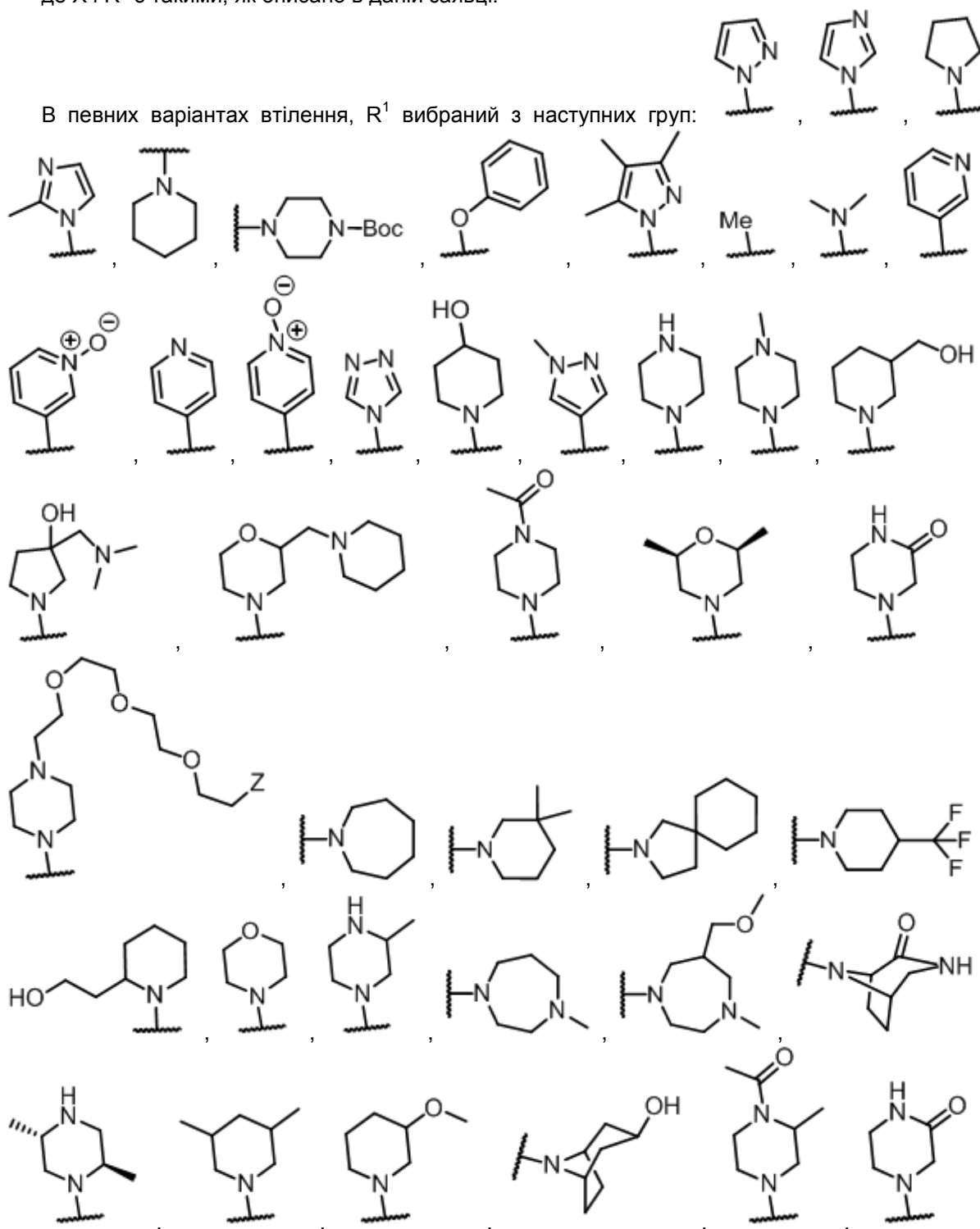
(XI) або



де X і  $R^2$  є такими, як описано в даній заявці.

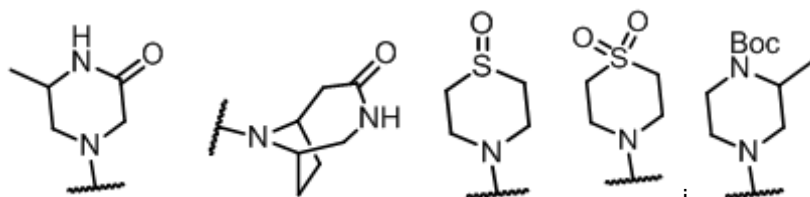
В певних варіантах втілення,  $R^1$  вибраний з наступних груп:

5



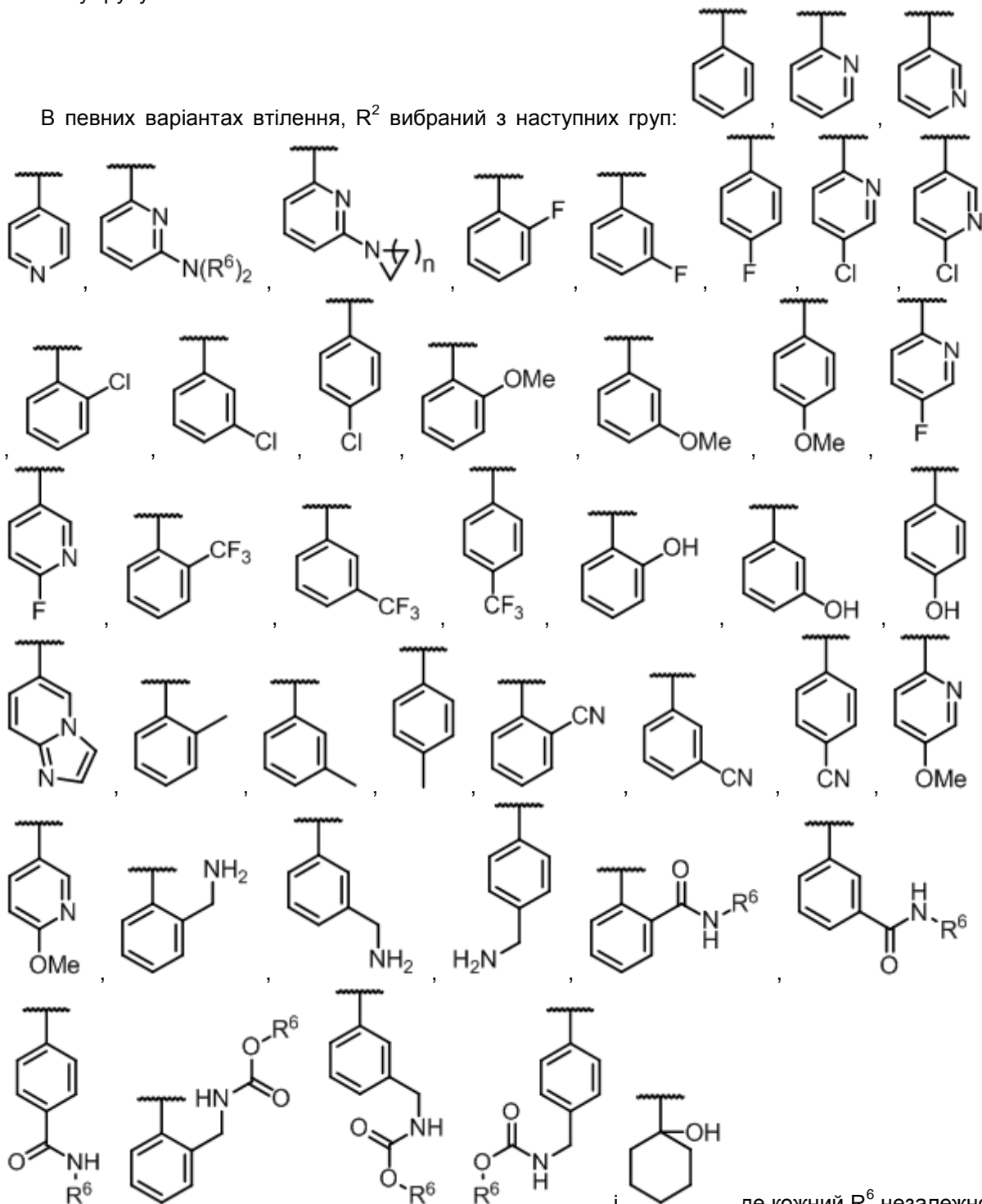
10





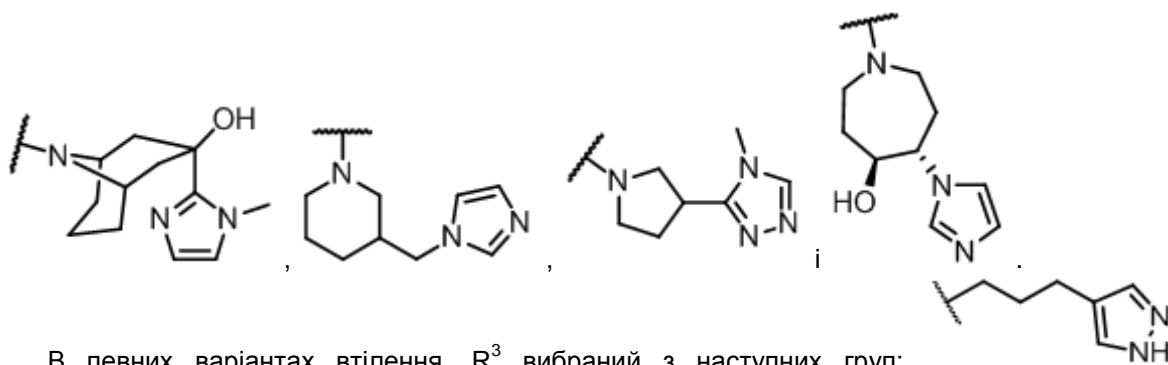
OR<sup>6</sup>, де кожний R<sup>6</sup> незалежно являє собою атом водню або заміщену чи незаміщену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільну групу.

В певних варіантах втілення, R<sup>2</sup> вибраний з наступних груп:

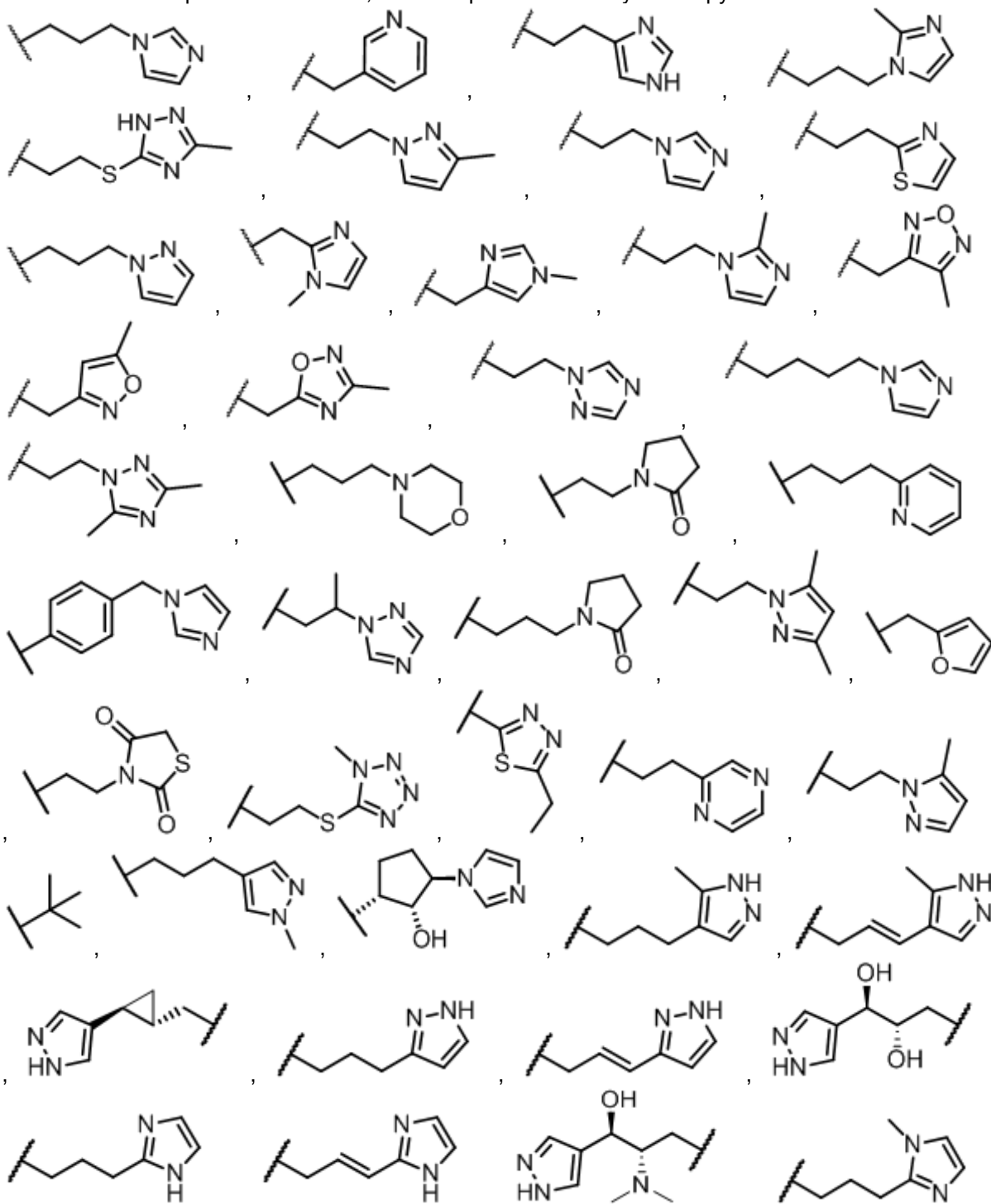


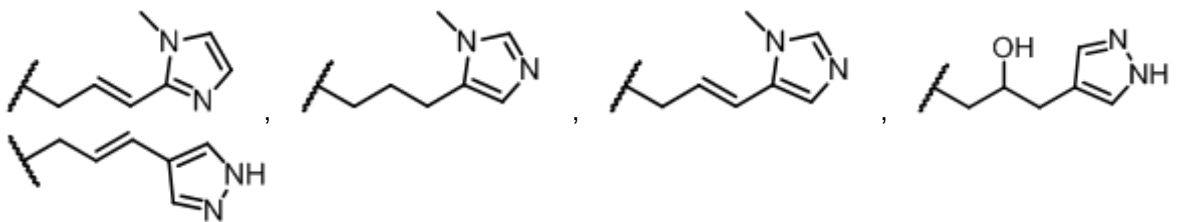
являє собою атом водню або заміщену чи незаміщену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільну групу і n означає 1, 2, 3 або 4.

В певних варіантах втілення, кільце, утворене R<sup>3</sup>-N-R<sup>4</sup>, вибране з наступних структур:



В певних варіантах втілення,  $R^3$  вибраний з наступних груп:

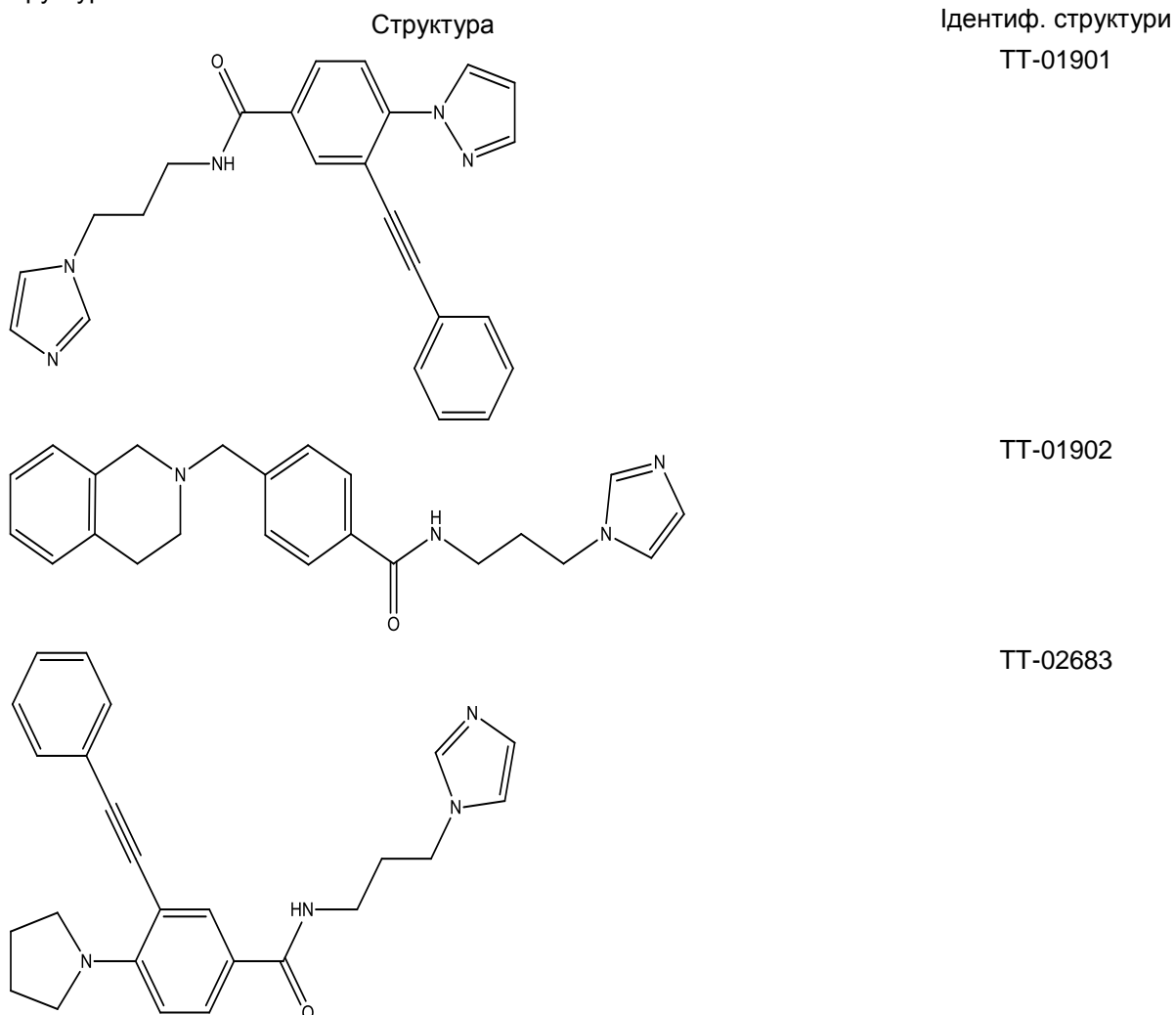




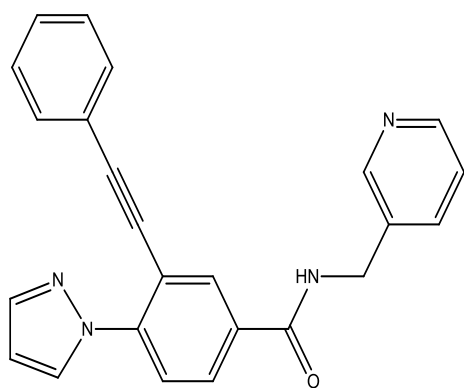
В одному варіанті втілення, R<sup>4</sup> являє собою атом водню або метильну групу.

В одному варіанті втілення, R<sup>1</sup> являє собою заміщене або незаміщене 5-8-членне гетероциклічне кільце. Наприклад, 5-8-членне гетероциклічне кільце містить, щонайменше, один атом азоту.

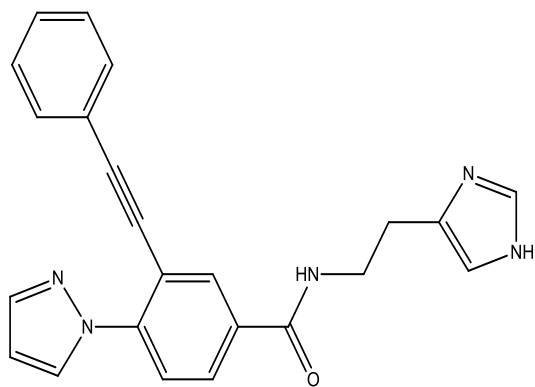
В різних варіантах втілення, сполука відповідно до даного винаходу вибрана з наступних структур:



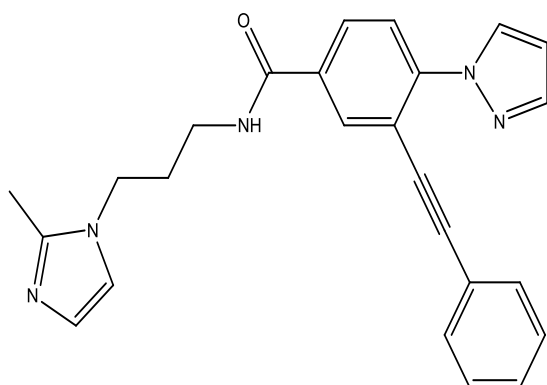
TT-02684



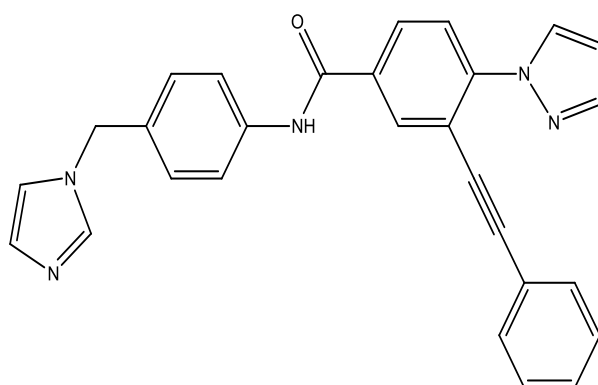
TT-02686



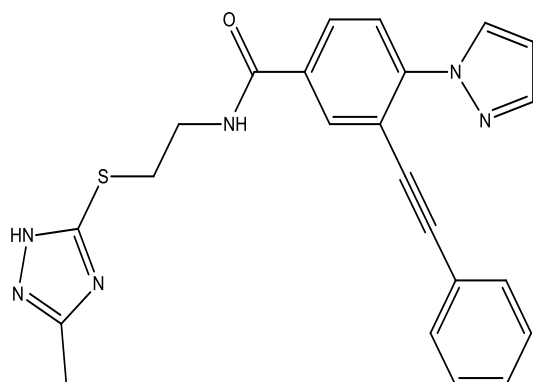
TT-02689



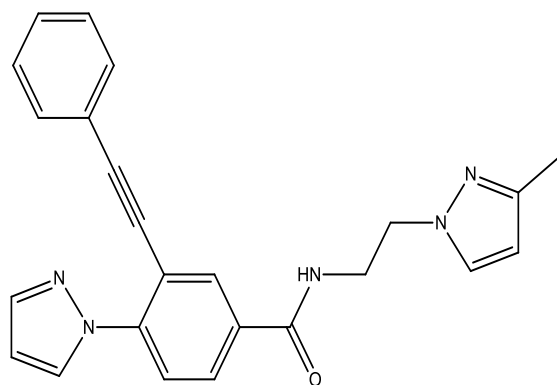
TT-02690



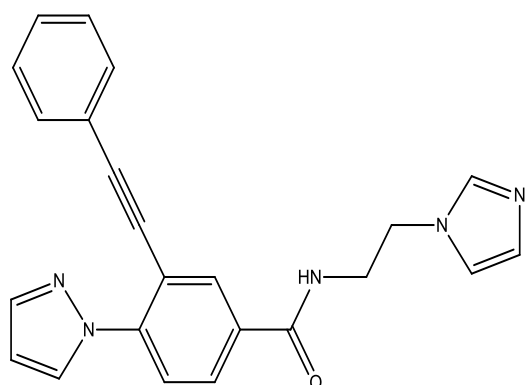
TT-02691



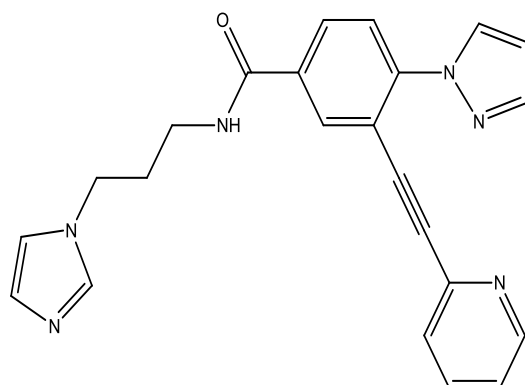
TT-02692



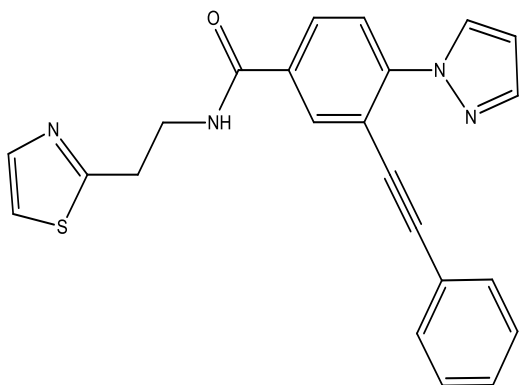
TT-02694



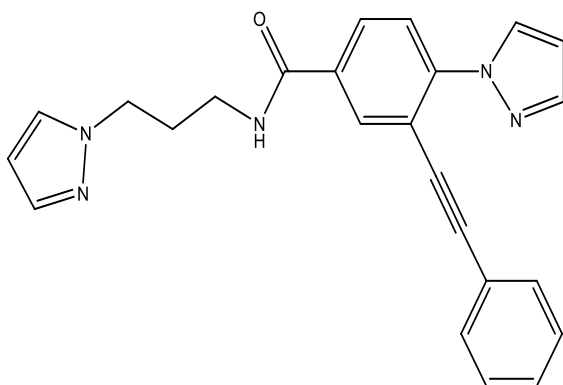
TT-02695



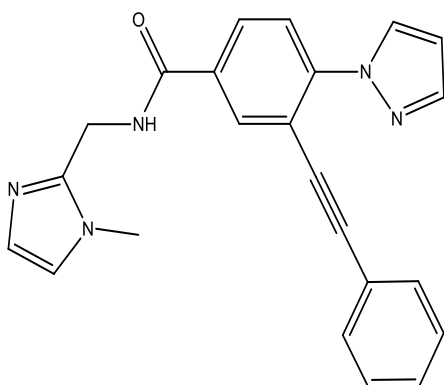
TT-02707



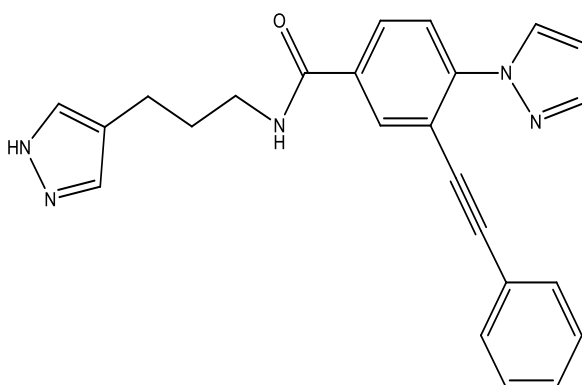
TT-02709



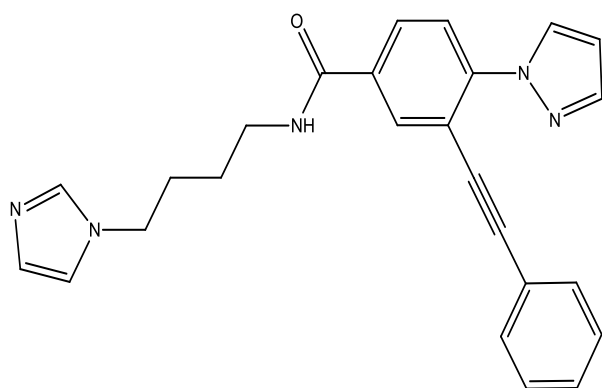
TT-02713



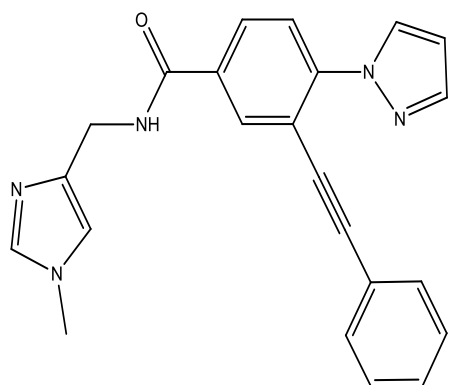
TT-02715



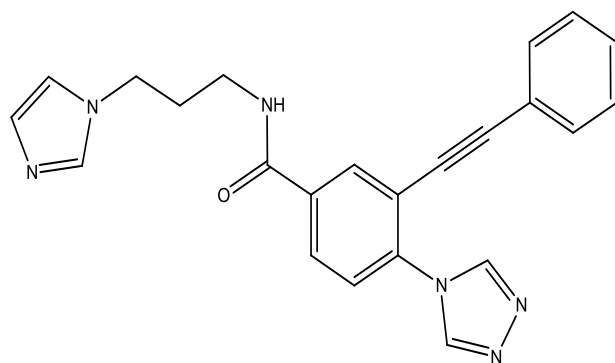
TT-02717



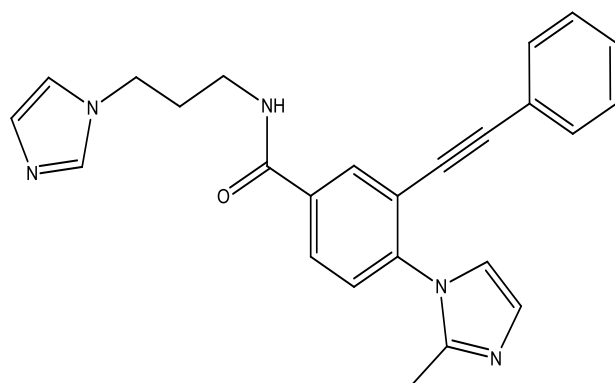
TT-02721



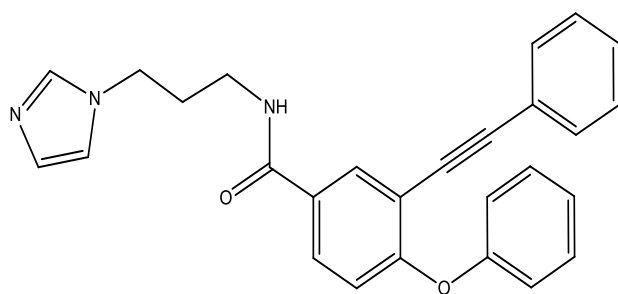
TT-02731



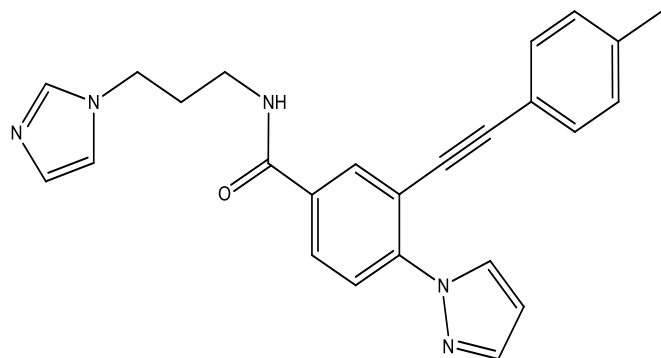
TT-02732



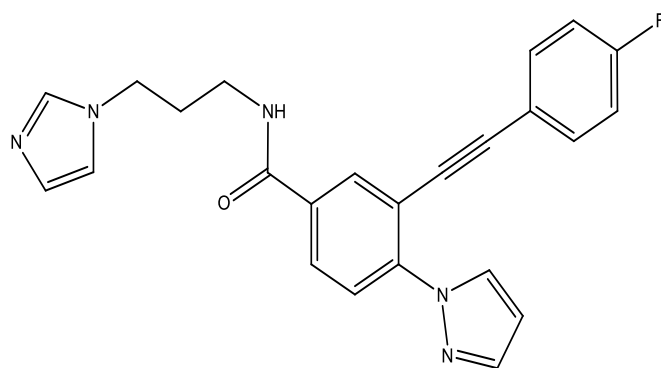
TT-02741



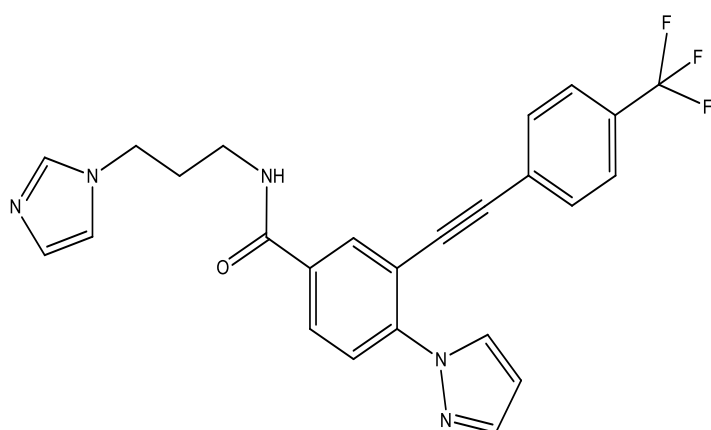
TT-02745



TT-02746

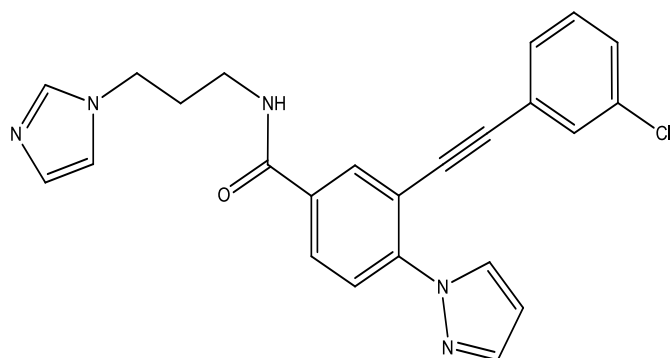


TT-02747

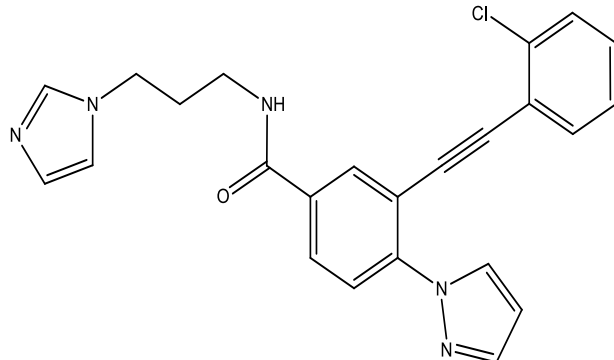




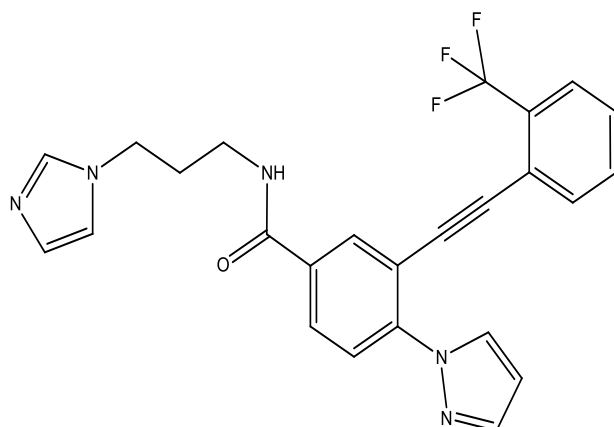
TT-02749



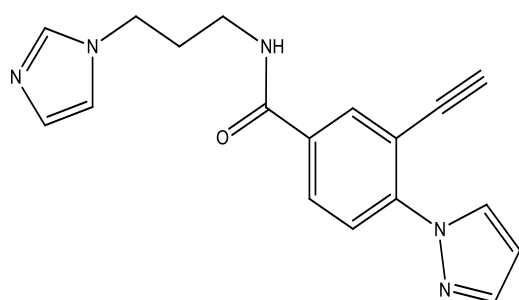
TT-02750



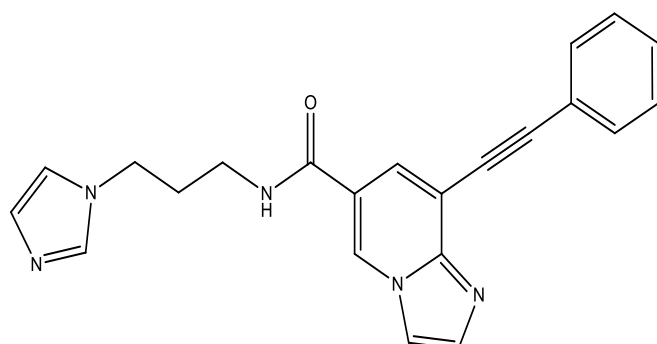
TT-02751



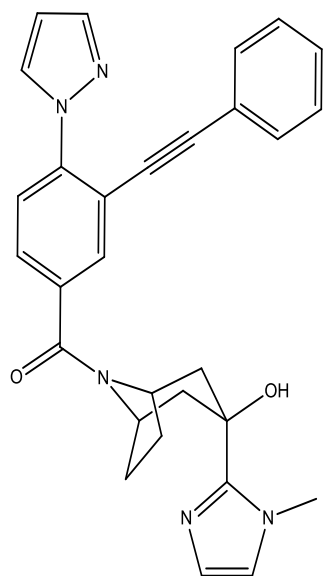
TT-02752



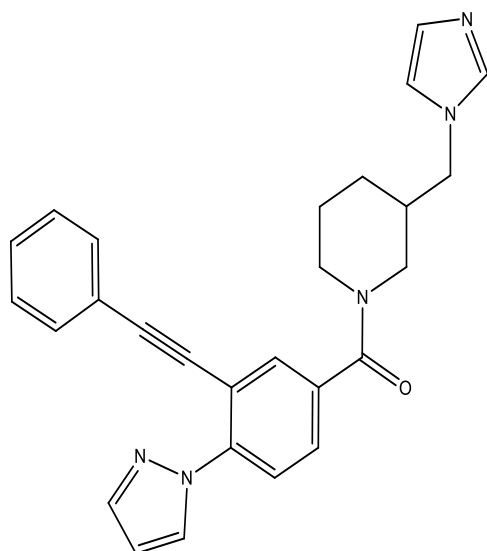
TT-02760



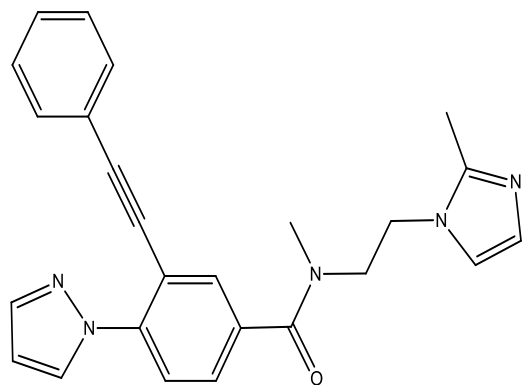
TT-02793



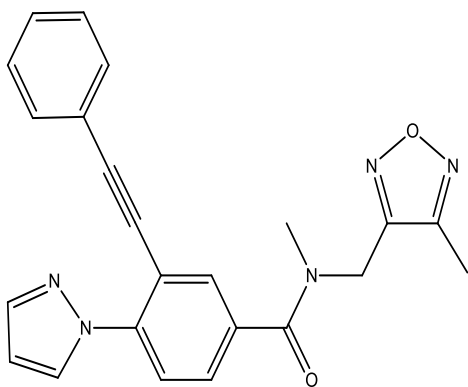
TT-02796



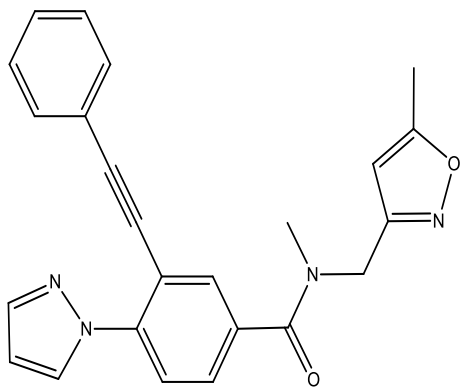
TT-02797



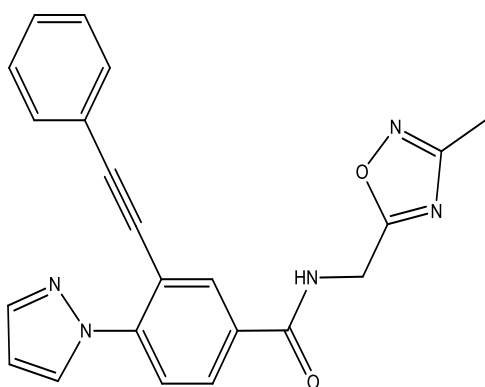
TT-02800



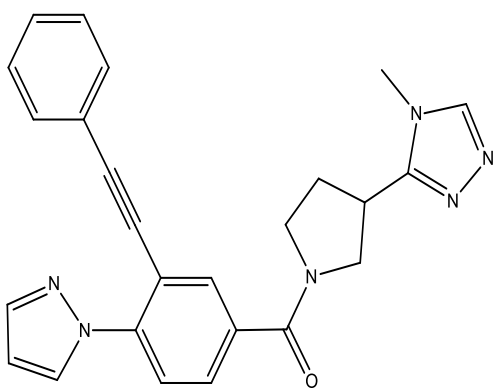
TT-02801



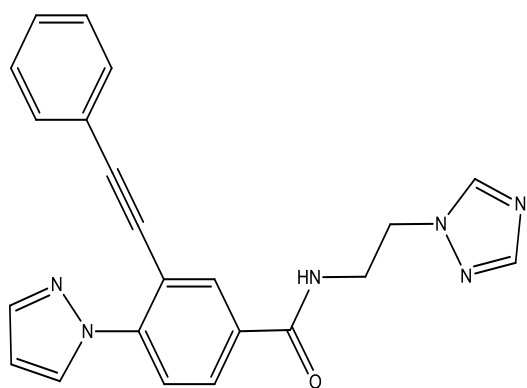
TT-02802



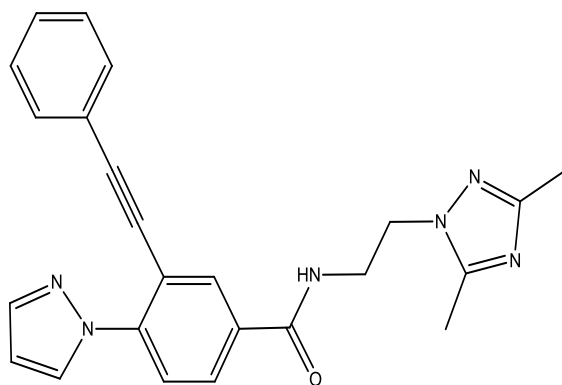
TT-02803



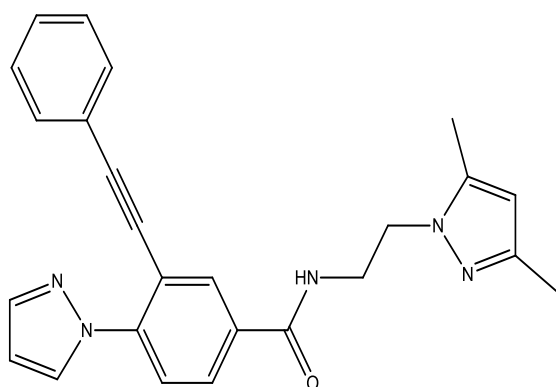
TT-02804



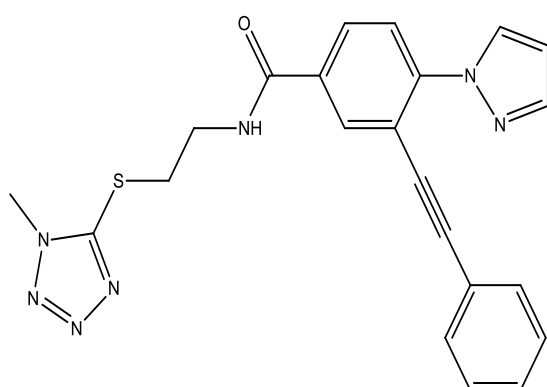
TT-02805



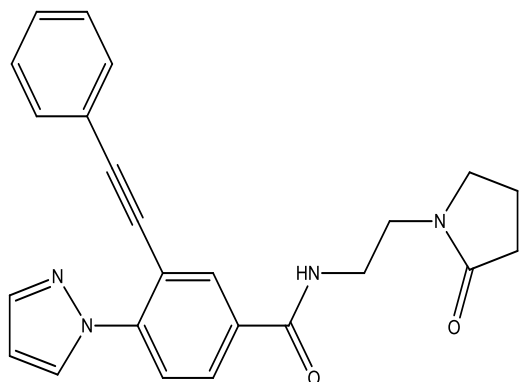
TT-02927



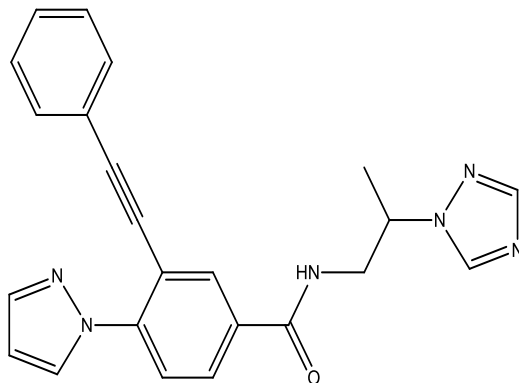
TT-02928



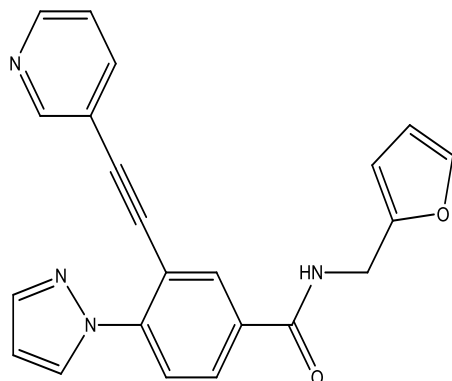
TT-02929



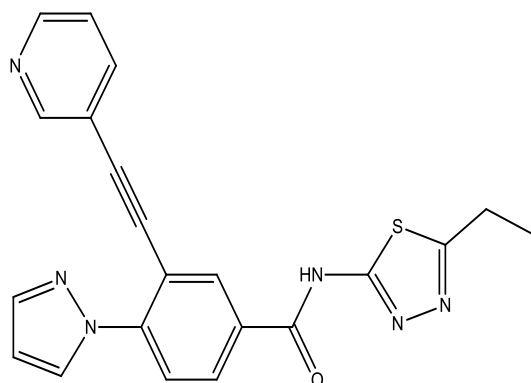
TT-02930



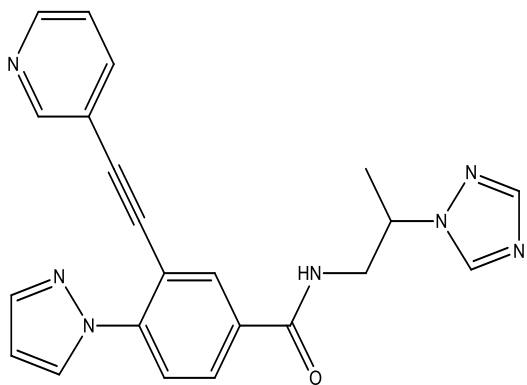
TT-02931



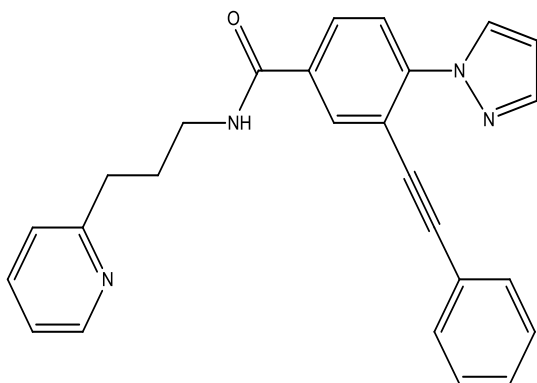
TT-02932



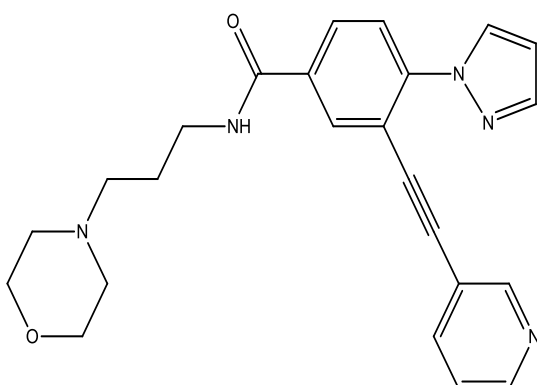
TT-02933



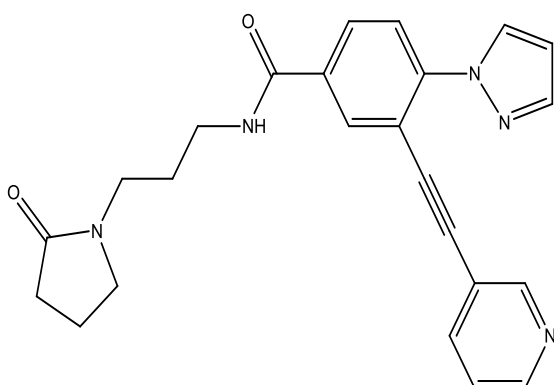
TT-02935



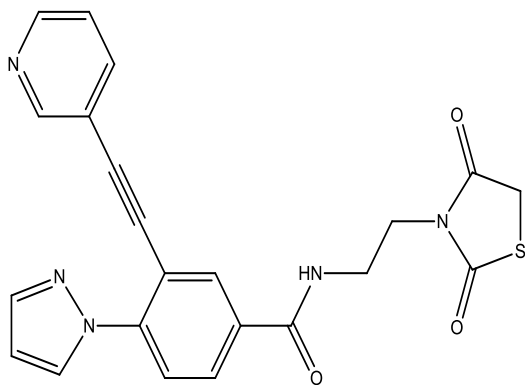
TT-02936



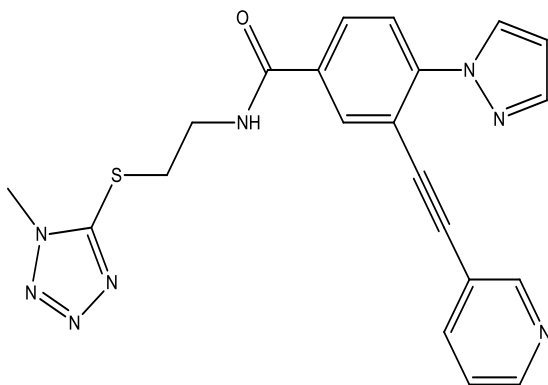
TT-02937



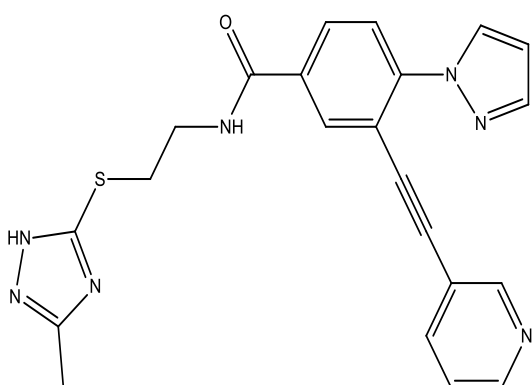
TT-02938



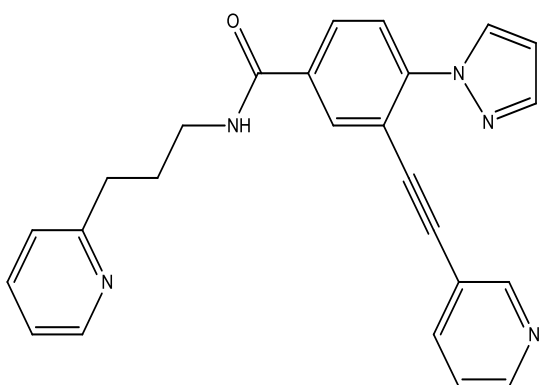
TT-02939



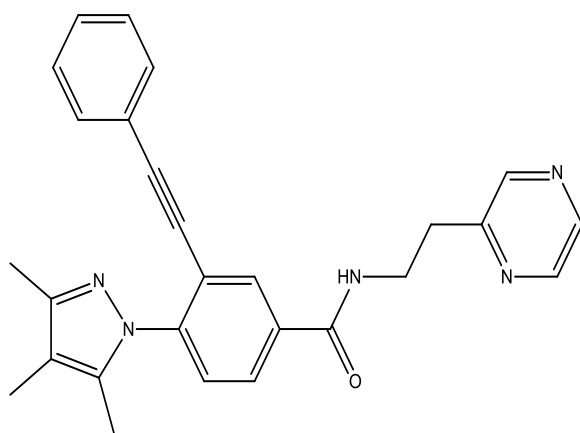
TT-02940



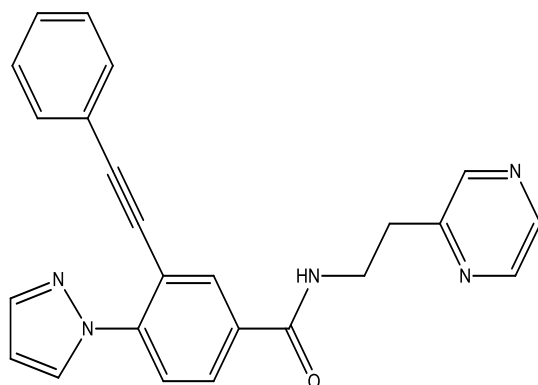
TT-02941



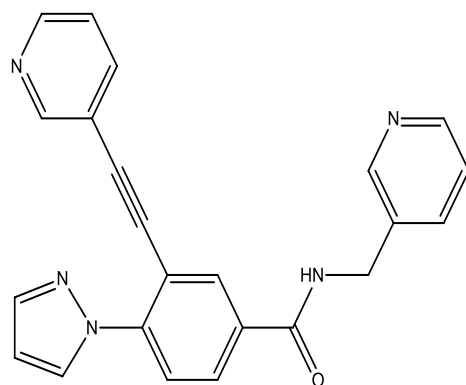
TT-02942



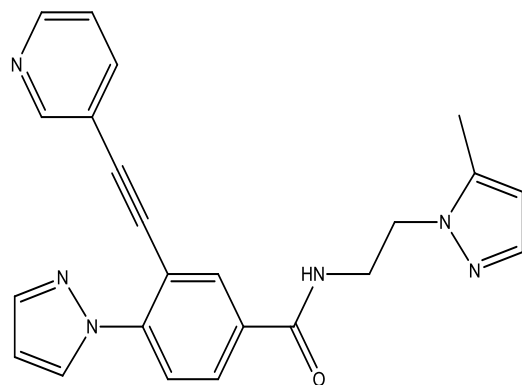
TT-02943



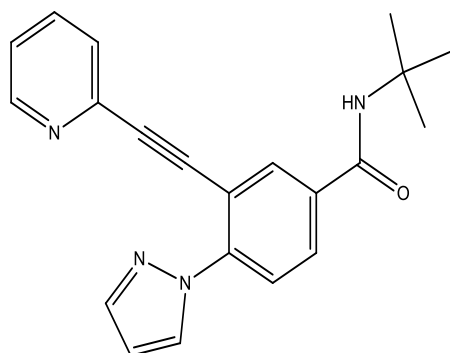
TT-02944



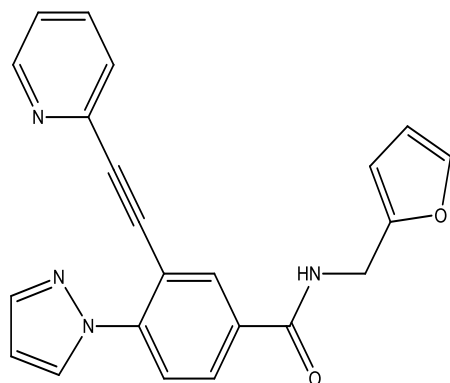
TT-02945



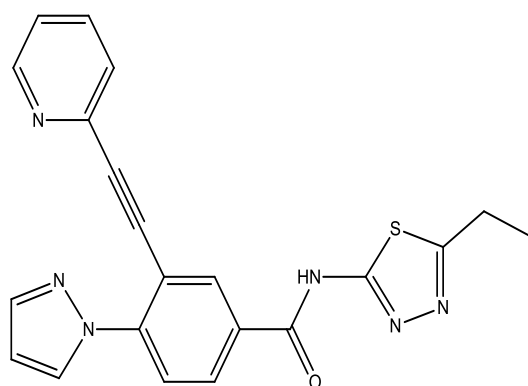




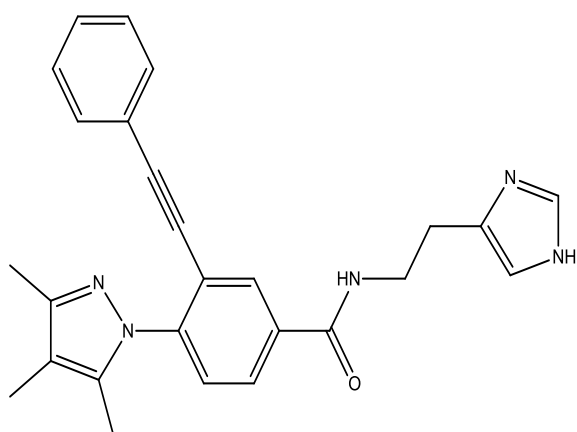
TT-02946



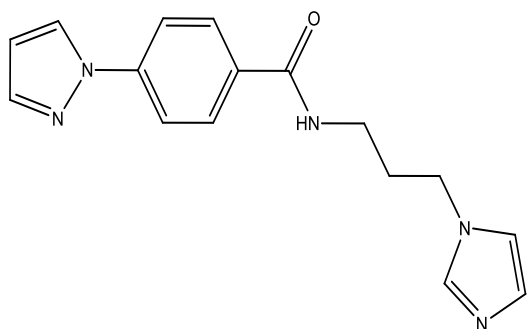
TT-02947



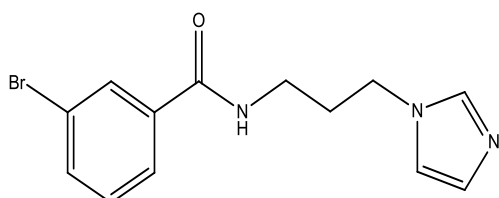
TT-02948



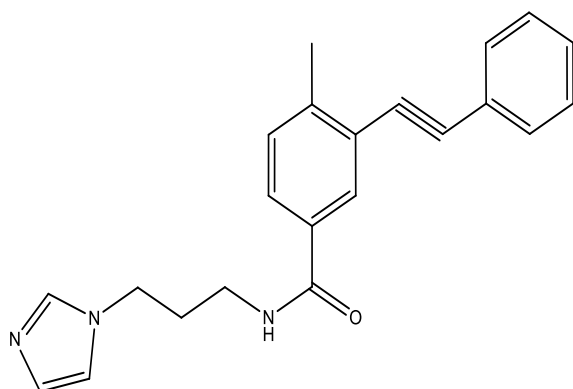
TT-02949



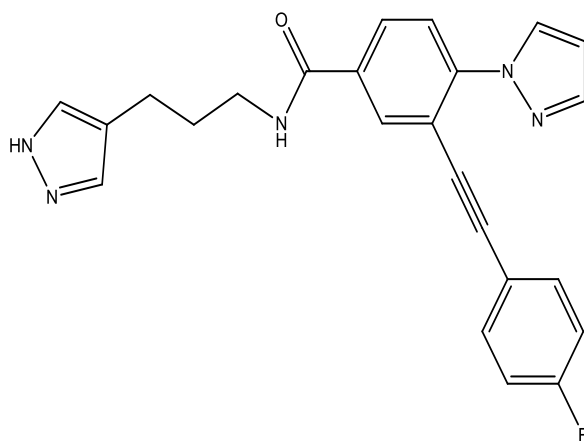
TT-03071



TT-03073

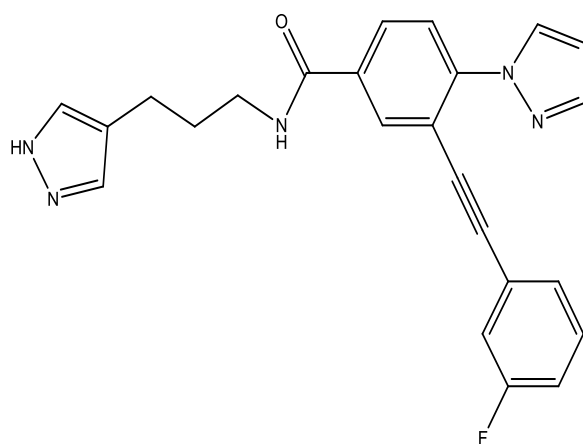


TT-03196

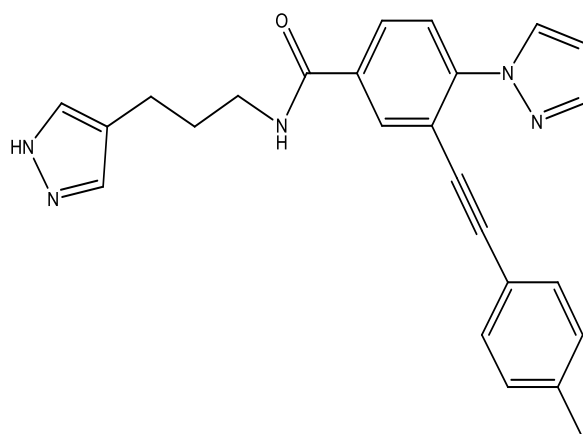


TT-03197

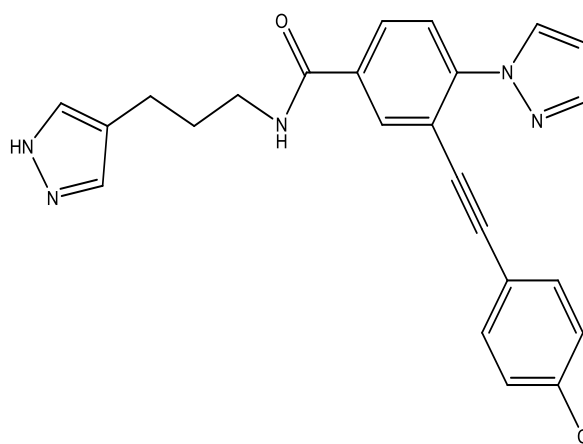
TT-03198



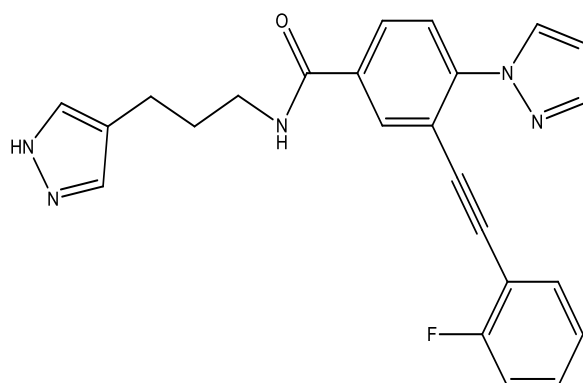
TT-03201



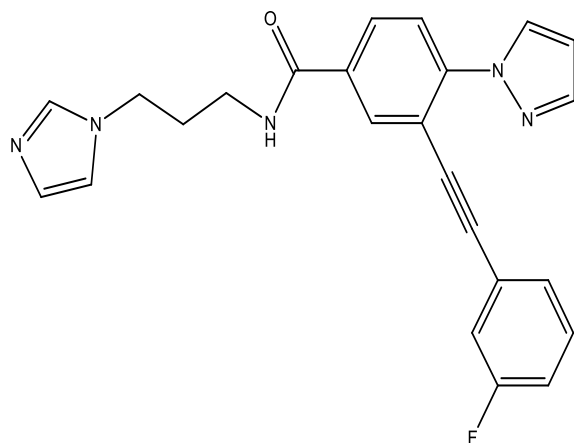
TT-03203



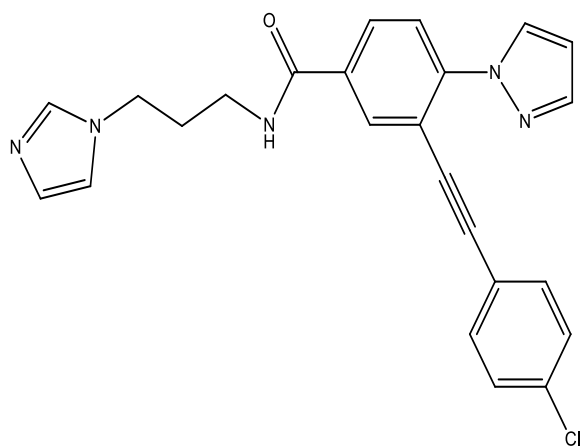
TT-03211



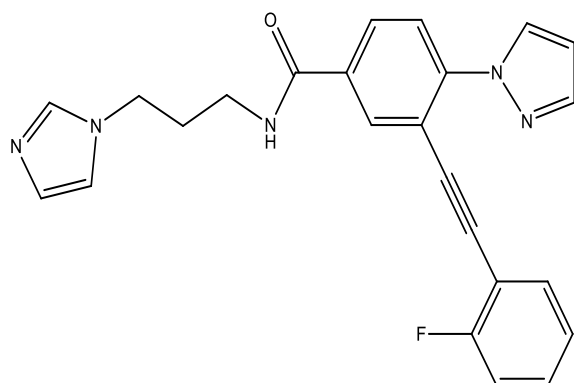
TT-03217



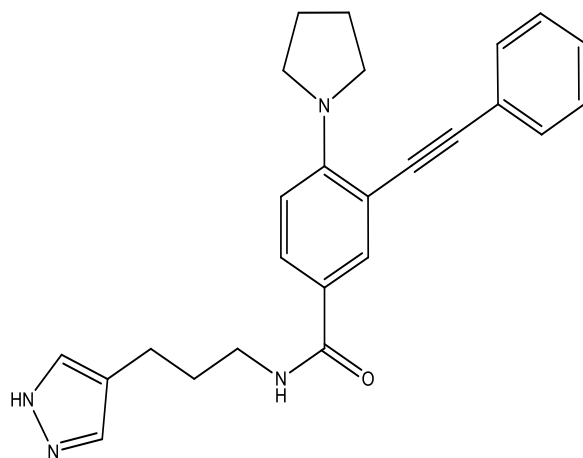
TT-03221



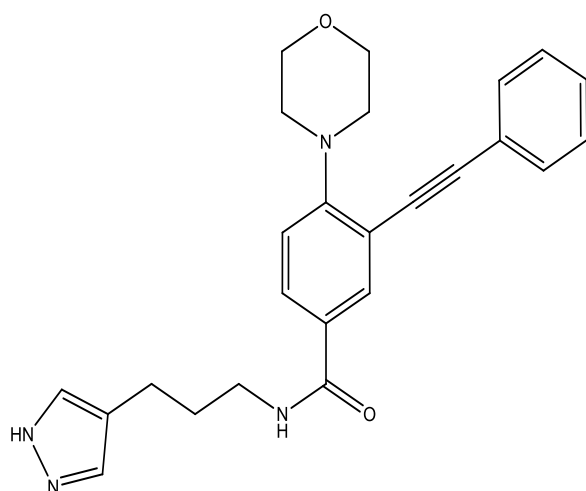
TT-03225



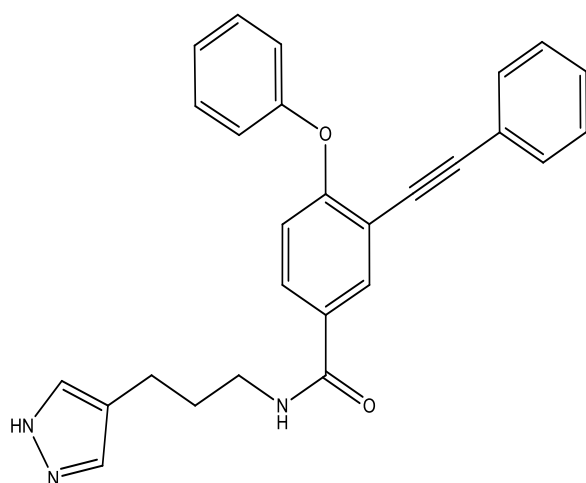
TT-03230



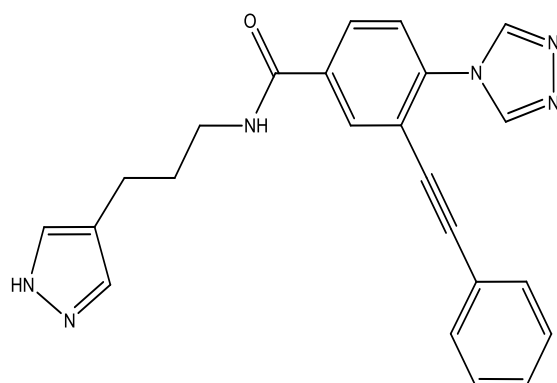
TT-03232



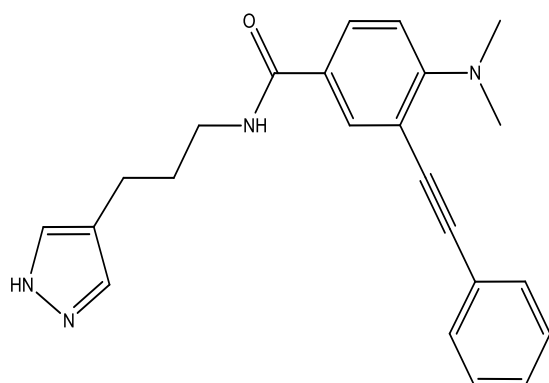
TT-03233

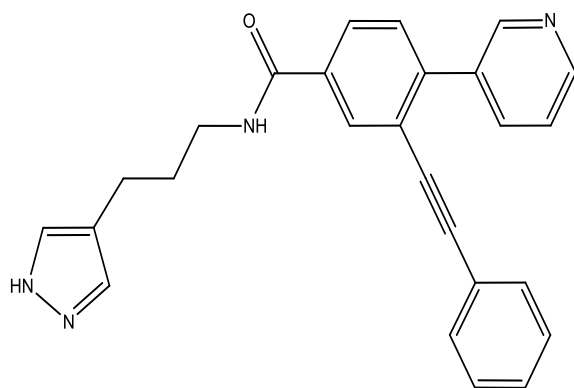


TT-03237

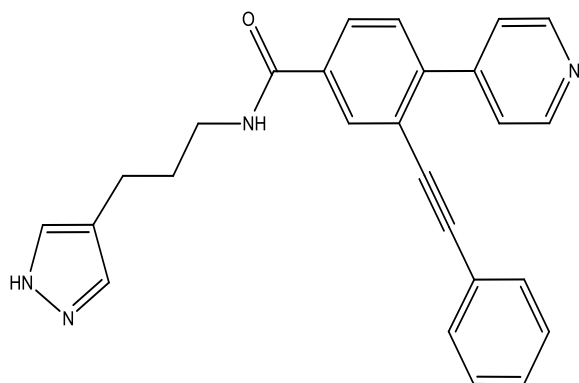


TT-03242

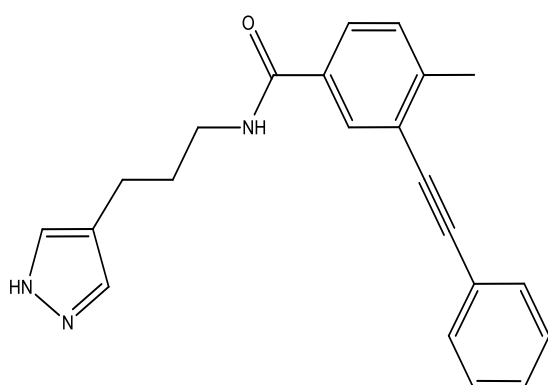




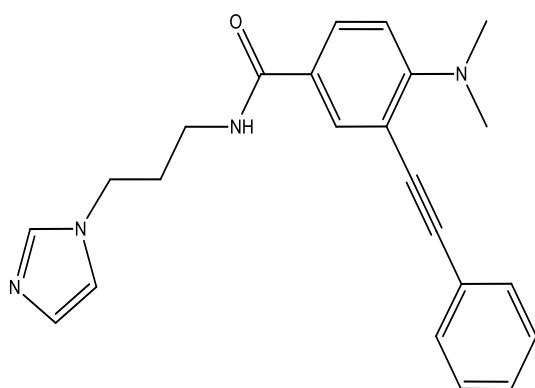
TT-03245



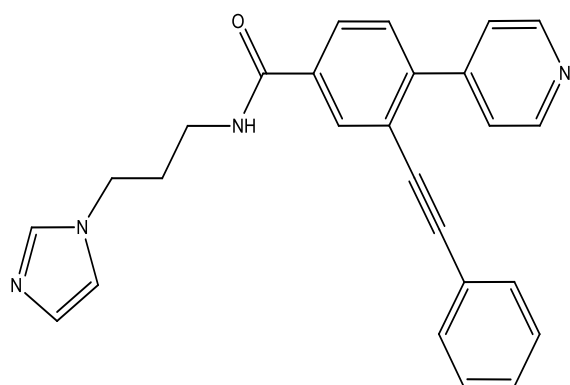
TT-03246



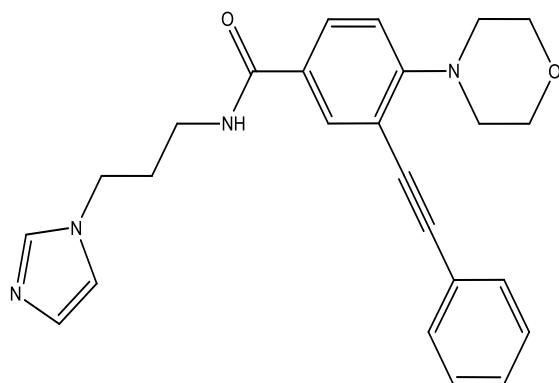
TT-03248



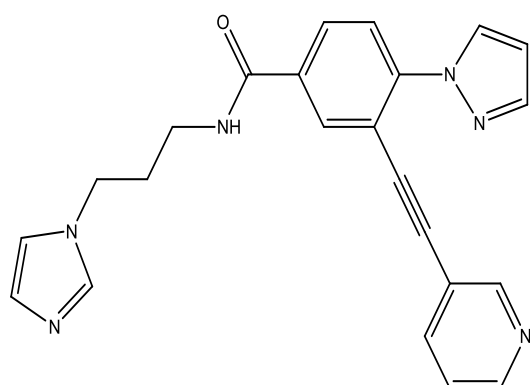
TT-03252



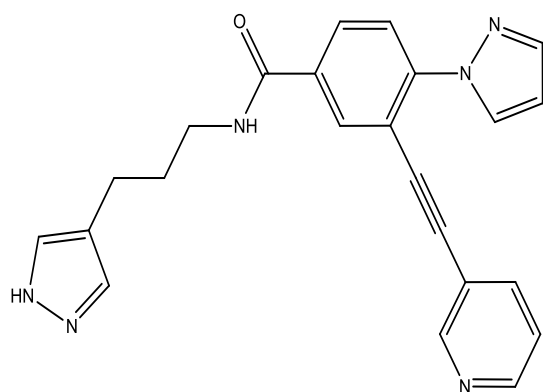
TT-03256



TT-03261

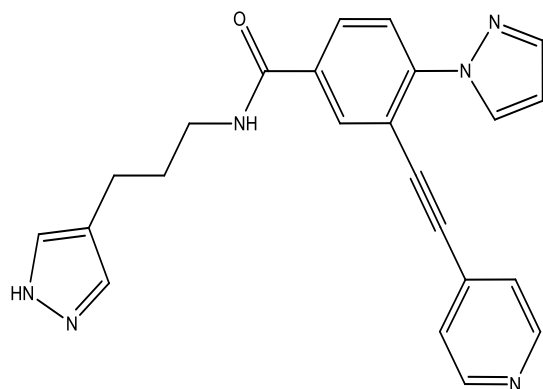


TT-03264

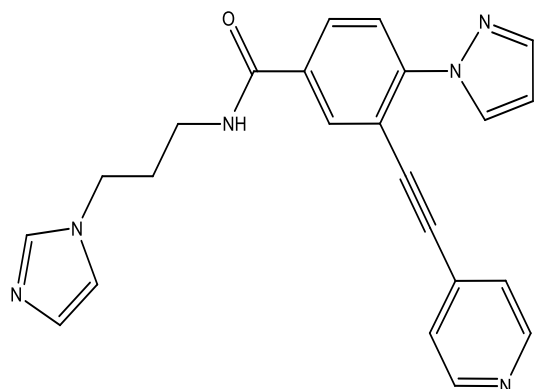


TT-03303

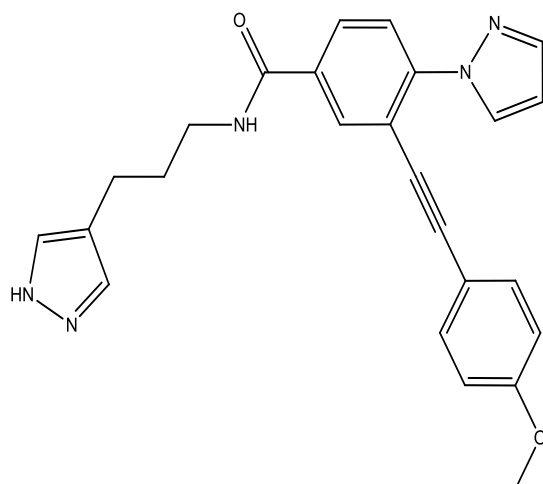
TT-03304



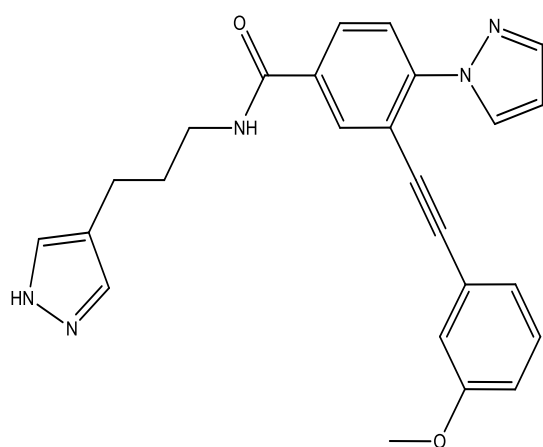
TT-03305



TT-03306

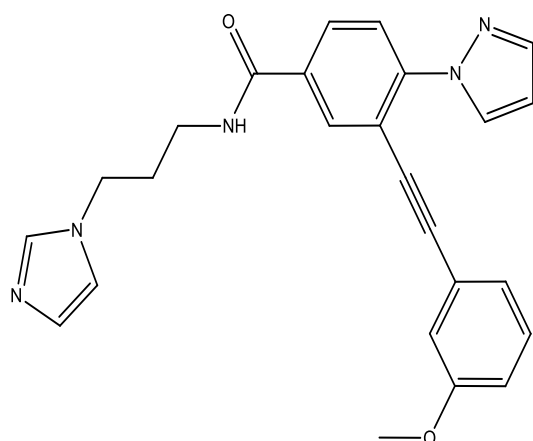


TT-03308

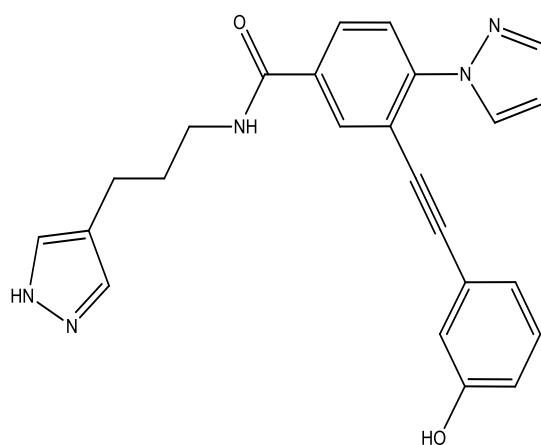




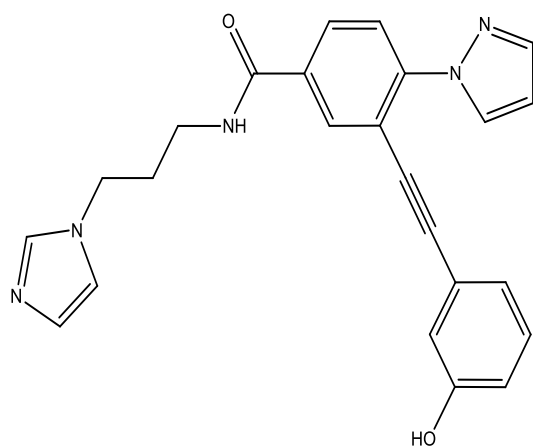
TT-03309



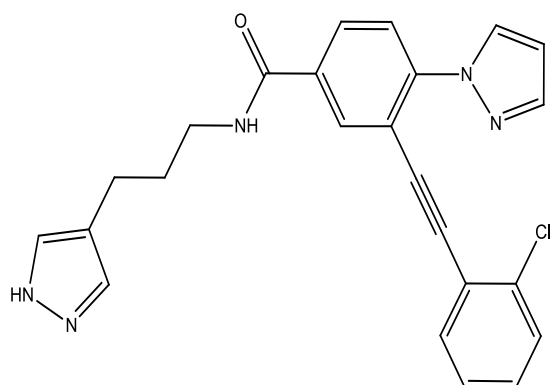
TT-03311



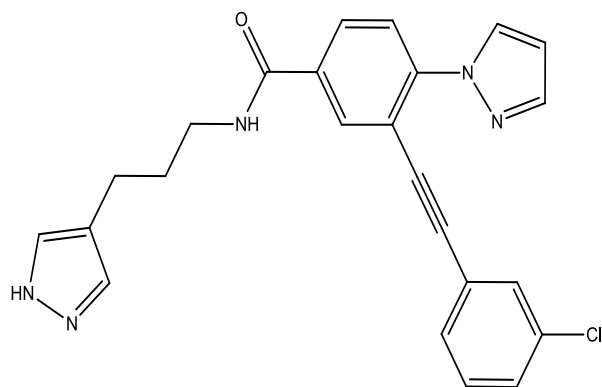
TT-03312



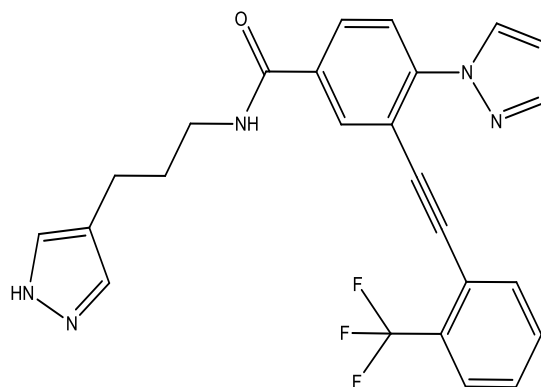
TT-03321



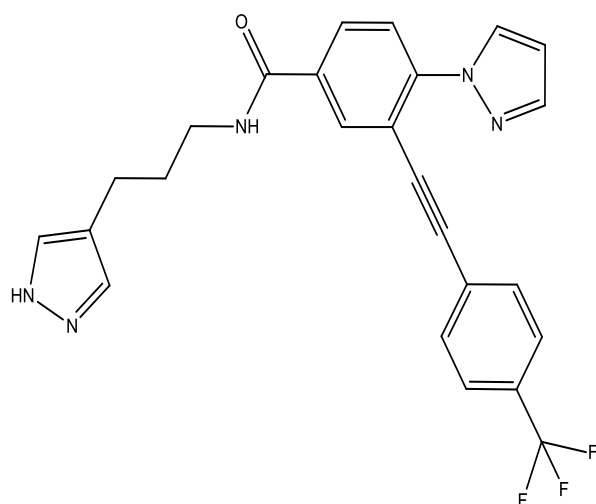
TT-03322



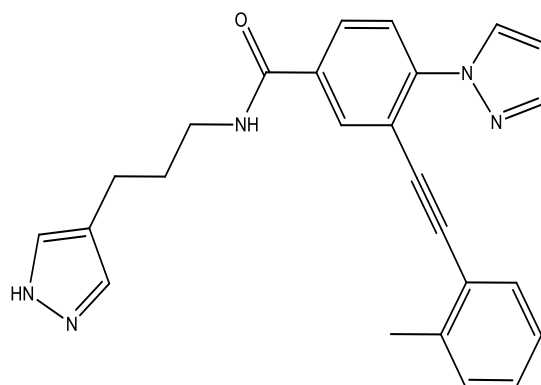
TT-03323



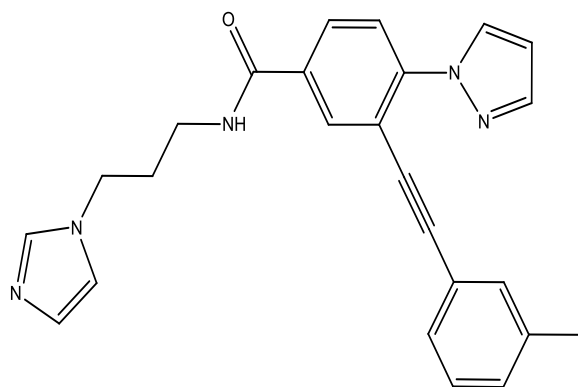
TT-03324



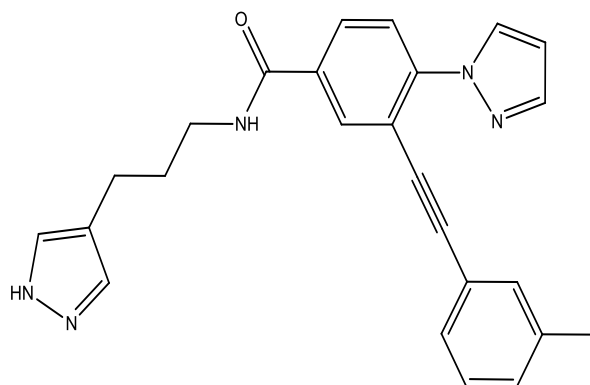
TT-03326



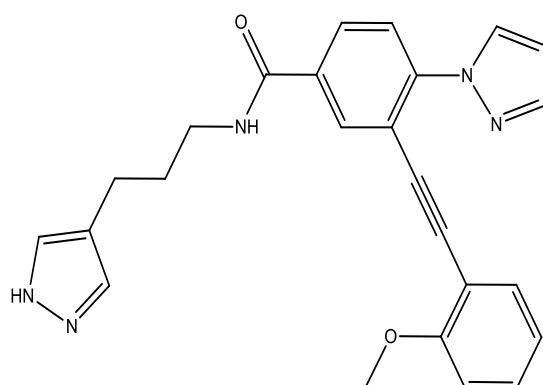
TT-03327



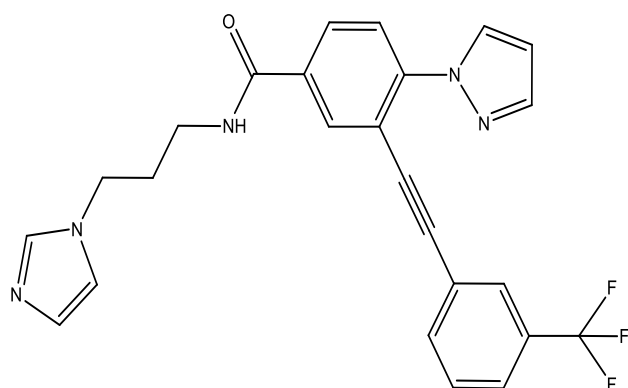
TT-03328



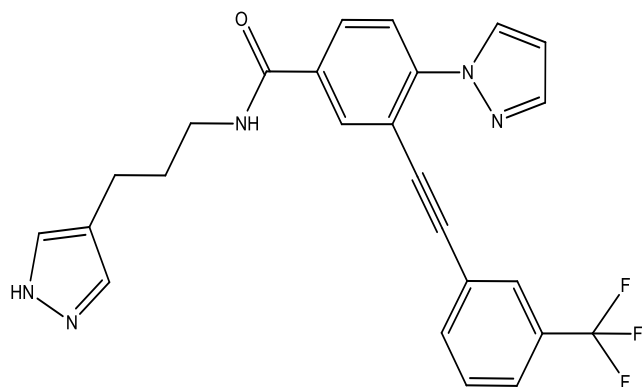
TT-03330



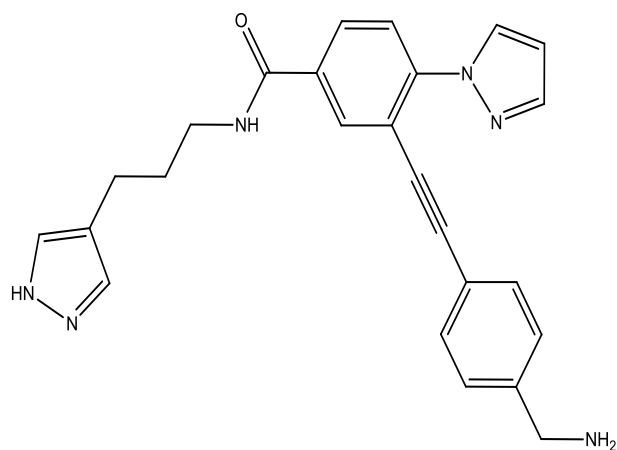
TT-03331



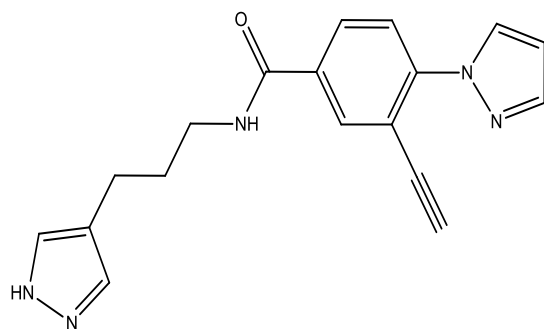
TT-03332



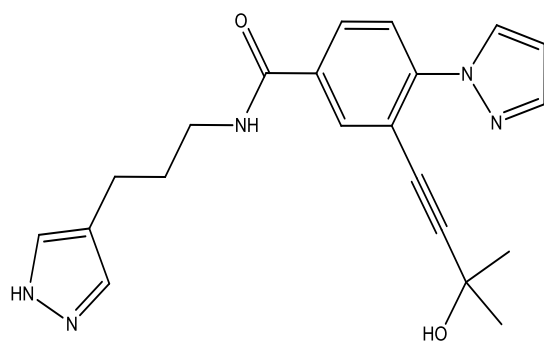
TT-03334

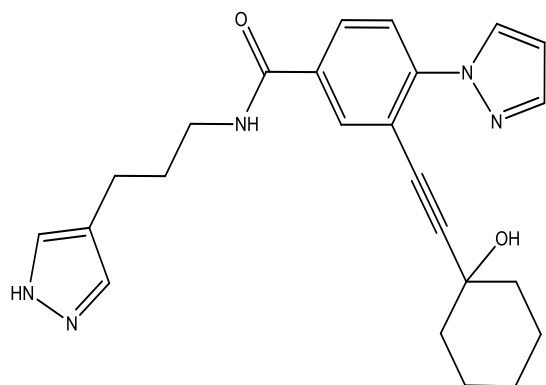


TT-03337

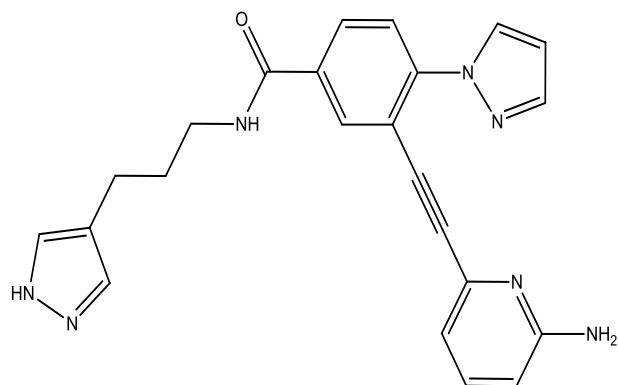


TT-03346

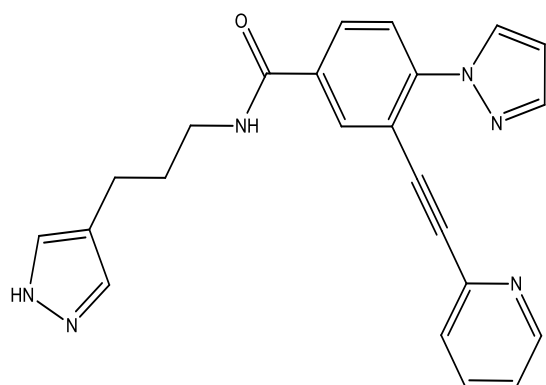




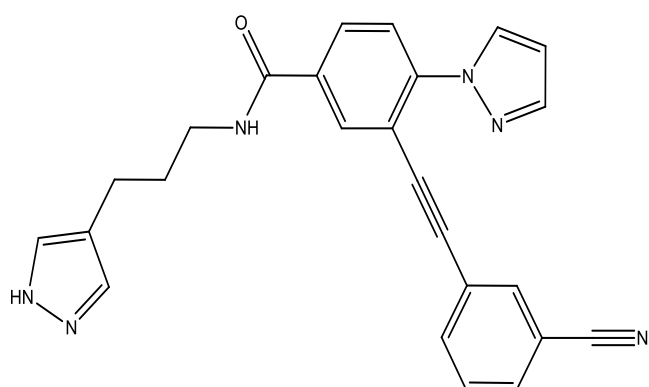
TT-03351



TT-03354

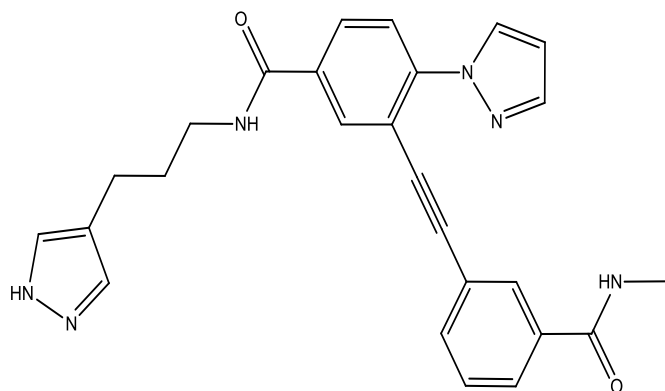


TT-03355

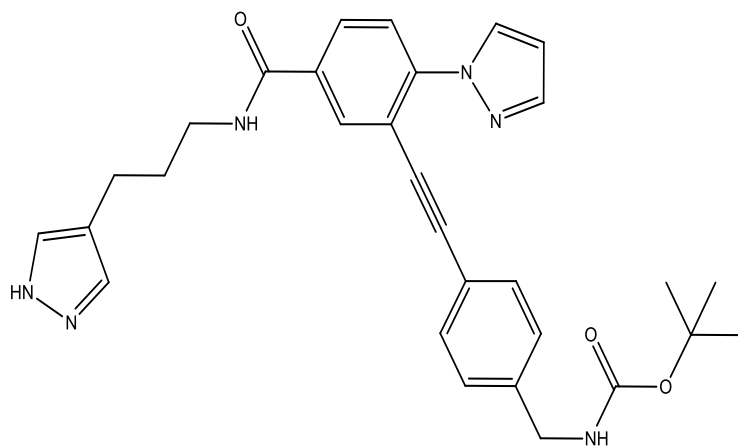


TT-03357

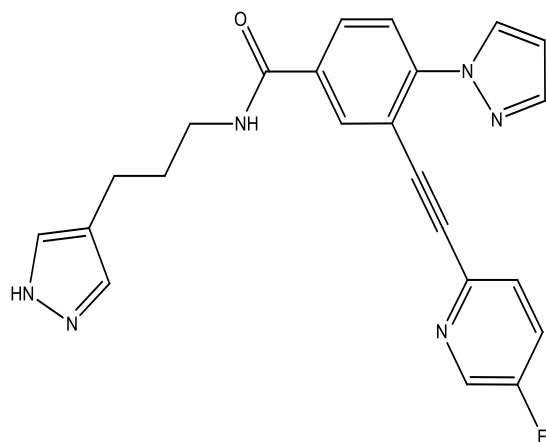
TT-03359



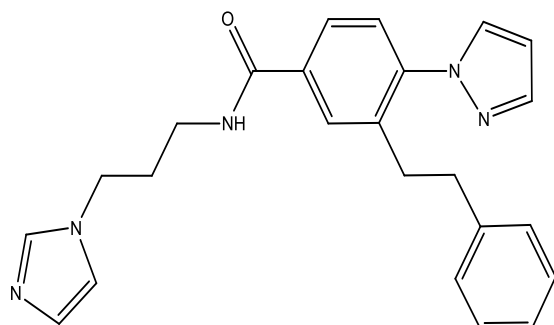
TT-03364

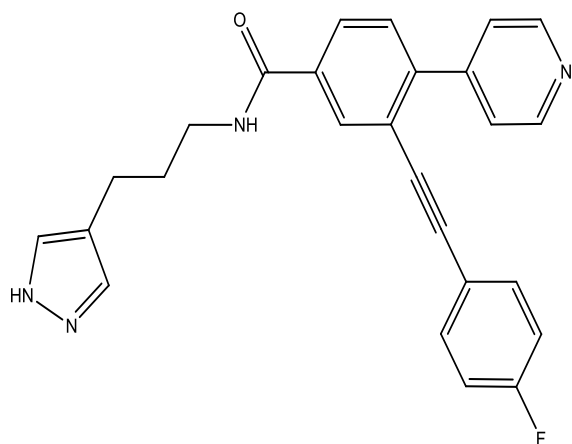


TT-03569

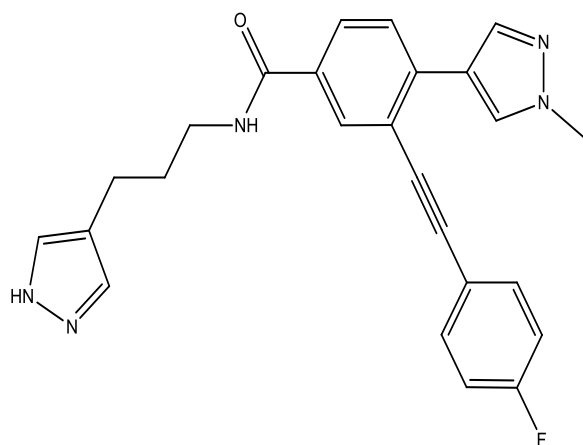


TT-03574

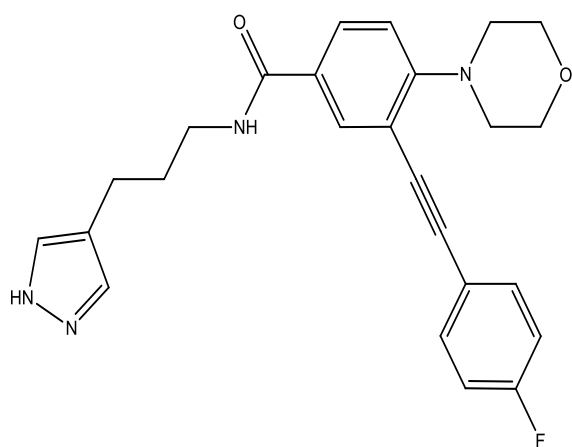




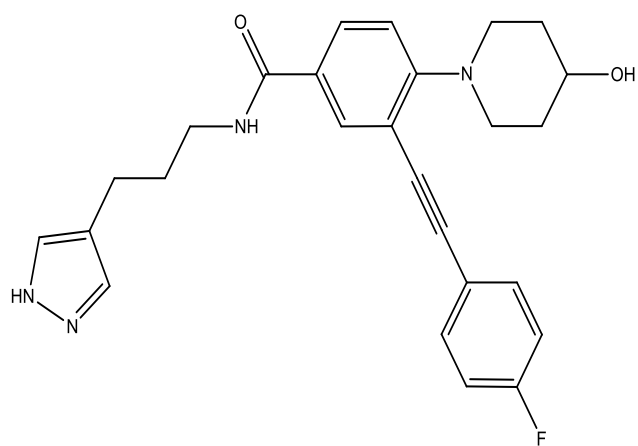
TT-03582



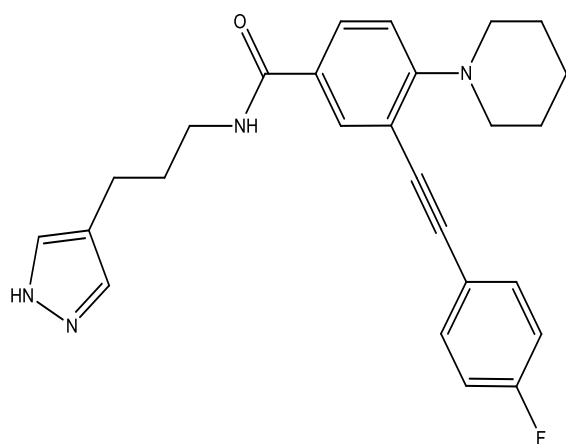
TT-03585



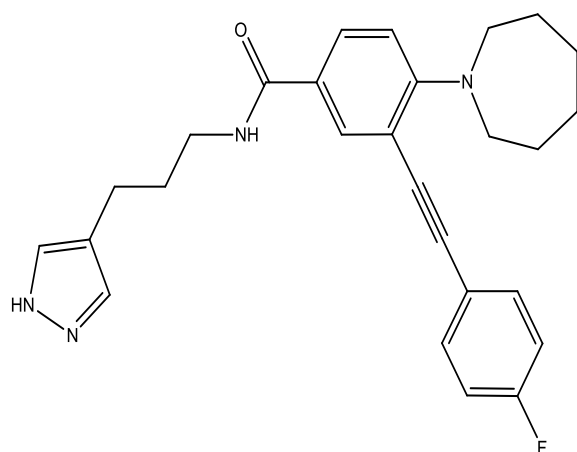
TT-03586



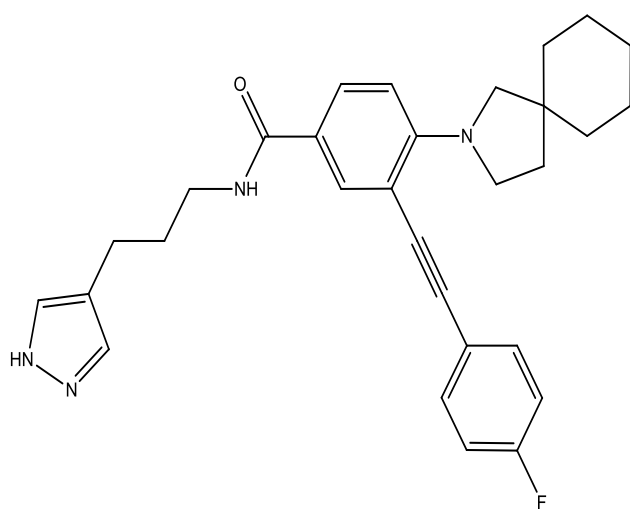
TT-03587



TT-03588

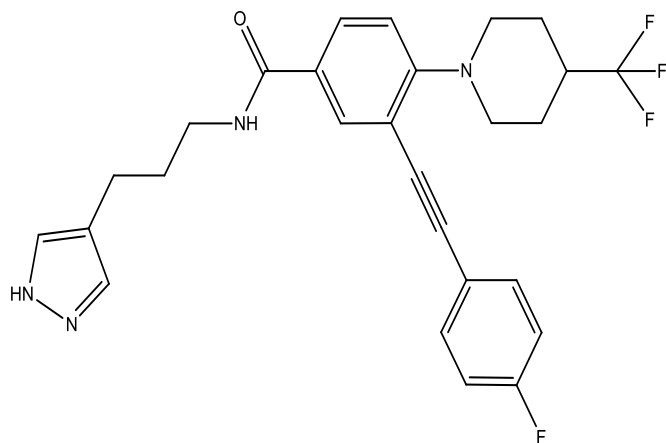


TT-03589

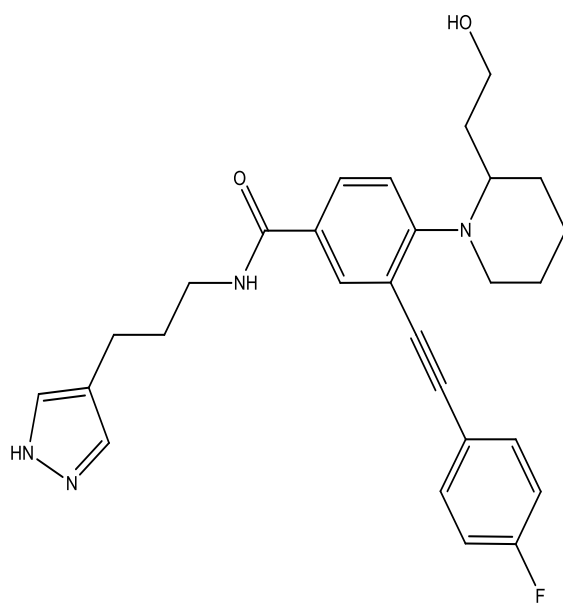


TT-03590

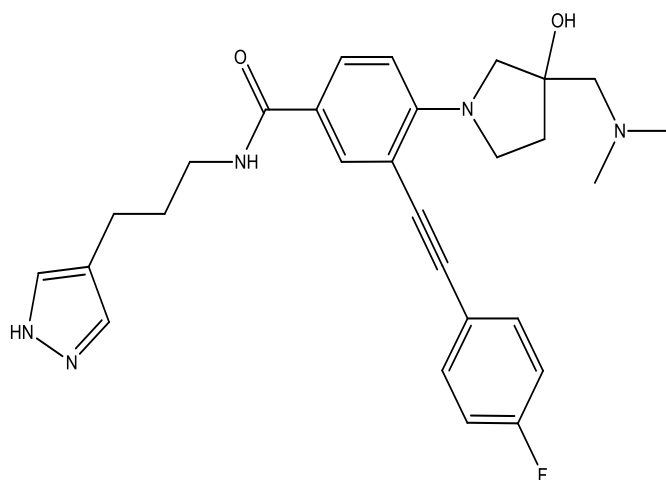




TT-03591

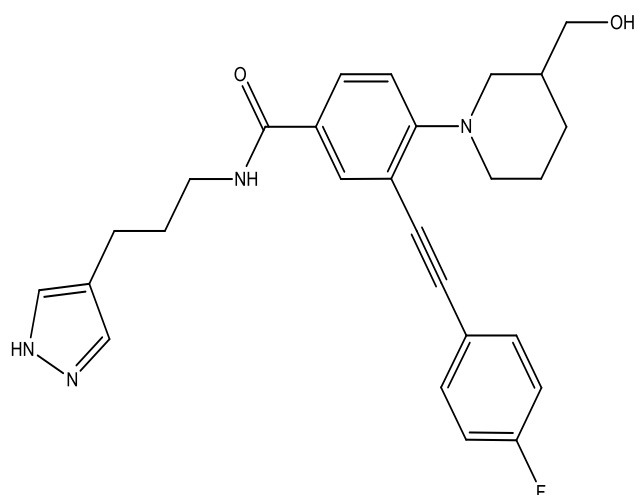


TT-03592

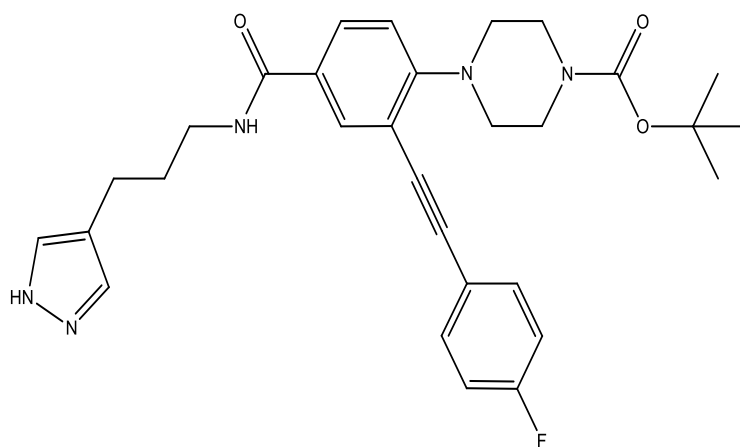


TT-03594

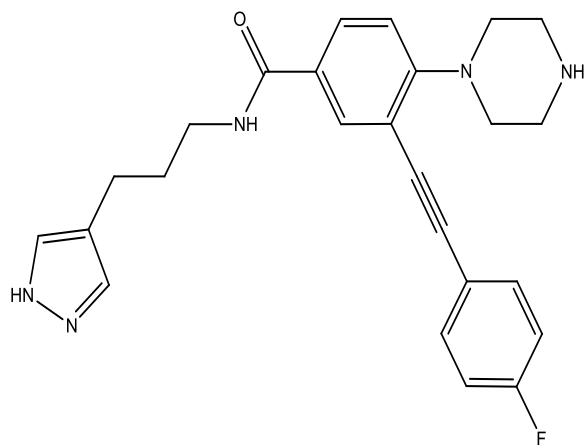
TT-03595



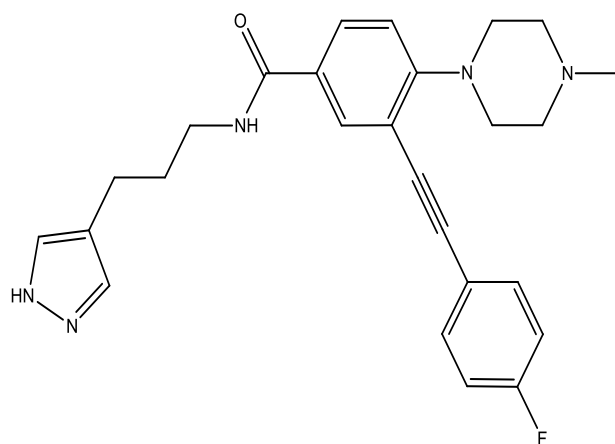
TT-03596



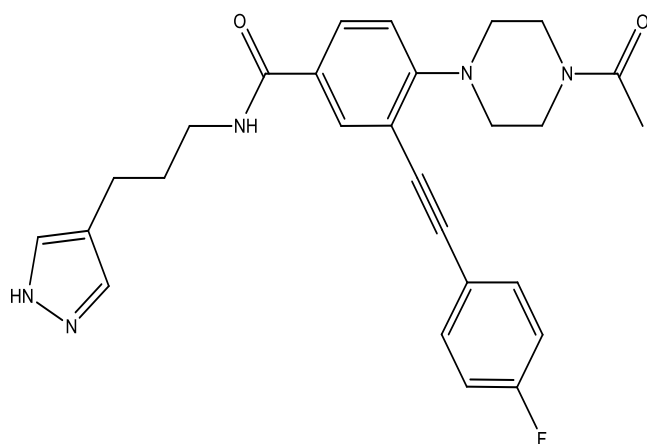
TT-03597



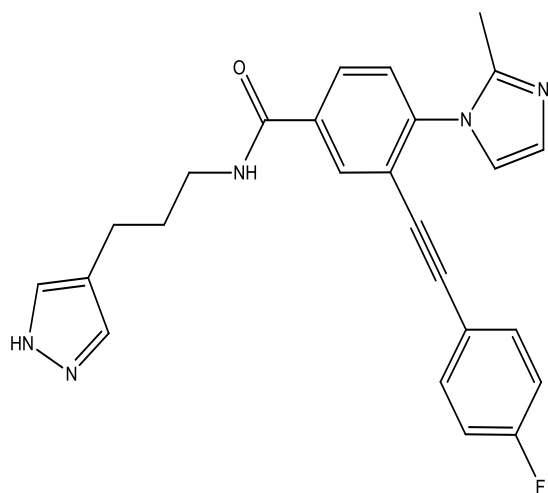
TT-03598



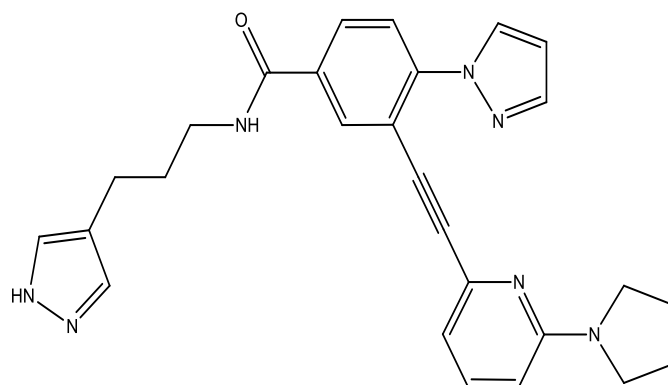
TT-03599



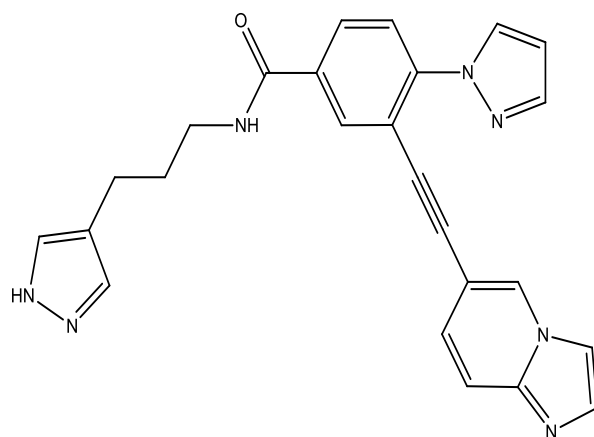
TT-03602



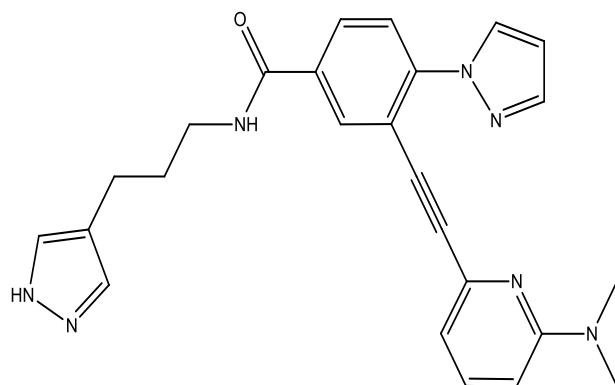
TT-03611



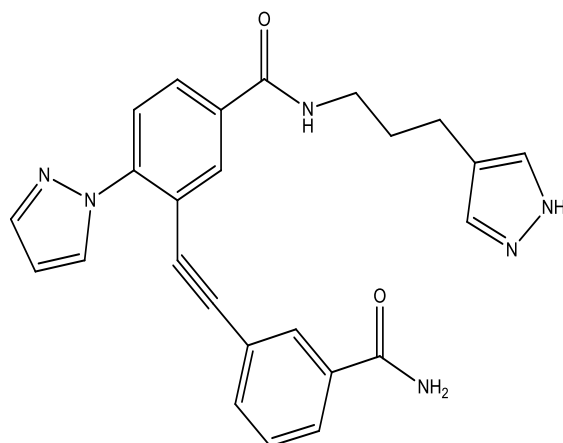
TT-03620



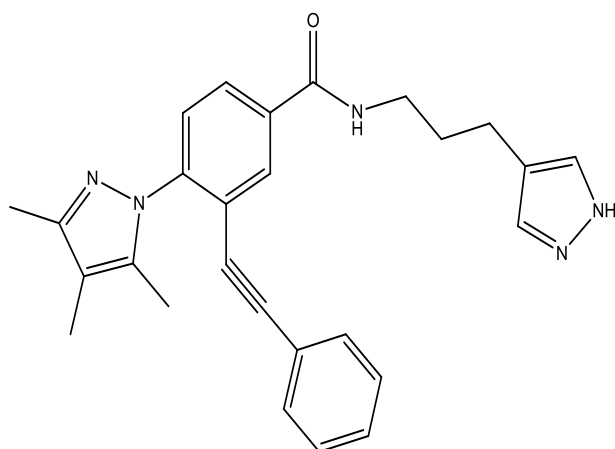
TT-03623



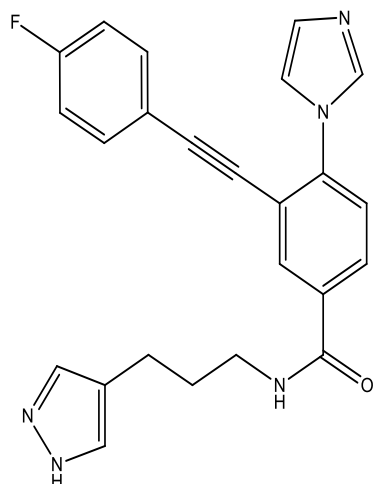
TT-03625



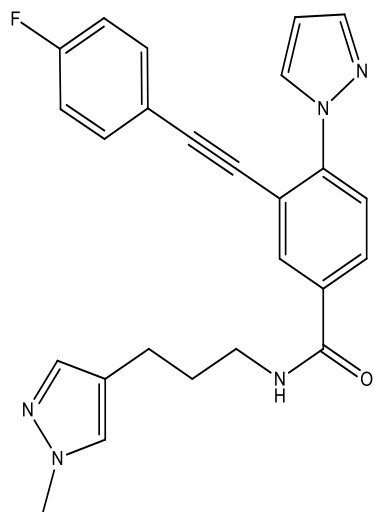
TT-03626



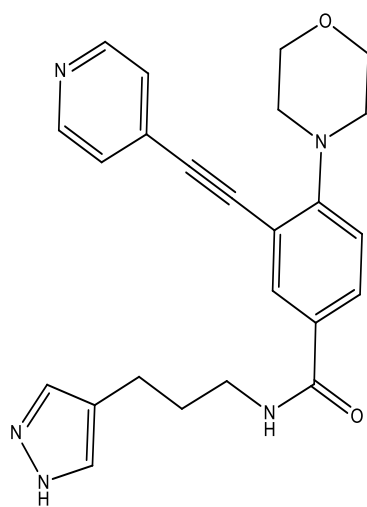
TT-03627



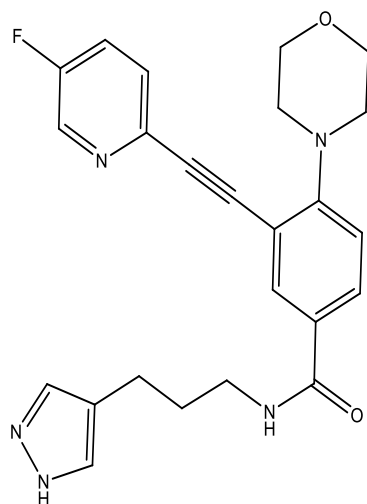
TT-03630



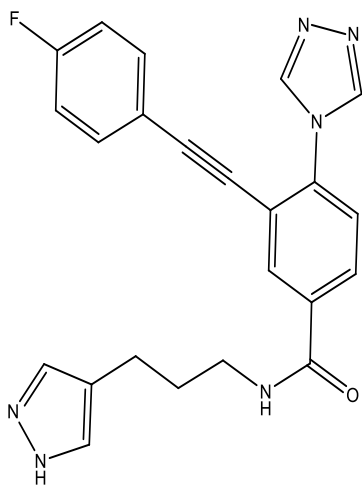
TT-03631



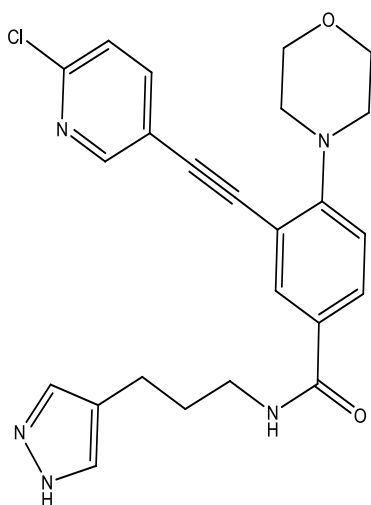
TT-03633



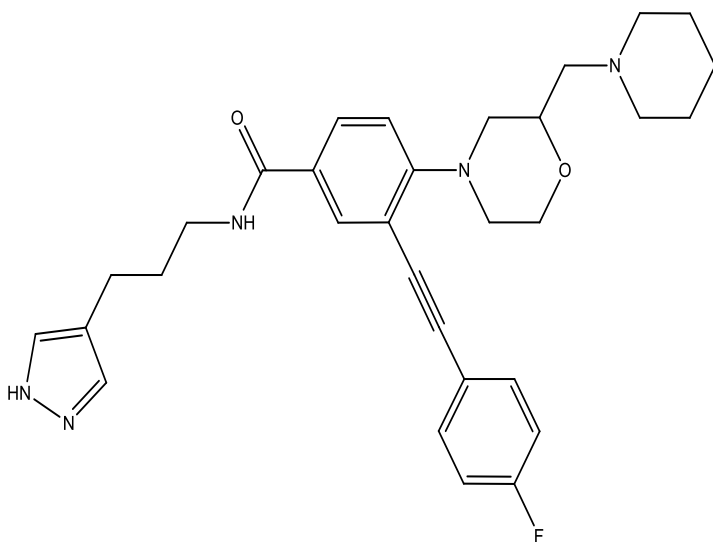
TT-03634



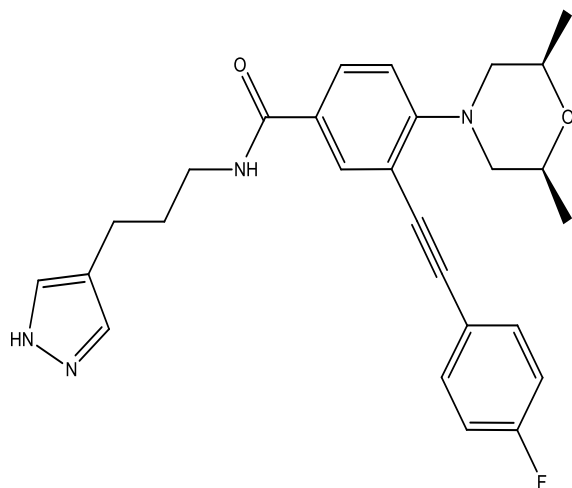
TT-03655



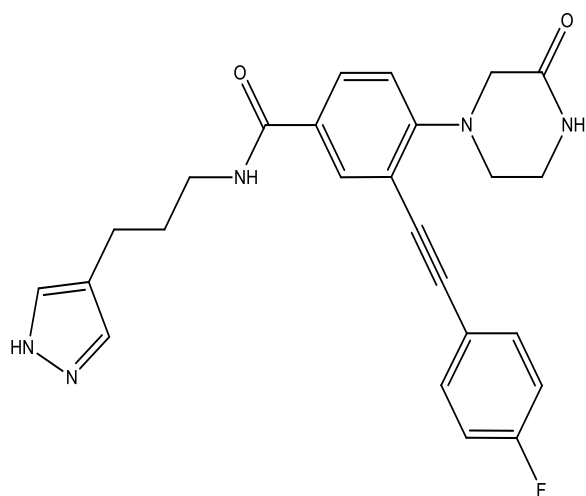
TT-03669



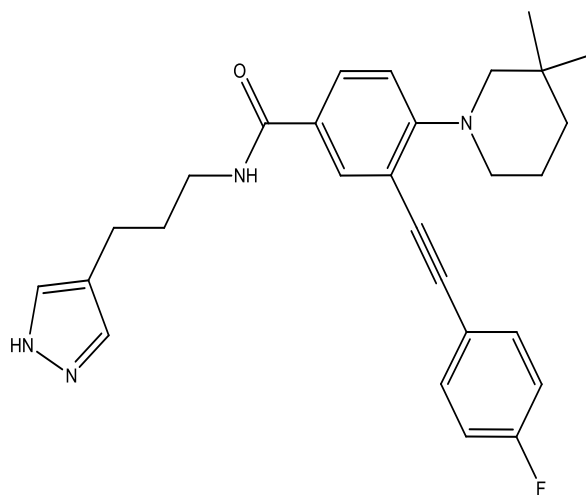
TT-03670



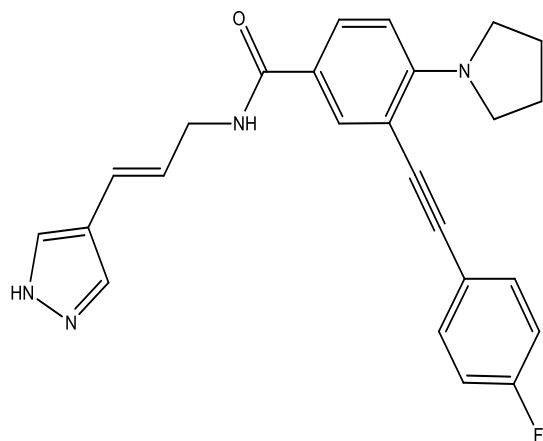
TT-03671



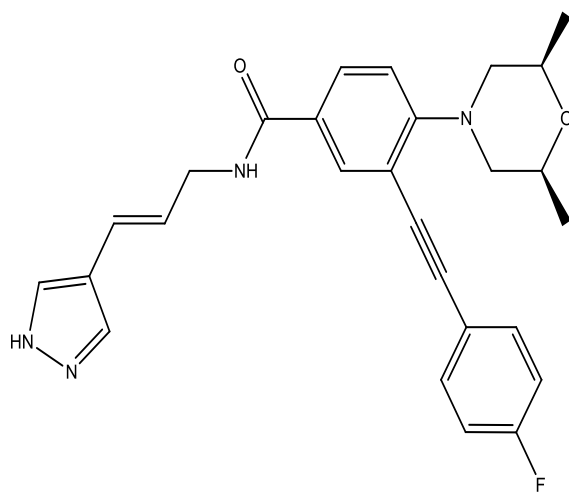
TT-03676



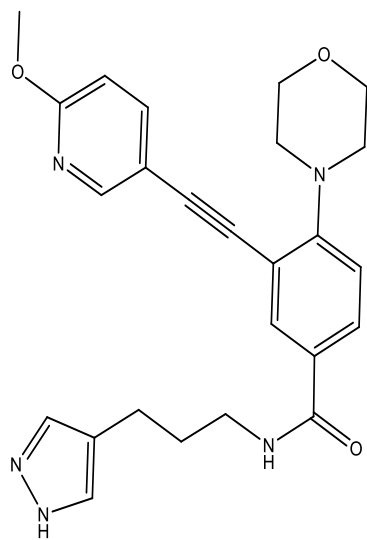
TT-03717



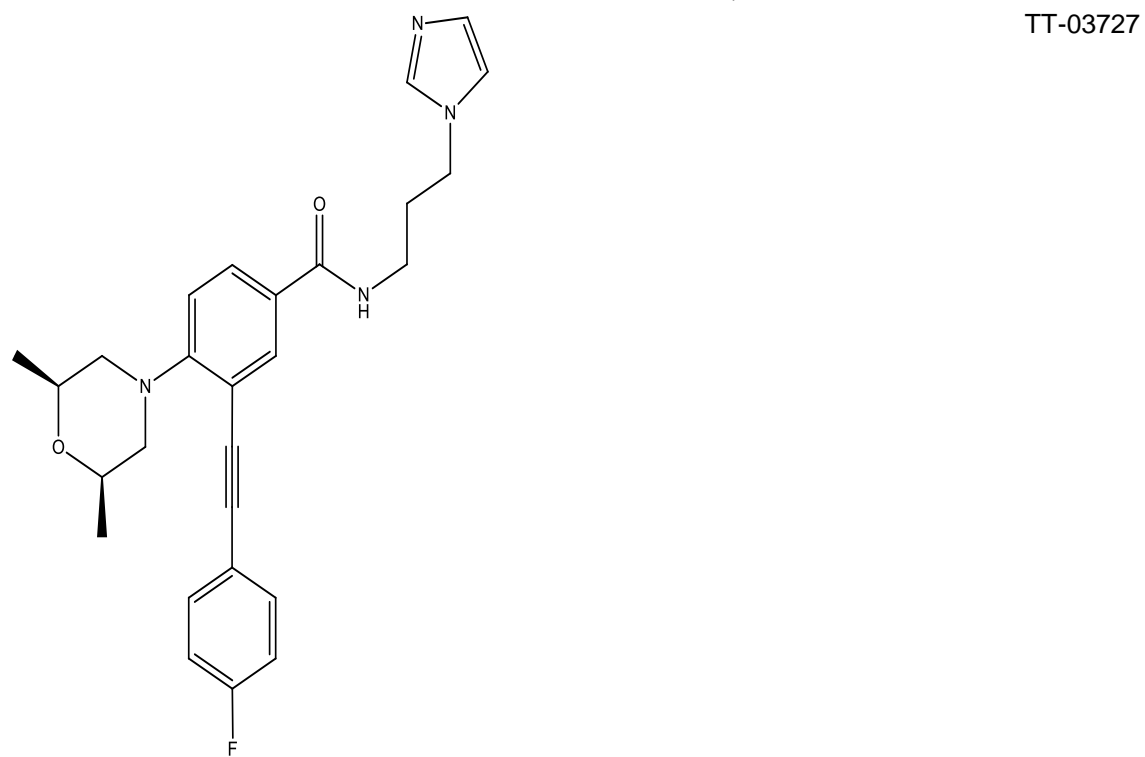
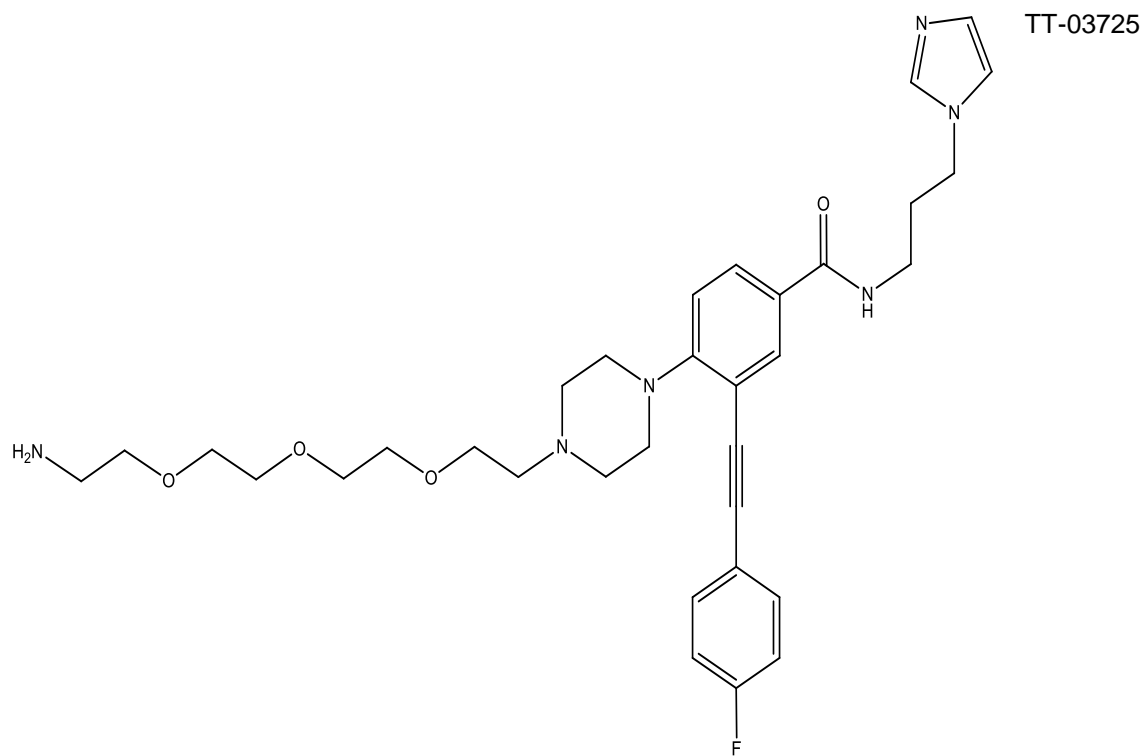
TT-03718



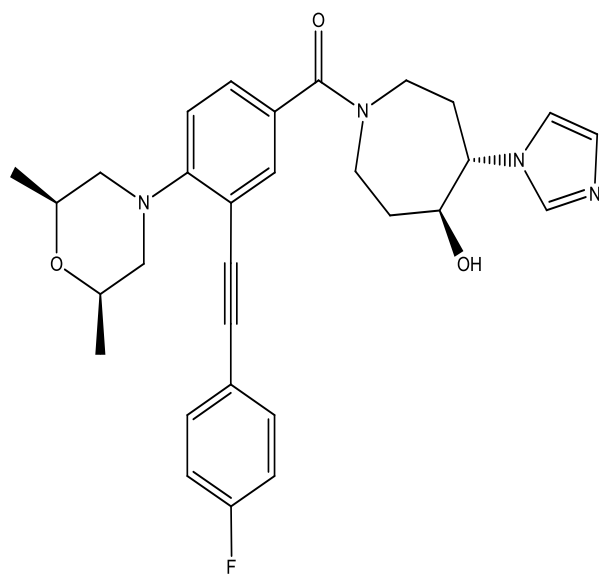
TT-03720



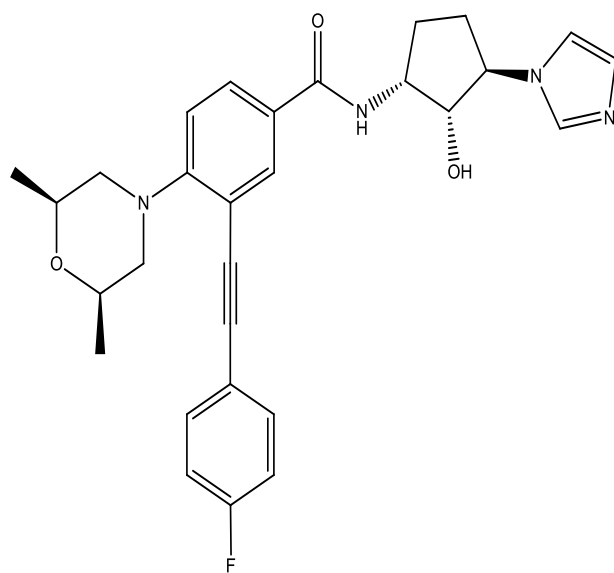


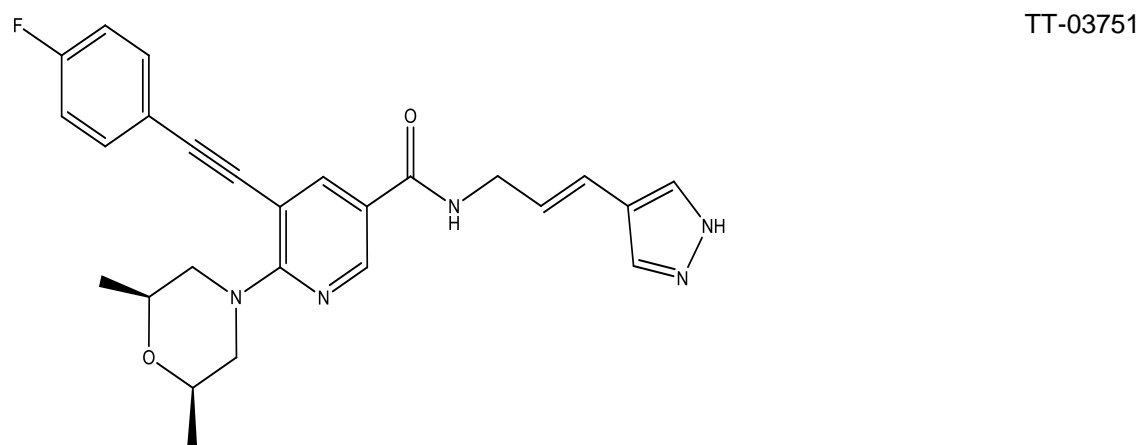
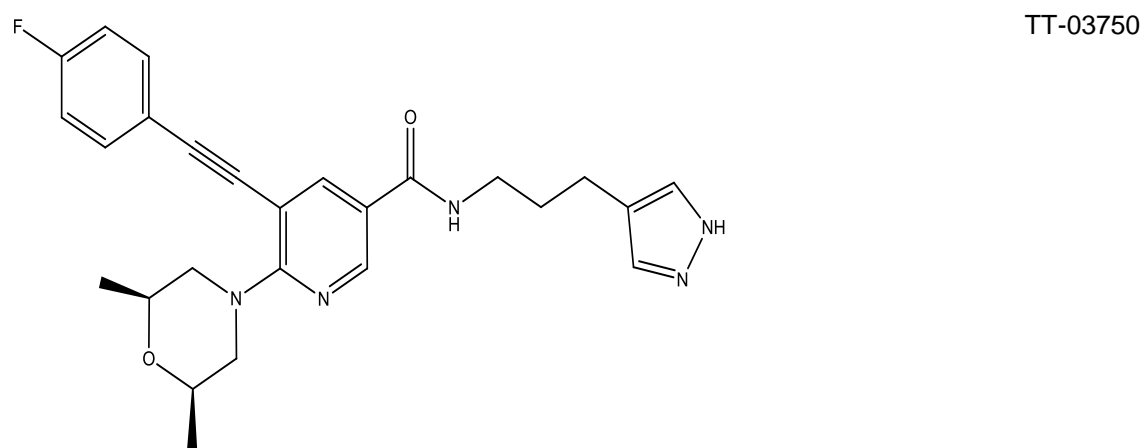
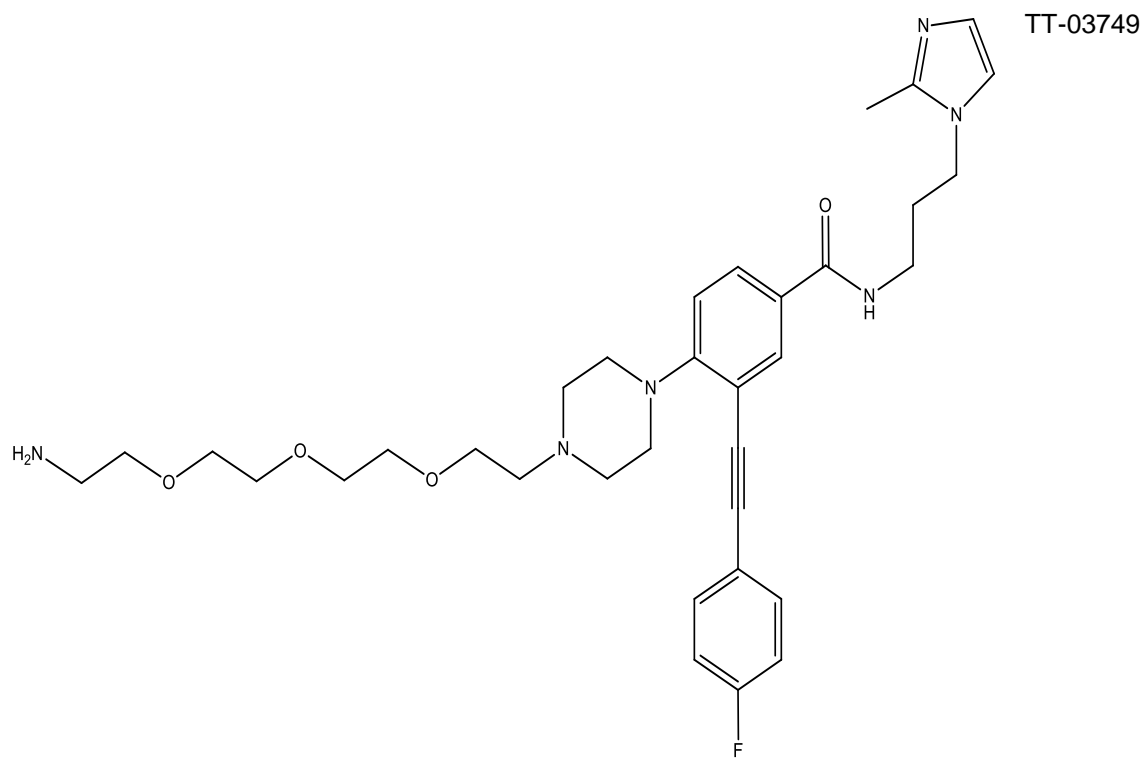


TT-03732

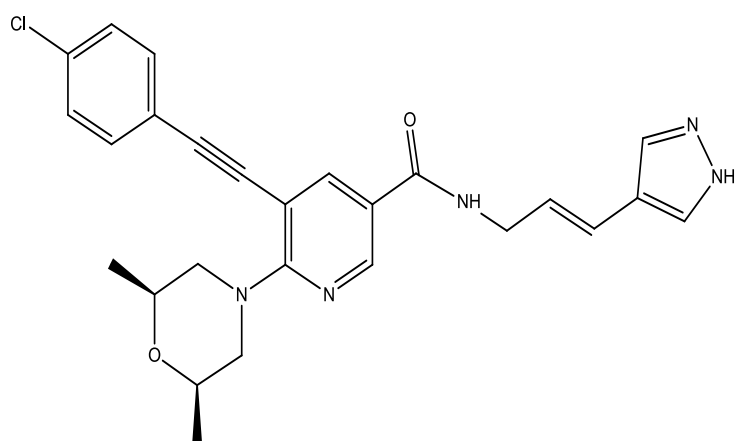


TT-03733

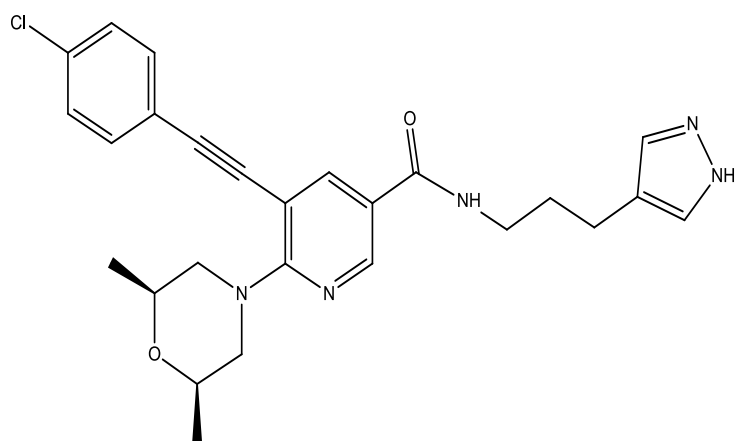




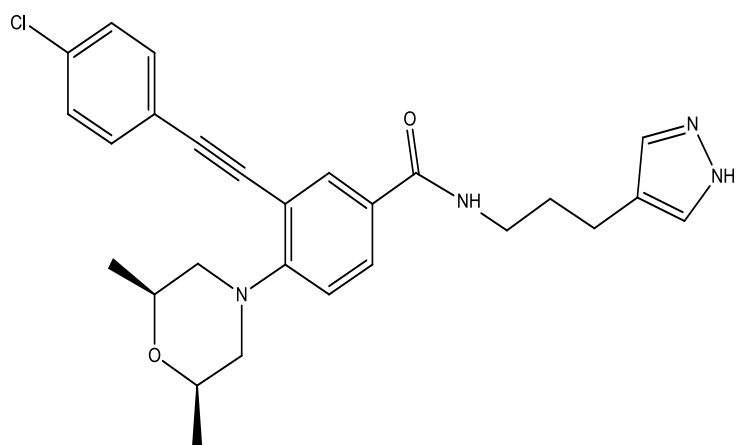
TT-03752



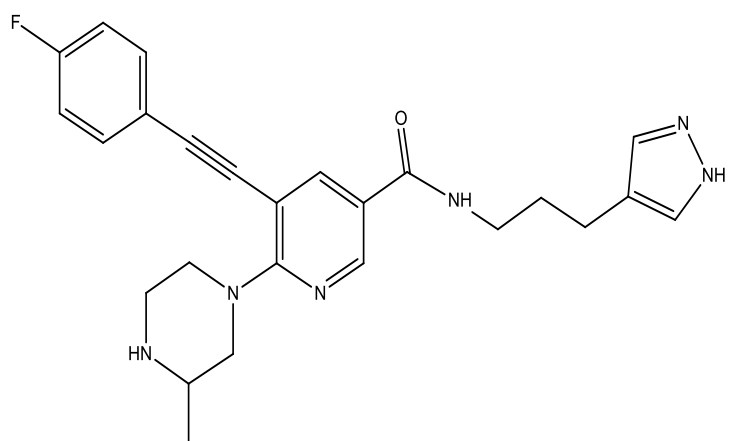
TT-03753



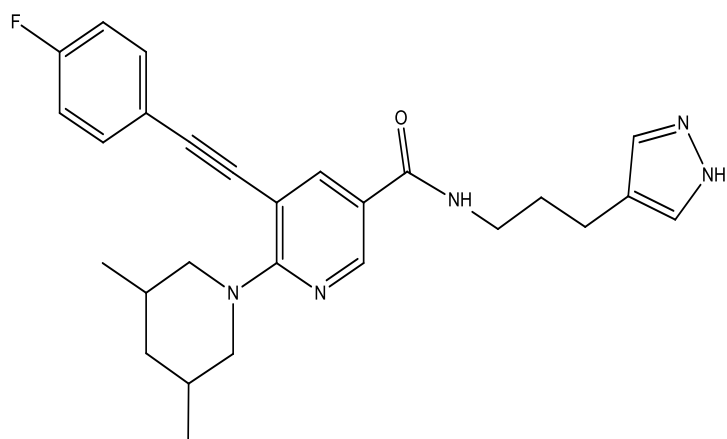
TT-03754



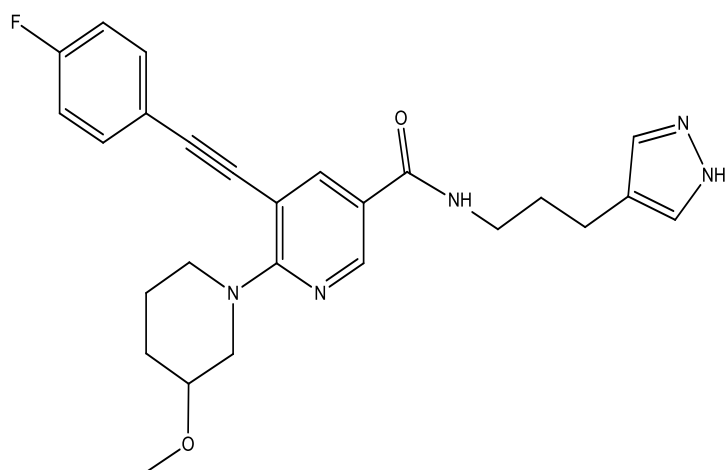
TT-03756



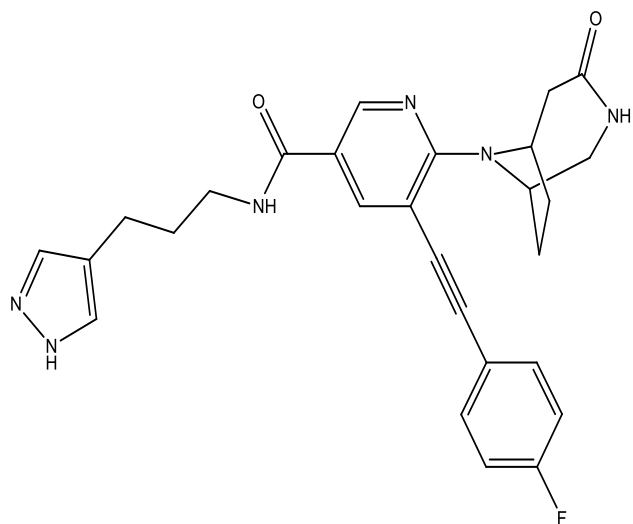
TT-03761



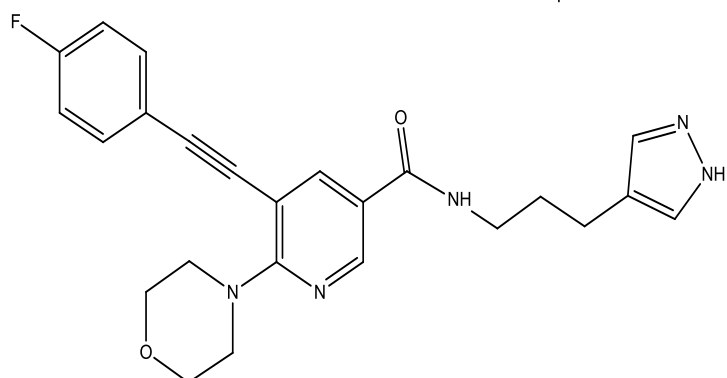
TT-03762



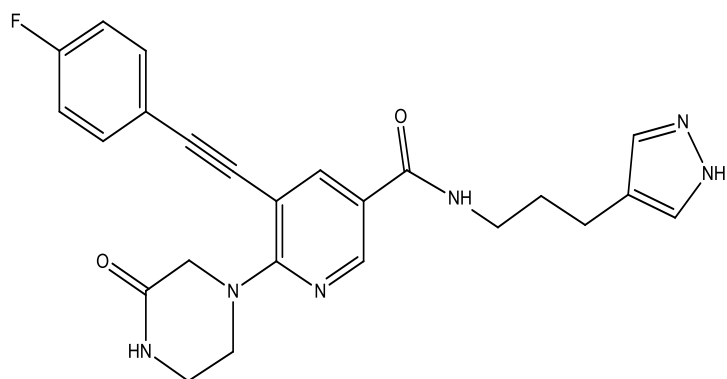
TT-03765



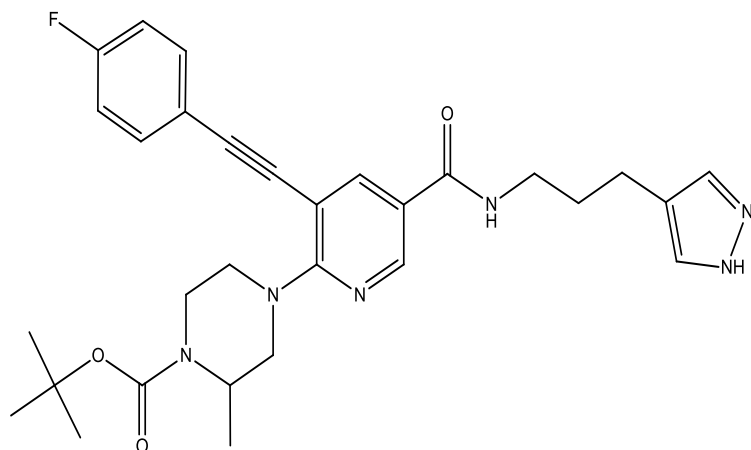
TT-03767



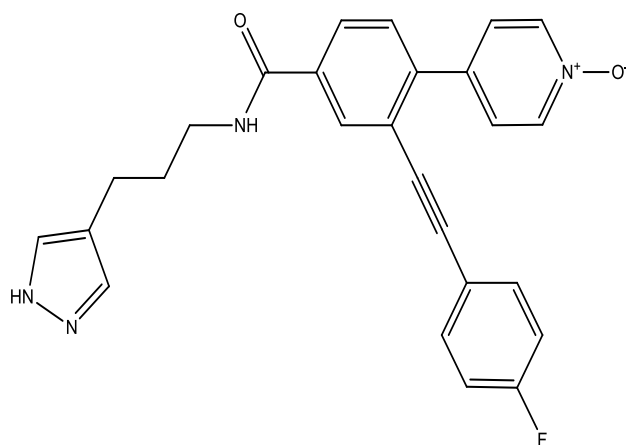
TT-03768



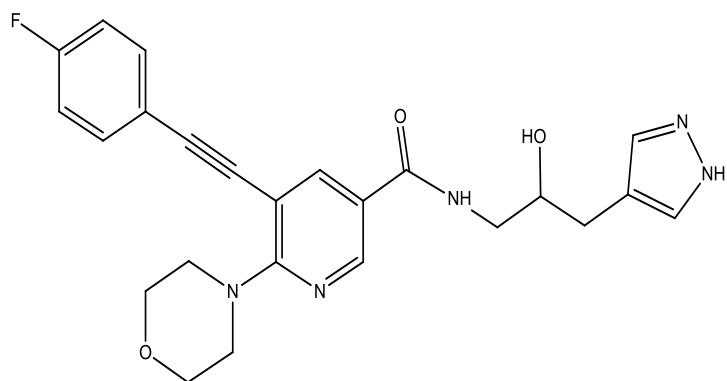
TT-03772



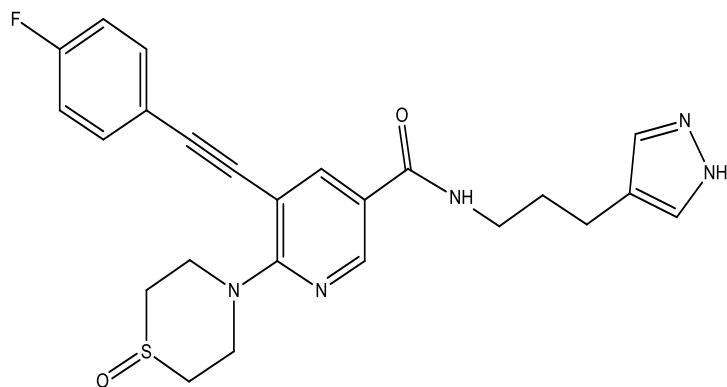
TT-03773



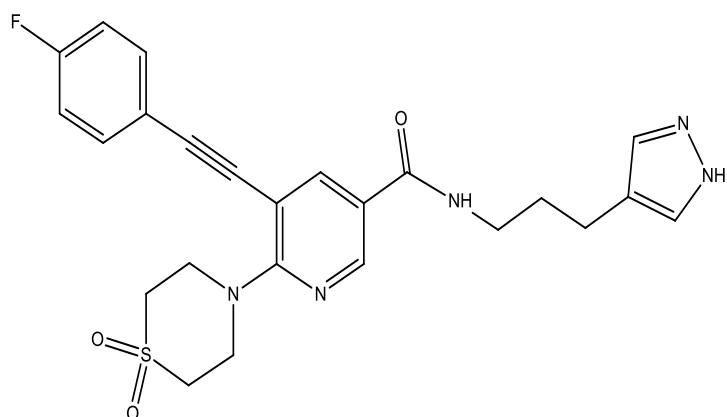
TT-03774



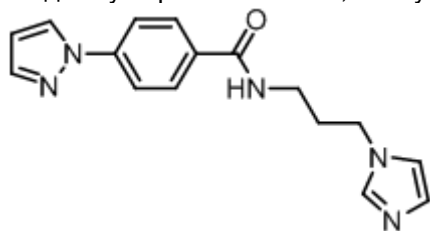
ТТ-03782



ТТ-03783

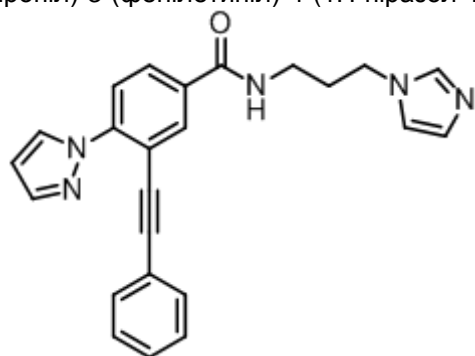


В одному варіанті втілення, сполука відповідно до даного винаходу має наступну структуру:

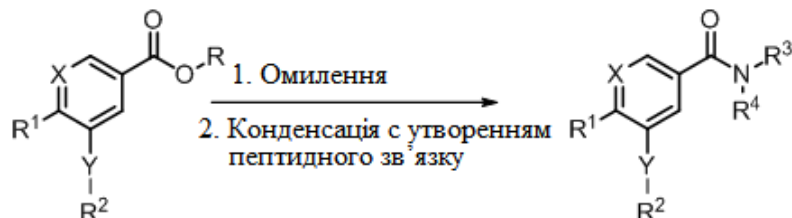
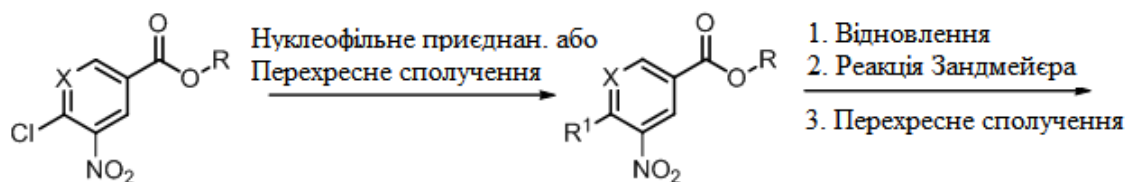


В одному варіанті втілення, сполука відповідно до даного винаходу не є N-(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)-3-(фенілетиніл)-4-(1H-піразол-1-іл)бензамідом:

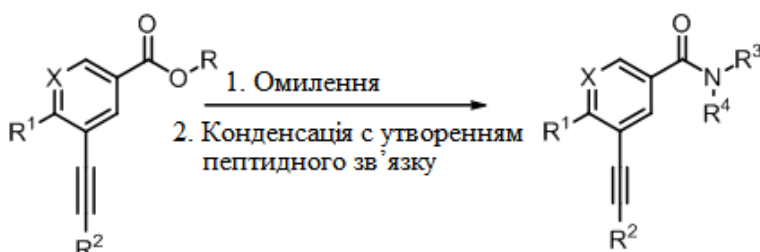
5



Необмежуючі приклади загальних способів одержання сполук відповідно до даного винаходу наведені на наступних схемах (i) та (ii):



(i)



(ii)

5 Більш конкретно, необмежуючі приклади способів синтезу сполук відповідно до даного винаходу проілюстровані в прикладах, наведених нижче.

В одному аспекті, даний винахід забезпечує композицію, яка містить, щонайменше, одну сполуку відповідно до даного винаходу. Композиції, які містять, щонайменше, одну сполуку відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, фармацевтичні препарати.

10 Даний винахід включає всі можливі стереоізомери і геометричні ізомери бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)). Даний винахід включає як рацемічні сполуки, так і оптично активні ізомери. У разі, коли бензамідні або нікотинамідні сполуки (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) є бажаними у вигляді окремого енантіомера, вони можуть бути одержані або шляхом розділення кінцевого продукту, або  
15 шляхом стереоспецифічного синтезу з ізомерно чистої вихідної речовини або використовуючи хіральний допоміжний реагент, наприклад, див. Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883-888 (1997). Розділення кінцевого продукту, проміжної речовини або вихідної речовини може бути досягнуте будь-яким прийнятним способом, відомим в даній галузі техніки. Крім того, в тих ситуаціях, коли можливі таутомери бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), мається на увазі, що даний винахід включає всі таутомерні форми сполук.

25 Проліки бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) також можуть бути використані в якості сполуки в способі відповідно до даного винаходу. Точно встановлено, що підхід з проліками, де сполука дериватизується в форму, прийнятну для приготування складу та/або введення, а потім вивільняється у вигляді лікарського засобу *in vivo*, був успішно застосований до швидкоплинної (наприклад, біозворотної) змінюючої фізико-хімічні властивості сполуки. (див. H. Bundgaard, Ed., "Design of Prodrugs," Elsevier, Amsterdam, (1985); R.B. Silverman, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, San Diego, chapter 8, (1992); K.M. Hillgren et al., *Med. Res. Rev.*, 15, 83 (1995)).

30 Сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити одну або декілька функціональних груп. Функціональні групи, при бажанні або необхідності, можуть бути модифіковані, щоб забезпечити проліки. Прийнятні проліки включають, наприклад, кислотні похідні, такі як амідні і складні ефіри. Також для фахівців в даній галузі техніки очевидно, що N-оксиди можуть бути



використані в якості проліків.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути у формі солей. Фармацевтично прийнятні солі сполук відповідно до даного винаходу в цілому є переважними в способах відповідно до даного винаходу. Як використовується в даній заявці, термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей або цвіттеріонних форм бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)). Солі бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) можуть бути одержані в процесі остаточного виділення і очищення сполук або окремо шляхом взаємодії сполуки з кислотою, яка має прийнятний катіон. В одному варіанті втілення, фармацевтично прийнятні солі бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) є кислотно-адитивними солями, утвореними з фармацевтично прийнятними кислотами. Приклади кислот, які можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних солей, включають неорганічні кислоти, такі як азотна, борна, соляна, бромистоводнева, сірчана і фосфорна, і органічні кислоти, такі як щавлева, maleїнова, бурштинова і лимонна. Необмежуючі приклади солей сполук відповідно до даного винаходу включають, але не обмежуються наведеним, гідрохлорид, гідробромід, гідродид, сульфат, бісульфат, 2-гідроксіетансульфонат, фосфат, гідрофосфат, ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, гліцеролфосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, форміат, сукцинат, фумарат, maleат, аскорбат, ізетіонат, саліцилат, метансульфонат, мезитиленсульфонат, нафтиленсульфонат, нікотинат, 2-нафталенсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бікарбонат, паратолуолсульфонат, ундеканат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, етандисульфат, бензолсульфонат і п-толуолсульфонат. Крім того, доступні аміногрупи, присутні в сполуках відповідно до даного винаходу, можуть бути кватернізовані метил, етил, пропіл і бутилхлоридами, бромідами і йодідами; диметил, діетил, дибутил і діамілсульфатами; децил, лаурил, міристил і стерилхлоридами, бромідами і йодідами; і бензил і фенетилбромідами. У світлі наведеного вище, будь-яке посилання на сполуки відповідно до даного винаходу, наведене в даній заявці, передбачає включення бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), а також їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або проліків.

Бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) також може бути кон'югована або зв'язана з допоміжними фрагментами, які сприяють корисній властивості сполуки в способі терапевтичного застосування. Такі кон'югати можуть покращити доставку сполук до конкретної анатомічної ділянки або області, що представляє інтерес (наприклад, пухлини), дозволяють стійкі терапевтичні концентрації сполук в клітинах-мішенях, змінюють фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості сполук, та/або покращують терапевтичний індекс або профіль безпеки сполук. Прийнятні допоміжні фрагменти включають, наприклад, амінокислоти, олігопептиди або поліпептиди, наприклад, антитіла, такі як моноклональні антитіла та інші сконструйовані антитіла; і природні або синтетичні ліганди до рецепторів у клітинах-мішенях або тканинах. Інші прийнятні допоміжні речовини включають жирні кислоти або ліпідні молекули, які сприяють біорозподілу та/або поглинанню сполуки за допомогою клітин-мішеней (див., наприклад, Bradley et al., Clin. Cancer Res. (2001) 7:3229).

В одному аспекті, даний винахід забезпечує спосіб лікування раку у індивідуума, у якого діагностований або у якого передбачають рак, який включає введення індивідууму терапевтично ефективної кількості бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), як описано в даній заявці. В одному варіанті втілення, рак являє собою рак крові. Рак крові може бути, наприклад, лейкозом.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" сполуки відповідно до даного винаходу відноситься до кількості агента, яка є ефективною, при одноразовому або багаторазовому введенні дози пацієнту, в інгібуванні клітинної проліферації та/або симптомів порушення клітинної проліферації, або в продовженні виживання пацієнта з таким порушенням клітинної проліферації більше, ніж передбачалося при відсутності такого лікування. Точна кількість, бажана або необхідна, може варіюватися в залежності від конкретної застосовуваної сполуки або композиції, способу її введення і т.п. Прийнятна ефективна кількість може бути визначена кваліфікованим фахівцем в даній галузі техніки на підставі даного винаходу з використанням тільки рутинного експериментування.

Як визначено в даному винаході, "лікування" також включає профілактику рецидивів або фазову профілактику, а також лікування гострих або хронічних ознак, симптомів та/або дисфункцій. Лікування може бути орієнтоване симптоматично, наприклад, для пригнічення симптомів. Воно може бути здійснено протягом короткого періоду, може бути орієнтоване на

середній термін або може бути тривалим лікуванням, наприклад, в рамках підтримуючої терапії.

Композиції, які містять сполуку відповідно до даного винаходу і фармацевтичний агент, можуть бути одержані в домашніх умовах, або за допомогою фармацевтичного виробництва. В останньому випадку, композиції можуть бути представлені в будь-якому прийнятному контейнері, наприклад, в герметичному стерильному флаконі або ампулі, і можуть бути додатково упаковані, включаючи інструкції для застосування фармацевтом, лікарем або іншим медичним працівником. Композиції можуть бути представлені у вигляді рідини або у вигляді ліофілізованої або порошкоподібної форми, яка може бути відновлена в разі необхідності, коли потрібно застосування. Композиції можуть бути представлені в поєднанні з будь-якою прийнятною формою доставки або основою, приклади яких включають, наприклад, рідини, таблетки у формі капсули, капсули, таблетки, засоби для інгаляції або аерозолі і т.д. Пристрої доставки можуть містити компоненти, які полегшують вивільнення фармацевтичних агентів протягом певних періодів та/або інтервалів часу, і можуть включати композиції, які покращують доставку фармацевтичних препаратів, такі як склади на основі наночасток, мікросфер або ліпосом, різноманітність яких відома в даній галузі техніки і комерційно доступна. Крім того, кожна композиція, описана в даній заявці, може містити один або декілька фармацевтичних агентів. Композиції, описані в даній заявці, можуть включати один або декілька стандартних фармацевтично прийнятних носіїв. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв можна знайти в: Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins.

Різнманітні способи, відомі фахівцям в даній галузі техніки, можуть бути використані для введення композицій відповідно до даного винаходу індивідууму. Ці способи, наприклад, введення бензамідної або нікотинамідної сполуки, або композицій, які містять бензамідну або нікотинамідну сполуку, можна вводити будь-яким чином, в тому числі, але не обмежуючись наведеним, перорально, парентерально, під'язиково, трансдермально, ректально, через слизову оболонку, місцево, за допомогою інгаляції, трансбуккально або їх комбінаціями. Парентеральне введення включає, але не обмежується наведеним, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочерепне, внутрішньошкірне, підшкірне, внутрішньочеревинне, підшкірне, внутрішньом'язове, інтратекальне і внутрішньосуглобове. Бензамідну або нікотинамідну сполуку також можна вводити в формі імплантата, який дозволяє повільне вивільнення сполуки, а також повільне контрольоване в.в. вливання.

Доза композиції, яка містить сполуку відповідно до даного винаходу і фармацевтичний агент, як правило, залежить від потреб індивідуума, якому повинна бути введена композиція відповідно до даного винаходу. Ці фактори включають, наприклад, вагу, вік, стать, стан здоров'я та природу і стадію захворювання, для якого потрібний терапевтичний або профілактичний ефект. Композиції можуть бути використані в поєднанні з будь-яким іншим традиційним способом лікування, призначеним для полегшення розладу, для якого призначений хірургічний втручання і променевої терапії. Композиції можуть бути введені один раз або у вигляді серії введення в різні інтервали, визначені за допомогою фахівців в даній галузі техніки, і враховуючи перевагу даного винаходу.

Композиції відповідно до даного винаходу можуть містити більше одного фармацевтичного агента. Наприклад, перша композиція, яка містить сполуку відповідно до даного винаходу і перший фармацевтичний агент, може бути окремо одержана з композиції, яка містить таку ж сполуку відповідно до даного винаходу і другий фармацевтичний агент, і такі препарати можуть бути змішані, щоб забезпечити двосторонній (або більше) підхід до досягнення бажаної профілактики або лікування індивідуума. Крім того, композиції відповідно до даного винаходу можуть бути одержані з використанням змішаних препаратів будь-якої із сполук, описаних в даній заявці.

Отже, передбачається, що бензамідні або нікотинамідні сполуки (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) корисні при лікуванні різних станів і захворювань. Таким чином, даний винахід відноситься до застосування бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) або їх фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції, яка містить будь-яку з них, для виробництва лікарського засобу для лікування таких станів і захворювань.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути терапевтично введені у вигляді чистої хімічної речовини, але переважним є введення бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) у вигляді фармацевтичної композиції або складу. Таким чином, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)), разом з

фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм. Даний винахід також відноситься до способу одержання фармацевтичної композиції, що включає стадію, на якій змішують бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)) з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Відповідно, даний винахід також відноситься до фармацевтичних складів, які містять бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)), або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки або гідрат, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями і, необов'язково, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носії є "прийнятними" в сенсі сумісності з іншими інгредієнтами складу і нешкідливості по відношенню до їх реципієнта.

Приклади фармацевтично прийнятного носія включають фармацевтично прийнятну речовину, композицію або основу, такі як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал, що беруть участь в перенесенні або транспортуванні даної хімічної речовини з одного органу або частини тіла до іншого органу або частини тіла. Деякі приклади речовин, які можуть служити в якості фармацевтично прийнятних носіїв, включають: (1) цукор, такий як лактоза, глюкоза і сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; (4) порошкоподібний трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) ексципієнти, такі як олія какао і воски для супозиторіїв; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) багатоатомні спирти, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) розчини фосфатного буфера; і (21) інші нетоксичні сумісні речовини, використовувані в фармацевтичних складах.

Зволожуючі речовини, емульгатори і змащувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, антиадгезиви, покриваючі агенти, підсолоджувачі, смакові і ароматизуючі речовини, консерванти і антиоксиданти, також можуть бути присутні в композиціях.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: (1) водорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфат натрію і т.п.; (2) розчинні в олії антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол і т.п.; і (3) металохелатуючі агенти, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота і т.п.

В одному варіанті втілення, фармацевтично прийнятний склад є таким, що він забезпечує безперервну доставку бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) суб'єкту протягом, щонайменше, 3 годин, 6 годин, 12 годин, 24 годин, 36 годин, 48 годин, одного тижня, двох тижнів, трьох тижнів або чотирьох тижнів після того, як фармацевтично прийнятний склад вводять суб'єкту.

В певних варіантах втілення, дані фармацевтичні композиції прийнятні для місцевого або перорального введення суб'єкту. В інших варіантах втілення, як детально описано нижче, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути спеціально приготовані для введення в твердій або рідкій формі, включаючи ті, які призначені для наступного: (1) перорального введення, наприклад, рідкі лікарські форми для перорального введення (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки, болюси, порошки, гранули, пасти; (2) парентерального введення, наприклад, шляхом підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції у вигляді, наприклад, стерильного розчину або суспензії; (3) місцевого нанесення, наприклад, у вигляді крему, мазі або спрею, нанесених на шкіру; (4) інтравагінального або ректального введення, наприклад, у вигляді вагінального супозиторія, крему або піни; або (5) аерозолю, наприклад, у вигляді водного аерозолю, ліпосомального препарату або твердих частинок.

Композиції можуть бути зручно представлені в одиничній дозованій лікарській формі і можуть бути одержані будь-яким способом, добре відомим в галузі фармації. Кількість активного інгредієнта, яка може бути об'єднана з матеріалом-носієм, для одержання разової дозованої лікарської форми, буде змінюватися в залежності від хазяїна, який підлягає лікуванню, конкретного способу введення. Кількість активного інгредієнта, яка може бути об'єднана з матеріалом-носієм, для одержання разової дозованої лікарської форми, як правило,

буде тією кількістю бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), яка забезпечує терапевтичний ефект. Як правило, виходячи зі ста відсотків, ця кількість буде знаходитись в діапазоні від приблизно 1 відсотка до приблизно дев'яносто дев'яти відсотків активного інгредієнта, переважно від приблизно 5 відсотків до приблизно 70 відсотків, більш переважно від приблизно 10 відсотків до приблизно 30 відсотків.

Способи одержання таких композицій, включають стадію перемішування бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) з носієм і, необов'язково, одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Загалом, склади одержують шляхом рівномірного і ретельного перемішування бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або з обома, і потім, при необхідності, надання форми продукту.

Композиції відповідно до даного винаходу, прийнятні для перорального введення, можуть бути в формі капсул, крохмальних капсул, пігулок, таблеток, пастилок (з використанням ароматизованої основи, зазвичай сахарози і аравійської камеді або трагаканту), порошоків, гранул або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії типу олія-в-воді або вода-в-олії, або у вигляді еліксиру чи сиропу, або у вигляді пастилок (з використанням інертної основи, такої як желатин і гліцерин, або сахароза і аравійська камедь) та/або у вигляді ополіскувачів для рота і т.п., кожна з яких містить попередньо визначену кількість бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) в якості активного інгредієнта. Бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) також може бути введена у вигляді болуса, лікарської кашки або пасти.

Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути одержані з використанням зв'язуючої речовини (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), змащувальної речовини, інертного розріджувача, консерванта, розпушувача (наприклад, натрієвої солі гліколята крохмалю або поперечно-зшитой натрій карбоксиметилцелюлози), поверхнево-активної речовини або диспергуючого агента. Формовані таблетки можуть бути виготовлені формуванням в прийнятній машині суміші порошкоподібного активного інгредієнта, змоченого інертним рідким розріджувачем.

Таблетки та інші тверді лікарські форми фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу, такі як драже, капсули, пігулки і гранули, необов'язково можуть бути з надсічкою або можуть бути одержані з покриттями і оболонками, такими як ентросоліюбільні покриття та інші покриття, добре відомі в галузі приготування фармацевтичних композицій. Вони також можуть бути приготовані таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнта з використанням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози в різних пропорціях для забезпечення бажаного профілю вивільнення, інших полімерних матриць, ліпосом та/або мікросфер. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтрацією через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом включення стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, які можна розчинити у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій безпосередньо перед використанням. Ці композиції також можуть необов'язково містити замунюючі агенти і можуть бути композицією, яка вивільняє активний інгредієнт(и) тільки, або переважно, в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, уповільненим способом. Приклади капсулюючих композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини та воски. Активний інгредієнт також може бути у формі мікрокапсул, якщо це необхідно, з одним або декількома з вищеописаних ексципієнтів.

Рідкі лікарські форми для перорального введення бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активного інгредієнта, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, які зазвичай використовуються в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна олія, олія зародків кукурудзи, оливкова, касторова і кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколи і складні ефіри сорбітану і жирних кислот, і їх суміші.

Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть включати допоміжні речовини, такі як зволожуючі агенти, емульгатори і суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники, віддушки та консерванти.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу для ректального або вагінального

введення можуть бути представлені у вигляді супозиторіїв, які можуть бути одержані шляхом змішування бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) з одним або декількома прийнятними, що не викликають подразнення, ексципієнтами або носіями, які містять, наприклад, олію какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, і які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, тому, будуть плавитися в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняти активний агент.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластирі та лікарські форми для інгаляцій. Бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) може бути змішана в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм, і з будь-якими консервантами, буферами або пропеллентами, які можуть знадобитися.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, на додаток до бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), ексципієнти, такі як тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк і оксид цинку, або їх суміші.

Порошки і спреї можуть містити, на додаток до бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і порошок поліаміду, або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропелленти, такі як хлорфторвуглеводні і летючі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

Зазвичай водний аерозоль виготовляється шляхом приготування водного розчину або суспензії агента разом з традиційними фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори змінюються в залежності від вимог конкретних бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), але, як правило, включають неіонні поверхнево-активні речовини (Tweens, Pluronic або поліетиленгліколь), нетоксичні білки, такі як сироватка альбумін, складні ефіри сорбіту, олеїнову кислоту, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукор або цукрові спирти. Аерозолі, як правило, одержують із ізотонічних розчинів.

Трансдермальні пластирі мають додаткову перевагу забезпечення контрольованої доставки бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) в організм. Такі лікарські форми можуть бути одержані шляхом розчинення або диспергування агента в прийнятному середовищі. Підсилювачі абсорбції також можуть бути використані для збільшення руху активного інгредієнта через шкіру. Швидкість такого руху може контролюватися або забезпеченням контролюючої швидкості мембрани, або диспергуванням активного інгредієнта в полімерній матриці або гелі.

Офтальмологічні склади, очні мазі, порошки, розчини і т.п., також розглядаються, як включені в об'єм даного винаходу.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу, прийнятні для парентерального введення, містять бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)) в поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можуть бути розведені з одержанням стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій безпосередньо перед використанням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати, розчинені речовини, які надають складу ізотонічність з кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуючі агенти або загусники.

Приклади прийнятних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, включають воду, етанол, багатоатомні спирти (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т.п.), і їх прийнятні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Необхідна текучість може підтримуватися, наприклад, шляхом використання матеріалів покриттів, таких як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру часток у випадку дисперсій і шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції також можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, зволожуючі агенти, емульгатори і диспергуючі агенти. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечене шляхом включення різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти і т.п. Крім того, бажаним може бути включення в композиції ізотонічних агентів, таких як цукор, хлорид натрію і т.п. Крім того, пролонговане всмоктування ін'єкційної фармацевтичної форми може бути здійснено шляхом включення агентів, які уповільнюють всмоктування, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

У деяких випадках для того, щоб пролонгувати ефект лікарського засобу, бажано уповільнити всмоктування лікарського засобу при підшкірній або внутрішньом'язовій ін'єкції. Це може бути досягнуто за рахунок використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини, що має погану розчинність у воді. Швидкість всмоктування лікарського засобу тоді

залежить від швидкості його розчинення, яка, в свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. В якості альтернативи, уповільнене всмоктування форми лікарського засобу, яка вводиться парентерально, досягається шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в олійній основі.

Ін'єкційні депо-форми одержують шляхом формування мікроінкапсульованих матриць бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) в полімерах, що біорозкладаються, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу і полімеру та природи конкретного використовуваного полімеру, можна контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших полімерів, що біорозкладаються, включають складні полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Ін'єкційні депо-форми також одержують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемulsії, які сумісні з тканинами організму.

Коли бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)) вводять в якості лікарських засобів, індивідуумам (наприклад, людям і нелюдиноподібним (наприклад, тваринам)), то вона може бути доставлена сама по собі або у вигляді фармацевтичної композиції, яка містить, наприклад, від 0,1 до 99,5% (більш переважно, від 0,5 до 90%) активного інгредієнта в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Незалежно від обраного шляху введення, сполука, що має структуру (I) - (XII), яка може бути використана в прийнятній гідратованій формі, та/або фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу, готують у вигляді фармацевтично прийнятних лікарських форм за допомогою традиційних способів, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

В певних варіантах втілення, способи відповідно до даного винаходу включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)) в поєднанні з іншим фармацевтично активним інгредієнтом. Приклади фармацевтично активних інгредієнтів, відомих для лікування клітинних проліферативних порушень, включають, наприклад, протираковий агент, антипроліферативний агент, хімотерапевтичний агент. Інші фармацевтично активні інгредієнти, які можуть бути використані, можна знайти в Harrison's Principles of Internal Medicine, Thirteenth Edition, Eds. T.R. Harrison et al. McGraw-Hill N.Y., NY; і the Physicians Desk Reference 50th Edition 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co., повний зміст яких включено в дану заявку шляхом посилання. Бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) і фармацевтично активний інгредієнт можуть бути введені суб'єкту в одній фармацевтичній композиції або в різних фармацевтичних композиціях (в той же час або в різний час).

Способи, описані в даній заявці, включають ті, в яких суб'єкт ідентифікований, як такий, що потребує конкретного зазначеного лікування. Ідентифікація суб'єкта, що потребує такого лікування, може бути проведена суб'єктом або медичним працівником і може бути суб'єктивною (наприклад, думка) або об'єктивною (наприклад, вимірюваною за допомогою тесту або діагностичного методу). В інших способах, суб'єкт попередньо відібраний або ідентифікований, як такий, що потребує такого лікування, шляхом оцінки відповідного маркера або індикатора придатності для такого лікування. Ідентифікація тих пацієнтів, які потребують профілактичного лікування клітинних проліферативних порушень, знаходиться в межах здібності і знання фахівця в даній галузі техніки. Деякі з методів ідентифікації пацієнтів, які схильні до ризику розвитку клітинних проліферативних порушень, які можна лікувати способом відповідно до даного винаходу, оцінюються на підставі медичних навичок, наприклад, сімейної історії, і наявності факторів ризику, пов'язаних з розвитком цього хворобливого стану у суб'єкта-пацієнта. Лікар, фахівець в даній галузі техніки, може легко ідентифікувати таких пацієнтів-кандидатів шляхом використання, наприклад, клінічних тестів, медичного огляду та медичної/сімейної історії. Суб'єкт може мати клітинне проліферативне порушення, може бути схильний до ризику розвитку клітинного проліферативного порушення, або може потребувати профілактичного лікування перед передбачуваним або непередбаченим впливом умови, здатної підвищити схильність до клітинного проліферативного порушення, наприклад, впливом канцерогенів або іонізуючої радіації.

В одному аспекті, даний винахід забезпечує набір для лікування клітинного проліферативного порушення у суб'єкта і включає бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)), її фармацевтично прийнятні складні ефіри, солі та проліки, і інструкції по застосуванню. В інших аспектах, даний винахід відноситься до

наборів для інгібування клітинної проліферації, оцінки ефективності анти-клітинного проліферативного лікування у суб'єкта, спостереження стану суб'єкта, що підлягає лікуванню інгібітором клітинної проліферації, вибору суб'єкта з клітинним проліферативним порушенням для лікування інгібітором клітинної проліферації та/або лікування пацієнта, який страждає від  
 5 або схильного до раку. В певних варіантах втілення, даний винахід забезпечує: набір для лікування клітинного проліферативного порушення у суб'єкта, при цьому набір включає бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)).

Для застосування у ветеринарії, бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)), або її фармацевтично прийнятну сіль або проліки, вводять у вигляді  
 10 відповідного прийнятного складу відповідно до звичайної ветеринарної практики. Ветеринар може легко визначити схему дозування і шлях введення, який є найбільш прийнятним для конкретної тварини. Тварини, які піддаються лікуванню за допомогою сполук і способів відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються наведеним, домашніх вихованців, сільськогосподарських тварин, циркових тварин і види, що мешкають в зоопарку.

15 При введенні в поєднанні з іншими терапевтичними засобами, бензамідну або нікотинамідну сполуку відповідно до даного винаходу можна вводити у відносно низьких дозах. Крім того, використання націлених агентів може відносно знизити необхідне дозування. Деякі сполуки можуть бути введені у відносно високих дозах, через фактори, включаючи, але не обмежуючись наведеним, низьку токсичність і високе виведення.

20 Для використання людиною, бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)) можна вводити окремо, але, як правило, її вводять в суміші з фармацевтичним носієм, вибраним з урахуванням передбачуваного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики. Фармацевтичні композиції, призначені для застосування відповідно до даного винаходу, можуть бути приготовані звичайним способом з використанням  
 25 одного або декількох фізіологічно прийнятних носіїв, включаючи ексципієнти та допоміжні речовини, які полегшують обробку бензамідної або нікотинамідної сполуки (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), у вигляді фармацевтичних препаратів.

Бензамідні або нікотинамідні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути введені одночасно або метрономічно з іншими протипухлинними терапіями, такими як хіміотерапія  
 30 та/або променева терапія. Термін "одночасне" або "одночасно" означає, що інший вид протипухлинної терапії і бензамідну або нікотинамідну сполуку вводять в межах 6 годин, 3 годин або менше, один від одного. Термін "метрономічно" означає введення інших протипухлинних терапій в моменти часу, відмінні від протипухлинних терапій і при певній частоті відносно повторного введення та/або схеми протипухлинної терапії.

35 Бензамідні або нікотинамідні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані для лікування різних захворювань і станів. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані в поєднанні з променевою терапією та/або хіміотерапевтичних агентом для лікування раку. Наприклад, бензамідні або нікотинамідні сполуки можуть бути використані для покращення лікування пухлин, які зазвичай лікують  
 40 антиметаболітом, наприклад, метотрексатом або 5-фторурацилом (5-FU).

Застосування бензамідних або нікотинамідних сполук відповідно до даного винаходу може призвести до часткової або повної регресії ракових клітин, тобто до часткового або повного зникнення таких клітин з клітинної популяції. Наприклад, спосіб відповідно до даного винаходу  
 45 може бути використаний для уповільнення швидкості росту пухлини, зменшення розміру або кількості пухлин, або для індукції часткової або повної регресії пухлини.

В одному варіанті втілення, види раку, які лікують за допомогою бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуки, яка має структуру (I) - (XII)), є гемопоетичними пухлинами лімфоїдного походження, включаючи лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, 8-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна,  
 50 неходжкінську лімфому, лімфому ворсистих клітин, гістіоцитарну лімфому і лімфому Беркитта, гемопоетичними пухлинами мієлоїдного походження, включаючи гострий і хронічний мієлоцитарний лейкози, мієлодиспластичний синдром, мієлоїдний лейкоз і промієлоцитарний лейкоз.

Бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII))  
 55 може бути використана для лікування захворювання або стану in vivo шляхом введення індивідууму, який цього потребує. Захворюванням або станом може бути рак. Можна лікувати різні види раку, включаючи, але не обмежуючись наведеним: карциноми, в тому числі сечового міхура (в тому числі прискорений і метастатичний рак сечового міхура), молочної залози, товстої кишки (в тому числі рак товстої і прямої кишки), нирок, печінки, легенів (в тому числі дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легенів і аденокарциному легенів), яєчників,  
 60

передміхурової залози, яєчок, сечостатевого тракту, лімфатичної системи, прямої кишки, гортані, підшлункової залози (в тому числі карциному екзокринної і підшлункової залози), стравоходу, шлунка, жовчного міхура, шийки матки, щитовидної залози, нирок і шкіри (в тому числі плоскоклітинну карциному); пухлини центральної і периферичної нервової системи,

5 включаючи астроцитому, нейробластому, гліому і невриному; пухлини мезенхімального походження, включаючи фібросаркому, рабдоміосаркому і остеосаркому; і інші пухлини, включаючи меланому, пігментну ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолікулярний рак щитовидної залози, тератокарциному, нирково-клітинну карциному (RCC), рак підшлункової залози, мієлому, мієлоїдний і лімфобластний лейкоз, нейробластому і гліобластому.

10 Один із способів відповідно до даного винаходу включає введення терапевтично ефективної кількості бензамідної або нікотинамідної сполуки відповідно до даного винаходу в поєднанні з хіміотерапевтичним агентом, який може викликати розрив одно- або дволанцюгової ДНК, або який може блокувати реплікацію ДНК або клітинну проліферацію. Альтернативно, спосіб відповідно до даного винаходу включає введення терапевтично ефективної кількості,

15 щонайменше, однієї бензамідної або нікотинамідної сполуки відповідно до даного винаходу в поєднанні з терапіями, які включають застосування антитіла, наприклад, герцептину, яке володіє активністю в інгібуванні проліферації ракових клітин. Відповідно, види раку, наприклад, рак товстої і прямої кишки, рак голови та шиї, рак підшлункової залози, рак молочної залози, рак шлунка, рак сечового міхура, рак вульви, лейкози, лімфоми, меланоми, нирково-клітинні карциноми, рак яєчників, пухлини головного мозку, остеосаркоми і рак легенів, сприйнятливий до покращеного лікування шляхом введення бензамідної або нікотинамідної сполуки відповідно до даного винаходу в поєднанні з хіміотерапевтичним агентом або антитілом.

Не бажаючи бути зв'язаними будь-якою конкретною теорією, вважають, що сполуки відповідно до даного винаходу інгібують NAMPT (нікотинамідфосфорибозилтрансферазу).

25 Вважають, що, виходячи з такого інгібування, сполуки відповідно до даного винаходу мають ефективність проти захворювань, пов'язаних з цією мішенню, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), старіння, атеросклероз, рак, цукровий діабет, ревматоїдний артрит і сепсис.

Види раку, які можна лікувати відповідно до даного винаходу, також включають солідні

30 пухлини, тобто карциноми і саркоми. Карциноми включають злоякісні новоутворення, що виникли з епітеліальних клітин, які інфільтрують (тобто проростають) навколишні тканини і призводять до метастазів. Аденокарциноми є карциномами, що виникли із залозистої тканини або з тканин, які утворюють розпізнавані залозисті структури. Інша широка категорія раку включає саркоми, які є пухлинами, клітини яких вбудовані в фібрилярну або гомогенну речовину, подібну до ембріональної з'єднувальної тканини. Даний винахід також забезпечує лікування видів раку мієлоїдної або лімфоїдної систем, включаючи лейкози, лімфоми та інші види раку, які, як правило, не присутні в якості пухлинної маси, а поширюються в судинній або лімфоретикулярній системах.

Додаткові форми раку, які можна лікувати бензамідними або нікотинамідними сполуками

40 відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, дорослу та дитячу онкологію, ріст солідних пухлин/злоякісних новоутворень, міксоїдну і круглоклітинну карциному, місцево-поширені пухлини, метастатичний рак, саркоми м'яких тканин людини, включаючи саркому Юінга, ракові метастази, включаючи лімфатичні метастази, плоскоклітинну карциному, особливо голови і шиї, плоскоклітинну карциному стравоходу, рак ротової порожнини, злоякісні новоутворення клітин крові, включаючи множинну мієлому, лейкози, включаючи гострий лімфоцитарний лейкоз, гострий нелімфоцитарний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз і лейкоз ворсистих клітин, лімфоми порожнин тіла (лімфоми, що знаходяться в порожнинах тіла), Т-клітинний лімфоїдний рак легенів (включаючи дрібноклітинну карциному, Т-клітинну лімфому шкіри, лімфому Ходжкіна, неходжкінську

45 лімфому, рак кори надниркових залоз, АКТГ-продукуючі пухлини, недрібноклітинний рак, рак молочної залози, включаючи дрібноклітинну карциному і дуктальну карциному), рак шлунково-кишкового тракту (включаючи рак шлунка, рак товстої кишки, рак товстої і прямої кишки і поліпи, пов'язані з колоректальною неоплазією), рак підшлункової залози, рак печінки, рак сечостатевої системи (включаючи рак сечового міхура, такий як первинні поверхневі пухлини сечового міхура, інвазивна перехідно-клітинна карцинома сечового міхура і рак сечового міхура з проростанням в м'язовий шар), рак передміхурової залози, злоякісні новоутворення жіночих статевих шляхів (включаючи карциному яєчників, первинні перитонеальні епітеліальні новоутворення, карциному шийки матки, рак ендометрія матки, вагінальний рак, рак вульви, рак матки і солідні пухлини в фолікулі яєчника), злоякісні новоутворення чоловічих статевих шляхів

50 (включаючи рак яєчок і рак статевого члена), рак нирки (включаючи нирково-клітинну

55

60



карциному), рак головного мозку (включаючи вроджені пухлини головного мозку, нейробластоми, астроцитарні пухлини головного мозку, гліоми і вторгнення метастатичних пухлинних клітин в центральну нервову систему), рак кісток (включаючи остеоми і остеосаркоми), рак шкіри (включаючи злоякісну меланому, прогресування пухлини кератиноцитів шкіри людини і плоскоклітинний рак), рак щитовидної залози, ретинобластоми, нейробластоми, перитонеальний випіт, злоякісний плевральний випіт, мезотеліому, пухлини Вільмса, рак жовчного міхура, трофобластичні новоутворення, гемангіоперицитому і саркому Капоші. Відповідно, очікується, що введення бензамідної або нікотинамідної сполуки відповідно до даного винаходу покращить схеми лікування.

В одному аспекті, бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) проявляє протиракову активність. У різних варіантах втілення, сполуки відповідно до даного винаходу є тими, які показують значення IC50 в експериментах цитотоксичності по відношенню до клітинних ліній MV4-11 і U937 > 20 мкМ, 10-20 мкм, 5-10 мкм, 1-5 мкм або < 1 мкМ.

Як зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, додаткові активні або допоміжні засоби можуть бути використані в способах, описаних в даній заявці. Посилання в даній заявці на лікування поширюється також і на профілактику, а також на лікування встановлених захворювань або симптомів.

Сполука відповідно до даного винаходу може бути застосована до клітинних популяцій *ex vivo*. Наприклад, бензамідні або нікотинамідні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані *ex vivo* для визначення оптимального графіка та/або дозування введення бензамідної або нікотинамідної сполуки відповідно до даного винаходу для даного показання, типу клітин, пацієнта і інших параметрів. Інформація, одержана від такого використання, може бути застосована для експериментальних цілей або в клініці для визначення протоколу для лікування *in vivo*. Інші *ex vivo* використання, для яких прийнятний даний винахід, є очевидними для фахівців в даній галузі техніки.

Бензамідну або нікотинамідну сполуку відповідно до винаходу також можна вводити в поєднанні з опроміненням. Захворювання, які піддаються лікуванню за допомогою електромагнітного випромінювання, включають пухлинні захворювання, доброякісні та злоякісні пухлини і ракові клітини.

Лікування електромагнітним випромінюванням інших захворювань, не перерахованих в даній заявці, також передбачено даним винаходом. У переважних варіантах втілення даного винаходу використовують електромагнітне випромінювання: гамма-випромінювання (від 10-20 до 10-13 м), рентгенівське випромінювання (від 10-12 до 10-9 м), ультрафіолетове світло (від 10 нм до 400 нм), видиме світло (від 400 нм до 700 нм), інфрачервоне випромінювання (від 700 нм до 1 мм) і мікрохвильове випромінювання (від 1 мм до 30 нм).

У багатьох протоколах лікування раку, запропонованих в даний час, використовуються радіосенсибілізатори, активовані електромагнітним випромінюванням, наприклад, рентгенівським випромінюванням. Приклади активованих рентгенівським випромінюванням радіосенсибілізаторів включають, але не обмежуються наведеним, наступні: метронідазол, місонідазол, десметилмісонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, мітоміцин С, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, нікотинамід, 5-бромдеоксіуридин (BUdR), 5-йоддеоксіуридин (IUdR), бромдеоксцитидин, фтордеоксіуридин (FUdR), гідроксимочевина, цисплатин і їх терапевтично ефективні аналоги і похідні.

У фотодинамічній терапії (ФДТ) раку використовується видиме світло в якості радіаційного активатора сенсибілізатора. Приклади фотодинамічних радіосенсибілізаторів включають, але не обмежуються наведеним, наступні: похідні гематопорфірину, PHOTOFRIN<sup>®</sup>, похідні бензопорфірину, NPe6, етіопорфірин олова (SnET2), феоборбід-а, бактеріохлорофіл-а, нафталоціаніни, фталоціаніни, фталоціанін цинку і їх терапевтично ефективні аналоги і похідні.

Радіосенсибілізатори можуть бути введені в поєднанні з терапевтично ефективною кількістю однієї або більше сполук додатково до бензамідної або нікотинамідної сполуки відповідно до даного винаходу, такі сполуки, включають, але не обмежуються наведеним, сполуки, що сприяють включенню радіосенсибілізаторів в клітини-мішені, сполуки, що регулюють приток терапевтичних засобів, поживних речовин та/або кисню в клітини-мішені, хіміотерапевтичні агенти, що діють на пухлину в присутності або за відсутності додаткового випромінювання, або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку або іншого захворювання. Приклади додаткових терапевтичних засобів, які можуть бути використані в поєднанні з радіосенсибілізаторами включають, але не обмежуються наведеним, 5-фторурацил (5-FU), лейковорін, кисень, карбоген, переливання еритроцитів, перфторвуглеводи (наприклад,

FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, блокатори кальцієвих каналів, пентоксифілін, сполуки, що перешкоджають ангіогенезу, гідралазин і L-BSO.

Хіміотерапевтичний агент може бути будь-яким лікарським агентом або сполукою, яка індукує апоптоз. Лікарський агент або сполука може бути, наприклад, малою органічною молекулою, пептидом, поліпептидом, нуклеїновою кислотою або антитілом. Хіміотерапевтичні агенти, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються наведеним, алкілюючі агенти, антиметаболіти, гормони і їх антагоністи, природні продукти та їх похідні, радіоізотопи, антитіла, а також природні продукти і їх комбінації. Наприклад, бензамідна або нікотинамідна сполука відповідно до даного винаходу може бути введена з антибіотиками, такими як доксорубіцин і інші аналоги антрациклінів, азотистими іпритами, такими як циклофосфамід, аналогами піримідина, такими як 5-фторурацил, цисплатином, гідроксимочевиною, таксоллом і його природними і синтетичними похідними і т.п. В якості іншого прикладу, у випадку змішаних пухлин, таких як аденокарцинома молочної залози, де пухлини включають гонадотропін-залежні і гонадотропін-незалежні клітини, сполука може бути введена в поєднанні з лейпролідом або гозереліном (синтетичними пептидними аналогами LH-RH). Інші протипухлинні протоколи включають використання сполуки-інгібітора з іншим методом лікуванням, наприклад, хірургічним втручанням або променевою терапією, також названими в даній заявці "допоміжними протипухлинними методами лікування". Додаткові хіміотерапевтичні агенти, корисні в даному винаході, включають гормони і їх антагоністи, радіоізотопи, антитіла, природні продукти та їх комбінації.

Бензамідна або нікотинамідна сполука (наприклад, сполука, яка має структуру (I) - (XII)) відповідно до даного винаходу може бути забезпечена в фармацевтичних композиціях. В одному варіанті втілення, фармацевтична композиція містить одну або декілька бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)) відповідно до даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій. В одному варіанті втілення, набори відповідно до даного винаходу можуть містити одну або більше бензамідних або нікотинамідних сполук (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)) самі по собі, як фармацевтичні препарати, або окремі фармацевтичні препарати з кожним фармацевтичним препаратом, що містить окрему бензамідну або нікотинамідну сполуку (наприклад, сполуку, яка має структуру (I) - (XII)).

Наступні конкретні приклади слід розглядати тільки як ілюстративні, і не обмежуючі даний винахід будь-яким чином.

#### ПРИКЛАД 1

Даний приклад забезпечує методики синтезу бензамідів і нікотинамідів відповідно до даного винаходу.

Методика синтезу сполуки 24. Суспензію сполуки 14 (33,6 г, 156 ммоль, 1,0 екв.) і гідразин гідрат (12 мл, 386 ммоль, 2,5 екв.) в етанолі (280 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Утворений осад відфільтровували і висушували. Одержаний продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 2:1), одержуючи сполуку 24 (10,86 г, 33%) у вигляді твердої речовини жовто-оранжевого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 211,70 ([M+H]<sup>+</sup>, 90%), 253,13 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 100%).

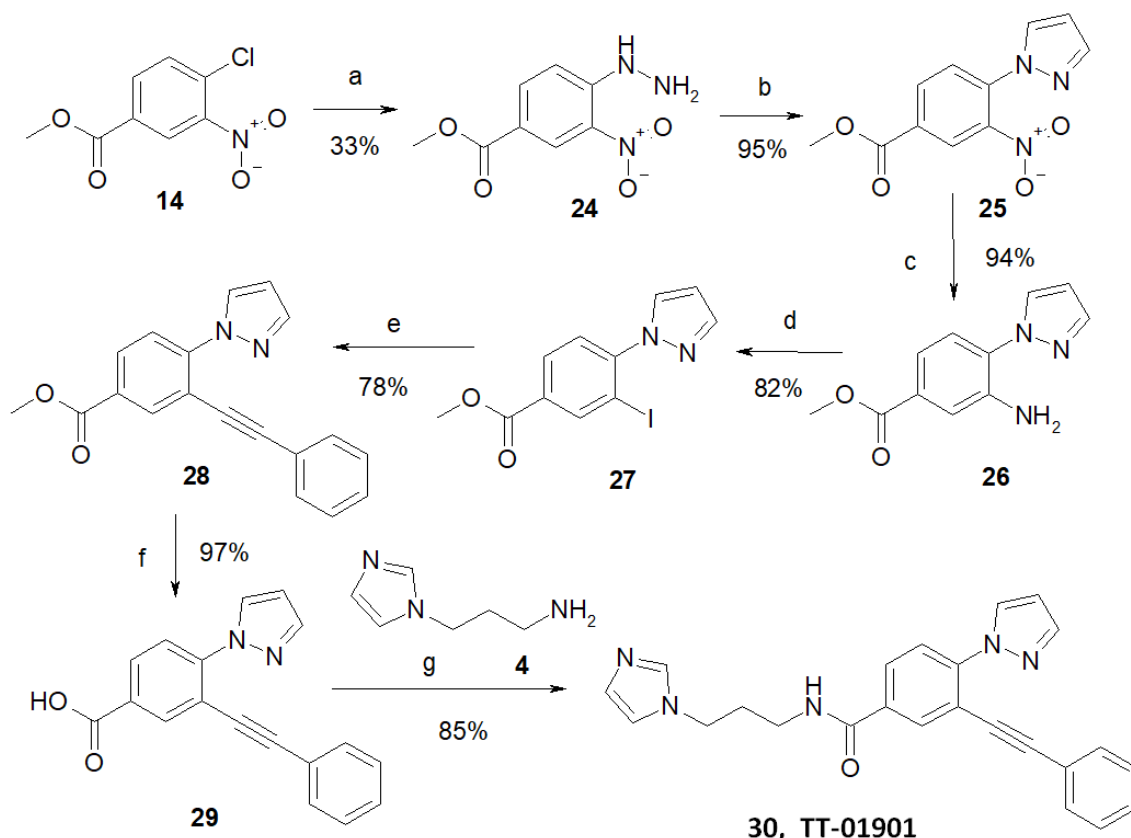


Схема 1. (a)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, КТ, 20 год; (b) HCl вод. конц.,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$ , EtOH, кипіння зі зворотним холодильником, 2,5 год; (c)  $\text{H}_2$ , Ra-Ni, MeOH, КТ, 16 год; (d)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , HCl вод. конц.,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0°C, KI, КТ, 30 хв; (e) фенілацетилен,  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ , трет-Bu<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, DMF, Ar, 80°C, 2 год; (f) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 55°C, 2,5 год; (g) TBTU, DIPEA, DCM, ТГФ, КТ, 2 год

Методика синтезу сполуки 25. Суміш концентрованого водного розчину HCl (0,75 мл, 8,6 ммоль, 0,17 екв.) і води (37 мл) по краплях додавали до суспензії сполуки 24 (10,85 г, 51,38 ммоль, 1,0 екв.) і 1,1,3,3-тетраметоксипропану (12,50 г, 76,12 ммоль, 1,5 екв.) в EtOH (74 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2,5 години. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування і висушували. Одержаний продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 4:1), одержуючи сполуку 25 (12,05 г, 95%) у вигляді кристалів жовтуватого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 248,10 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%), 289,12 ( $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$ , 10%).

Методика синтезу сполуки 26. Суміш сполуки 25 (12,05 г, 48,74 ммоль, 1,0 екв.), каталізатору нікель Ренея (2,4 г, 40,89 ммоль, 0,84 екв.) і метанолу (500 мл) гідрогенізували (2 атм.) при кімнатній температурі протягом 16 годин. Каталізатор видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 4:1), одержуючи сполуку 26 (9,91 г, 94%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 218,10 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%),  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{D}_6$ -DMCO): 3,85 (s, 3H), 5,93 (brs, 2H), 6,54 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Методика синтезу сполуки 27. Розчин нітриту натрію (3,14 г, 45,50 ммоль, 1,0 екв.) у воді (45 мл) повільно додавали до перемішуваної суспензії сполуки 26 (9,75 г, 44,88 ммоль, 1,0 екв.) в суміші концентрованого водного розчину HCl (45 мл) і води (45 мл) при 0°C. До кінця додавання розчину нітриту натрію реакційна суміш ставала прозорою. Після додавання спостерігалось утворення осаду. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин після додавання. Потім до суміші при 0°C додавали розчин йодиду калію (14,82 г, 89,28 ммоль, 2,0 екв.) у воді (45 мл). Утворювалась дуже в'язка суміш червоно-коричневого кольору, яка змінювала колір на темно-коричневий. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, обробляли насиченим водним розчином карбонату калію до досягнення pH>8 і екстрагували DCM. Органічний шар промивали водним розчином  $\text{NaHSO}_3$ , водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за

допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 4:1), одержуючи сполуку 27 (12,04 г, 82%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 329,07 ( $[M+H]^+$ , 100%), 370,09 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 20%).

Методика синтезу сполуки 28. Триетиламін (10 мл), трет-Bu<sub>3</sub>P (668 мг, 3,30 ммоль, 9 мол.%) і PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (773 мг, 1,10 ммоль, 3 мол.%) додавали до розчину сполуки 27 (12,02 г, 36,63 ммоль, 1,0 екв.) в безводному ДМФА (60 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім по краплях додавали фенолацетилен (7,49 г, 73,39 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 75-80°C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через прокладку з целліта, промиваючи етилацетатом. Фільтрат розбавляли водою (250 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/DCM, 4:1), потім промивали холодним діетиловим ефіром і сушили, одержуючи сполуку 28 (8,68 г, 78%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 303,18 ( $[M+H]^+$ , 100%), <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО): 3,95 (s, 3H), 6,64 (t, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Методика синтезу сполуки 29. Розчин NaOH (4,55 г, 113,75 ммоль, 5,0 екв.) у воді (40 мл) додавали до суспензії сполуки 28 (6,90 г, 22,82 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (350 мл). Реакційну суміш перемішували при 50-55°C протягом 2,5 години, охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (200 мл) і підкислювали водним розчином HCl (1M) до досягнення pH 5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, сушили при зниженому тиску з P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, промивали холодним ефіром і сушили, одержуючи сполуку 29 (6,38 г, 97%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 289,12 ( $[M+H]^+$ , 100%), <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО): 3,50 (brs, 1H+H<sub>2</sub>O), 6,58 (t, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

Методика синтезу сполуки 30. Суміш сполуки 29 (4,97 г, 17,24 ммоль, 1,0 екв.), TBTU (7,75 г, 24,15 ммоль, 1,4 екв.), DCM (50 мл) і ТГФ (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Потім додавали 3-імідазол-1-іл-пропіламін (4) (2,38 г, 18,98 ммоль, 1,1 екв.) і DIPEA (6 мл, 34,50 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (еквівалентний об'єм), перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 40:2:1), одержуючи сполуку 30 (5,78 г, 85%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

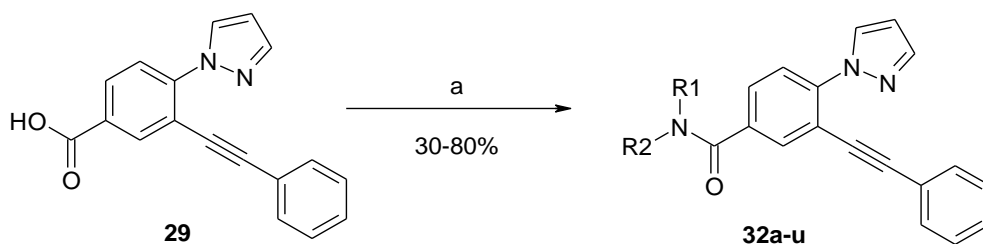
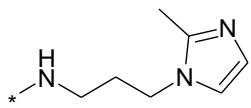
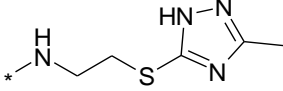
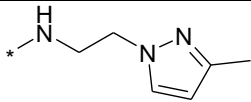
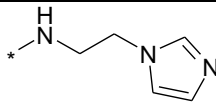
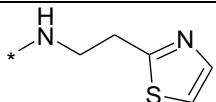
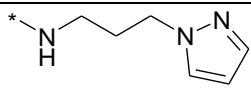
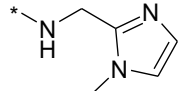
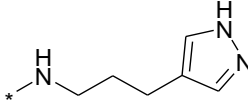
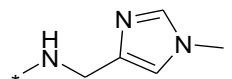
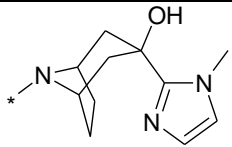
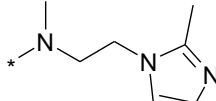
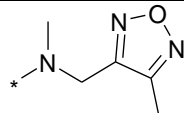
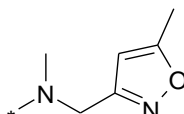
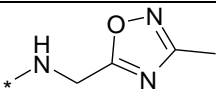


Схема 2. (a) R1R2NH, TBTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, ТГФ, КТ, 4 год

Таблица 1

	-NR1R2	Сполука	Вихід (%)
1		32a	60
2		32b	30

Таблиця 1

	-NR1R2	Сполука	Вихід (%)
3		32c	36
4		32d	63
5		32e	60
6		32f	69
7		32g	31
8		32h	57
9		32i	70
10		32j	37
11		32k	74
12		32l	39
13		32m	65
14		32n	54
15		32o	74
16		32p	65

Таблиця 1

	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Сполука	Вихід (%)
17		32q	37
18		32r	68
19		32s	75
20		32t	57
21		32u	80

Загальна методика синтезу сполук 32а-у. Суспензію сполуки 29 (140 мг, 0,48 ммоль, 1,0 екв.), TBTU (263 мг, 0,82 ммоль, 1,7 екв.) і ТГФ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали відповідний амін (R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH) (0,58 ммоль, 1,2 екв.), триетиламін (0,2 мл, 1,44 ммоль, 3,0 екв.) і DCM (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (еквівалентний об'єм), перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і екстрагували DCM. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи цільові сполуки (32а-у).

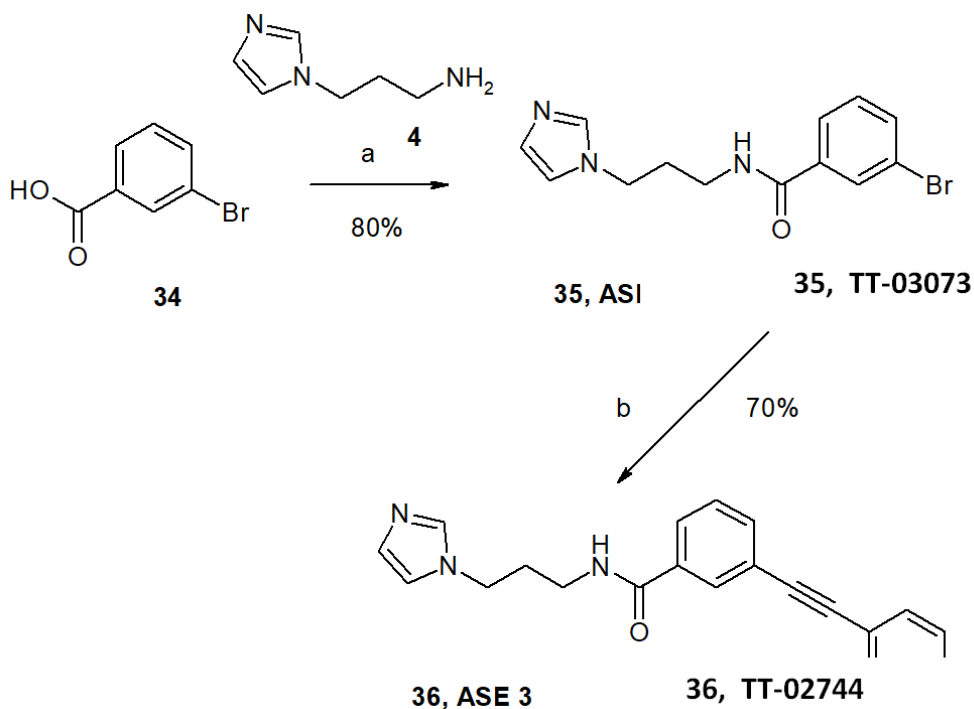


Схема 3. (а) TBTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, КТ, 50 год; (б) фенілацетилен, PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, трет-Bu<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, Ar, 80°C, 2 год

Методика синтезу сполуки 35. Суміш 3-бром-бензойної кислоти (34) (700 мг, 3,48 ммоль, 1,0 екв.), TBUTU (1,680 г, 5,22 ммоль, 1,5 екв.), 3-імідазол-1-іл-пропіламіну (4) (500 мг, 3,99 ммоль, 1,1 екв.), триетиламіну (0,7 мл, 5,00 ммоль, 1,4 екв.) і DCM (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 50 годин, розбавляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) і екстрагували DCM. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH), промивали діетиловим ефіром і сушили, одержуючи сполуку 35 (855 мг, 80%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Методика синтезу сполуки 36. Суміш сполуки 35 (308 мг, 1,00 ммоль, 1,0 екв.),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (30 мг, 0,04 ммоль, 4 мол.%), трет- $\text{Bu}_3\text{P}$  (30 мг, 0,15 ммоль, 15 мол.%), триетиламіну (3 мл) і ДМФА (3 мл) перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім по краплях додавали фенілацетилен (200 мг, 2,00 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 75-80°C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ , 10:2:1), одержуючи сполуку 36 (230 мг, 70%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Експериментальна частина: Загальні експериментальні способи. PX/MC. Аналіз PX/MC проводили на Surveyor MSQ (Thermo Fisher Scientific) з іонізацією APCI. 1. Тип колонки BEPX: Phenomenex Onyx Monolithic C18; 25×4,6 мм; Частина №: CHO-7645. 2. Розчинник для розчинення зразків: 50% ДМСО, 50% ацетонітрил. 3. Швидкість потоку: 1,5 мл/хв; температура колонки 25°C. 4. Рухомі фази: A = 0,1% розчин мурашиної кислоти у воді, B = 0,1% розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі. 5. Градієнт:

час, хв	A%	B%
0,0	100	0
0,1	100	0
2,1	5	95
2,5	5	95
2,6	100	0
4,0	100	0

6. Детектування: діодна матриця (PDA), 200-800 нм; детектор з фотодіодною матрицею. Детектування проводили в усій ультрафіолетовій і видимій області спектра від 200 до 800 нм. APCI (+ або/та - іони) - хімічна іонізація при атмосферному тиску ELSD (PL-ELS 2100). 7. Загальний час хроматографування: 4,5 хв. 8. Об'єм введеної проби: 2 мкл.

ЯМР: Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР знімали на спектрометрі MERCURY plus 400 МГц (Varian). Значення хімічних зсувів наведені в м.ч. відносно тетраметилсилану (TMS), з протонним резонансом залишкового розчинника в якості внутрішнього стандарту.

БЕРХ: Аналіз БЕРХ проводили на приладі Agilent 1100. 1. Тип колонки BEPX: Onyx Monolithic C18, 100×4,6 мм. 2. Швидкість потоку: 1 мл/хв; температура колонки - температура навколишнього середовища. 3. Рухомі фази: A = 0,1% TFA у воді, B = 0,1% TFA в ацетонітрилі.

Перелік скорочень: Ac - ацетил, MeCO, APCI - хімічна іонізація при атмосферному тиску, водн. - водний, Ar - арил або аргон, атм. - атмосфера(и), brs - уширений синглет, Bu - бутіл, конц. - концентрований, d - дублет, DABCO - 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, DCM - дихлорметан, dd - дублет дублетів, DIPEA - діізопропілетиламін, ДМФА - диметилформамід, ДМСО - диметилсульфоксид, dppf - 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, ELSD - випарний нефелометричний детектор, Et - етил, екв. - еквівалент, год - година(и), BEPX - високоефективна рідинна хроматографія, i- - ізо-, i-Pr - і-пропіл, m - мультиплет, Me - метил, MeCN - ацетонітрил, МГц - мегагерц, n- - нормальний-, n-Bu - н-бутил, хв - хвилина(и), МС - мас-спектроскопія, MWI - мікрохвильове опромінення, NBS - N- бромсукцинімід, ЯМР - Ядерний магнітний резонанс, PDA - фотодіодна матриця, Ph - феніл, Pr - пропіл, q - квартет, Ra-Ni - нікель Ренея, КТ - кімнатна температура, s - синглет, t - триплет, t- - трет-, TBUTU - N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотріазол-1-іл)уронію тетрафторборат, трет-Bu - трет-бутил, ТГФ - тетрагідрофуран, TMS (tms) - триметилсиліл, UV - ультрафіолет.

#### ПРИКЛАД 2

Даний приклад забезпечує методики синтезу бензамідів і нікотинамідів відповідно до даного винаходу.

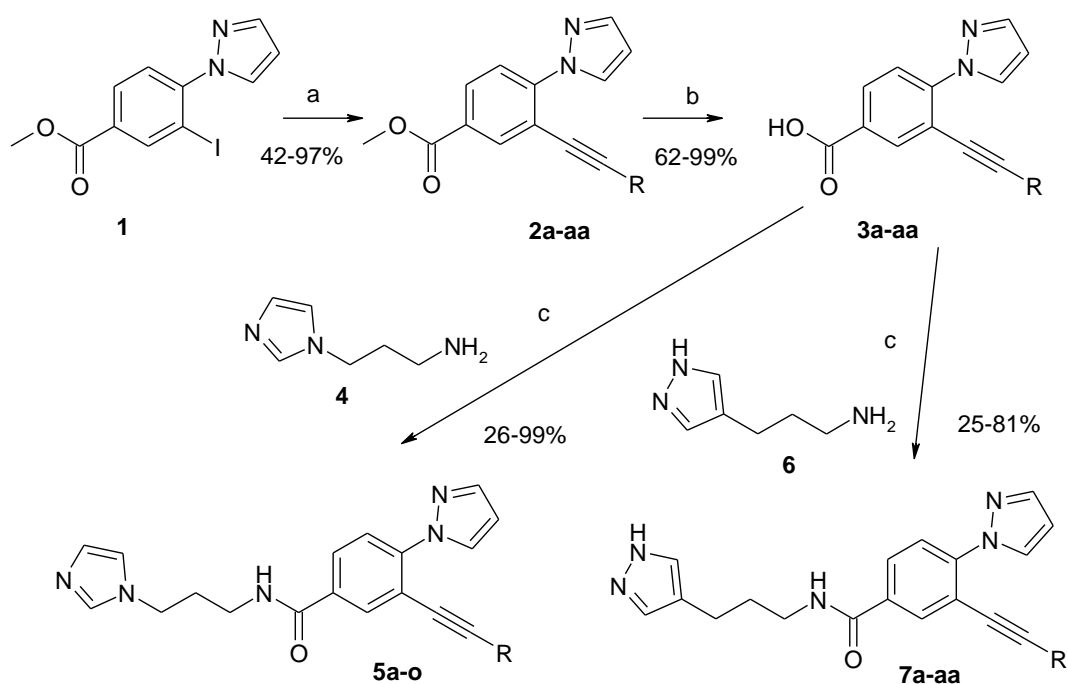


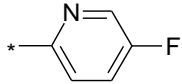
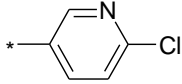
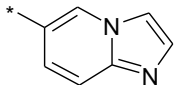
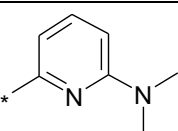
Схема 4. (a) ацетилен;  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{Ar}$ , кипіння зі зворотним холодильником, 4-8 год; (b)  $\text{NaOH}$ , ТГФ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 1-2 год; (c) ТВТУ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, КТ, 8-12 год

Таблиця 2

	-R	Кінцева сполука	Вихід (%)	Кінцева сполука	Вихід (%)
1	3-Py-	2a	96	3a	87
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2b	51	3b	88
3	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2c	70	3c	94
4	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2d	81	3d	75
5	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2e	76	3e	95
6	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2f	84	3f	96
7	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2g	84	3g	62
8	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2h	56	3h	96
9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2i	79	3i	93
10	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2j	73	3j	96
11	4-Py-	2k	97	3k	83
12	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2l	42	3l	82
13	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2m	75	3m	94
14	3-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2n	44	3n	97
15	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2o	86	3o	89
16	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2p	59	3p	85
17	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2q	49	3q	67
18	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2r	68	3r	82
19	-CMe <sub>2</sub> OH	2s	91	3s	73
20		2t	97	3t	98
21		2u	38	3u	52
22	2-Py-	2v	64	3v	81



Таблиця 2

	-R	Кінцева сполука	Вихід (%)	Кінцева сполука	Вихід (%)
23		2w	62	3w	99
24		2x	52	3x	99
25		2y	73	3y	71
26		2z	35	3z	99
27	3-MeNHCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2aa	61	3aa	99

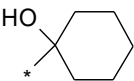
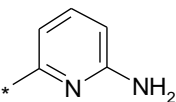
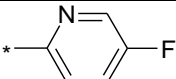
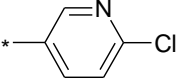
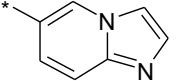
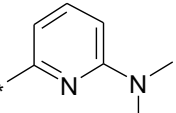
Таблиця 3

	-R	Вихідна сполука	Кінцева сполука	Вихід (%)
1	3-Py-	3a	5a	62
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3b	5b	65
3	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3c	5c	69
4	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3d	5d	99
5	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3e	5e	26
6	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3f	5f	42
7	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3g	5g	88
8	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3h	5h	53
9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3i	5i	69
10	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3j	5j	66
11	4-Py-	3k	5k	61
12	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3m	5l	61
13	3-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3n	5m	42
14	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3p	5n	81
15	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3r	5o	62

Таблиця 4

	-R	Вихідна сполука	Кінцева сполука	Вихід (%)
1	3-Py-	3a	7a	59
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3b	7b	62
3	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3c	7c	75
4	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3d	7d	70
5	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3e	7e	62
6	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3f	7f	58
7	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3g	7g	56
8	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3h	7h	25
9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3i	7i	81
10	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3j	7j	66
11	4-Py-	3k	7k	46
12	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3l	7l	54
13	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3m	7m	68
14	3-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3n	7n	47
15	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3o	7o	63
16	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3p	7p	62

Таблиця 4

	-R	Вихідна сполука	Кінцева сполука	Вихід (%)
17	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3q	7q	73
18	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3r	7r	54
19	-CMe <sub>2</sub> OH	3s	7s	63
20		3t	7t	53
21		3u	7u	46
22	2-Py-	3v	7v	26
23		3w	7w	56
24		3x	7x	62
25		3y	7y	69
26		3z	7z	70
27	3-MeNHCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3aa	7aa	49

Загальна методика синтезу сполук 2a-aa: До розчину сполуки 1 (656 мг, 2,00 ммоль, 1,0 екв.) в MeCN (10 мл) додавали триетиламін (0,56 мл, 4,00 ммоль, 2,0 екв.), потім в атмосфері аргону PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (70 мг, 0,10 ммоль, 5 мол.%), CuI (19 мг, 0,10 ммоль, 5 мол.%) і відповідний ацетилен (3,00 ммоль, 1,5 екв.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4-8 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, DCM/етилацетат або гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (2a-aa).

Сполука 2a: вихід 580 мг, 96% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 304,20 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2b: вихід 320 мг, 51% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 317,22 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2c: вихід 450 мг, 70% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 321,23 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2d: вихід 600 мг, 81% у вигляді олії коричневого кольору. Сполука 2e: вихід 514 мг, 76% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 2f: вихід 565 мг, 84% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 2g: вихід 625 мг, 84% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 2h: вихід 270 мг, 56% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 321,20 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2i: вихід 530 мг, 79% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 337,22, 338,44 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2j: вихід 465 мг, 73% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 2k: вихід 586 мг, 97% у вигляді твердої речовини світло-бежевого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 304,20 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2l: вихід 140 мг, 42% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 330,10 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2m: вихід 500 мг, 75% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 333,20 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2n: вихід 280 мг, 44% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 2o: вихід 540 мг, 86% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 2p: вихід 370 мг, 59% у вигляді безбарвної олії. Сполука 2q: вихід 164 мг, 49% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 333,06 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2r: вихід 500 мг, 68% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 2s: вихід 515 мг, 91% у вигляді олії жовтого кольору. Сполука 2t: вихід 630 мг, 97% у вигляді олії жовтого кольору. Сполука 2u: вихід 240 мг, 38% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 318,77 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 2v: вихід 195 мг, 64% у вигляді твердої

речовини сірого кольору. Сполука 2w: вихід 200 мг, 62% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 2x: вихід 175 мг, 52% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 2y: вихід 250 мг, 73% у вигляді твердої речовини коричневого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 343,12 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 2z: вихід 120 мг, 35% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 347,11 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 2аа: вихід 220 мг, 61% у вигляді твердої речовини білого кольору.

Загальна методика синтезу сполук 3а-аа: Відповідний складний ефір (2а-аа) (уся кількість, одержана на попередній стадії) розчиняли в гарячому MeOH або суміші MeOH-ТГФ (2:1, 10-25 мл). Потім додавали розчин NaOH (200 мг, 5,00 ммоль) у воді (10 мл). Одержану суміш перемішували при 50°C протягом 1-2 годин (контроль за допомогою ТСХ), охолоджували до кімнатної температури, підкислювали концентрованим водним розчином HCl (коригуючи pH до значення 4-5). Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною водою і діетиловим ефіром і сушили, одержуючи цільову сполуку (3а-аа). Сполука 3а: вихід 480 мг, 87% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 290,11 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 288,07 ( $[M-H]^-$ , 85%), 334,12 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 100%). Сполука 3b: вихід 270 мг, 88% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 303,17 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 301,11 ( $[M-H]^-$ , 100%), 347,19 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 90%). Сполука 3с: вихід 406 мг, 94% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 306,68 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 305,14 ( $[M-H]^-$ , 100%), 651,22 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 85%). Сполука 3d: вихід 451 мг, 75% у вигляді твердої речовини бежево-зеленого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 357,06 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3е: вихід 470 мг, 95% у вигляді твердої речовини світло-зеленого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 323,09, 325,10 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3f: вихід 520 мг, 96% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 323,09, 325,09 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3g: вихід 373 мг, 62% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 357,07 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3h: вихід 248 мг, 96% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 305,13 ( $[M-H]^-$ , 100%), 351,19 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 90%). Сполука 3i: вихід 470 мг, 93% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 322,64, 323,84 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 321,11, 322,35 ( $[M-H]^-$ , 100%), 367,19 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 50%). Сполука 3j: вихід 426 мг, 96% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 306,68 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 305,11 ( $[M-H]^-$ , 100%), 351,20 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 60%). Сполука 3k: вихід 466 мг, 83% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 290,12 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3l: вихід 110 мг, 82% у вигляді твердої речовини сірого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 319,21 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 317,13 ( $[M-H]^-$ , 100%), 363,23 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 80%). Сполука 3m: вихід 448 мг, 94% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 319,23 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3n: вихід 260 мг, 97% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 305,18 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 303,13 ( $[M-H]^-$ , 45%), 349,17 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 100%). Сполука 3o: вихід 460 мг, 89% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 302,51 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3p: вихід 300 мг, 85% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 302,45 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3q: вихід 105 мг, 67% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 319,07 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3r: вихід 386 мг, 80% у вигляді твердої речовини світло-зеленого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 357,07 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3s: вихід 357 мг, 73% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 270,45 ( $[M+H]^+$ , 100%), 253,10 ( $[M-H_2O+H]^+$ , 65%). Сполука 3t: вихід 590 мг, 98% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 311,19 ( $[M+H]^+$ , 70%), 293,17 ( $[M-H_2O+H]^+$ , 100%). Сполука 3u: вихід 120 мг, 52% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 305,13 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3v: вихід 150 мг, 81% у вигляді твердої речовини сірого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 290,14 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3w: вихід 190 мг, 99% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 308,13 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3x: вихід 165 мг, 99% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 324,11, 326,10 ( $[M+H]^+$ , 100%). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 322,01 ( $[M-H]^-$ , 100%), 367,96 ( $[M-H+мурашина кислота]^-$ , 60%). Сполука 3y: вихід 170 мг, 71% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 329,35 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3z: вихід 115 мг, 99% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 33,07 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 3аа: вихід 210 мг, 99% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 346,10 ( $[M+H]^+$ , 100%).

Загальна методика синтезу сполук 5a-o: Суміш відповідного похідного кислоти (3a-k, m, n, p, r) (0,33-0,86 ммоль, 1,0 екв.), TBUT (1,2 екв.), триетиламіну (3,0 екв.) і сухого ДМФА (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали 3-імідазол-1-іл-пропіламін (4) (1,2 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8-12 годин, розбавляли водою (100 мл), екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали водним розчином  $K_2CO_3$  (30 мл), водою (3×30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, DCM/MeOH), одержуючи цільову сполуку (5a-o). Сполука 5a: вихід 197 мг, 62% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5b: вихід 115 мг, 65% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5c: вихід 186 мг, 69% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5d: вихід 290 мг, 99% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5e: вихід 80 мг, 26% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5f: вихід 145 мг, 42% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5g: вихід 213 мг, 88% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5h: вихід 86 мг, 53% у вигляді твердої речовини сірого кольору. Сполука 5i: вихід 210 мг, 69% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5j: вихід 187 мг, 66% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5k: вихід 193 мг, 61% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 5l: вихід 180 мг, 61% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5m: вихід 70 мг, 42% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5n: вихід 167 мг, 81% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 5o: вихід 153 мг, 62% у вигляді твердої речовини білого кольору.

Загальна методика синтезу сполук 7a-aa: Така ж, як Загальна методика синтезу сполук 5a-o, використовуючи гідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (1,2 екв.) і триетиламін (4,0 екв.). Сполука 7a: вихід 188 мг, 59% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7b: вихід 109 мг, 62% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 7c: вихід 200 мг, 75% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7d: вихід 204 мг, 70% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7e: вихід 188 мг, 62% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7f: вихід 200 мг, 58% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7g: вихід 134 мг, 56% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7h: вихід 40 мг, 25% у вигляді безбарвної олії. Сполука 7i: вихід 246 мг, 81% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7j: вихід 188 мг, 66% у вигляді олії жовтуватого кольору. Сполука 7k: вихід 145 мг, 46% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 7l: вихід 80 мг, 54% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 7m: вихід 200 мг, 68% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7n: вихід 78 мг, 47% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7o: вихід 85 мг, 63% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7p: вихід 128 мг, 62% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7q: вихід 102 мг, 73% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7r: вихід 133 мг, 54% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7s: вихід 87 мг, 63% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 7t: вихід 75 мг, 53% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7u: вихід 75 мг, 46% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7v: вихід 53 мг, 26% у вигляді олії коричневого кольору. Сполука 7w: вихід 143 мг, 56% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 7x: вихід 136 мг, 62% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Сполука 7y: вихід 155 мг, 69% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7z: вихід 108 мг, 70% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 7aa: вихід 135 мг, 49% у вигляді твердої речовини білого кольору.

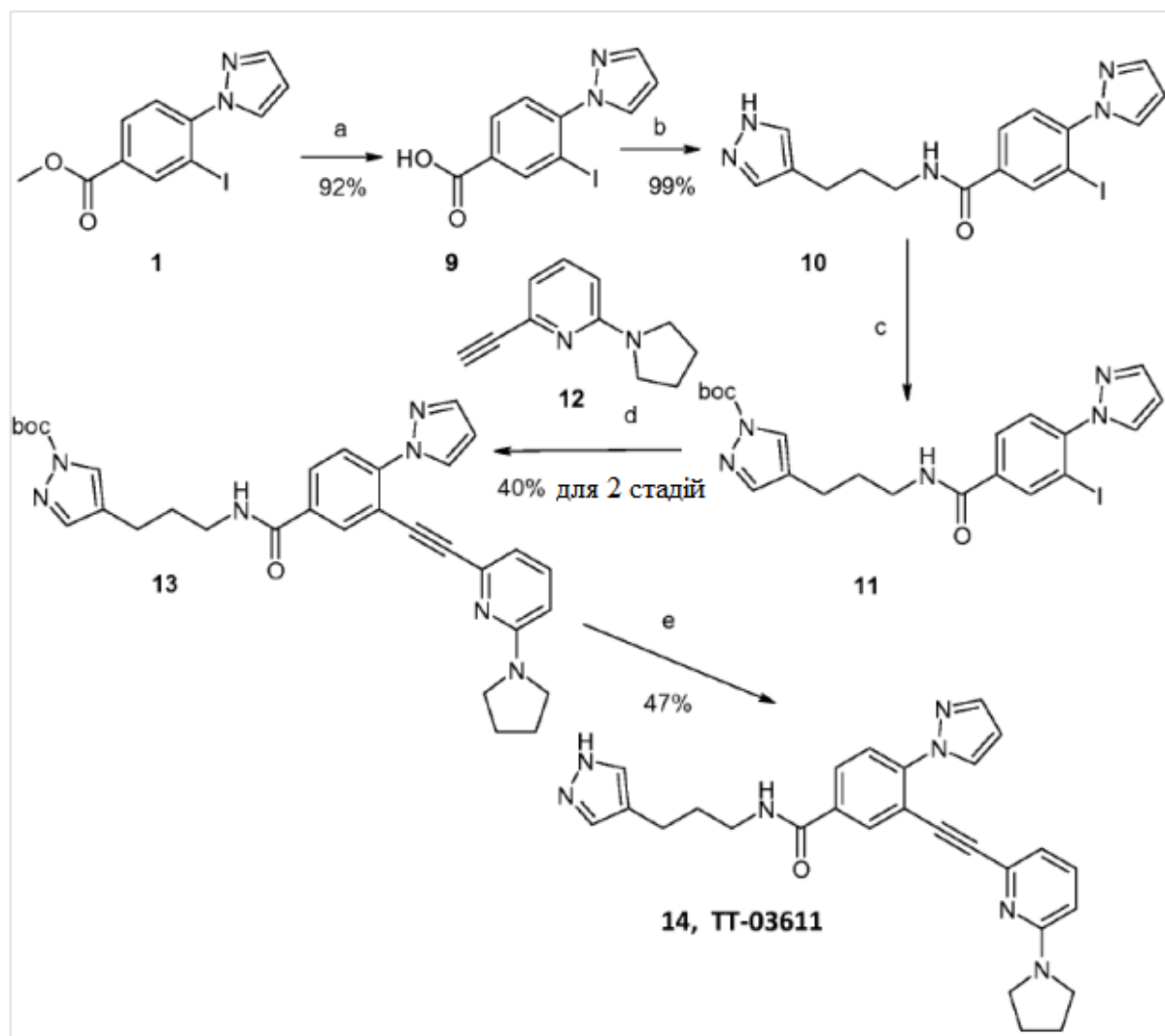


Схема 5. (a) NaOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, 50°C, 1 год; (b) амін 6, TBTU, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, КТ, 8 год; (c) Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DCM, ТГФ, КТ, 4 год; (d) PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, MeCN, Ar, кипіння зі зворотним холодильником, 4 год; (e) HCl, MeOH, H<sub>2</sub>O, КТ, 1 год

Методика синтезу сполуки 9. До розчину сполуки 1 (656 мг, 2,00 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (20 мл) додавали розчин NaOH (200 мг, 5,00 ммоль, 2,5 екв.) у воді (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підкислювали концентрованим водним розчином HCl, коригуючи pH до значення 4-5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною водою і діетиловим ефіром і сушили, одержуючи сполуку 9 (580 мг, 92%) у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 315,00 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 312,94 ([M-H]<sup>-</sup>, 100%), 358,91 ([M-H+мурашина кислота]<sup>-</sup>, 80%).

Методика синтезу сполуки 10. Суміш сполуки 9 (580 мг, 1,85 ммоль, 1,0 екв.), TBTU (709 мг, 2,20 ммоль, 1,2 екв.), триетиламіну (0,98 мл, 7,00 ммоль, 3,4 екв.) і сухого ДМФА (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали гідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (356 мг, 2,20 ммоль, 1,2 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, розбавляли водою (300 мл) і екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Органічні шари об'єднували, промивали водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл), водою (3×100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, DCM/MeOH), одержуючи сполуку 10 (770 мг, 99%) у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 422,02 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

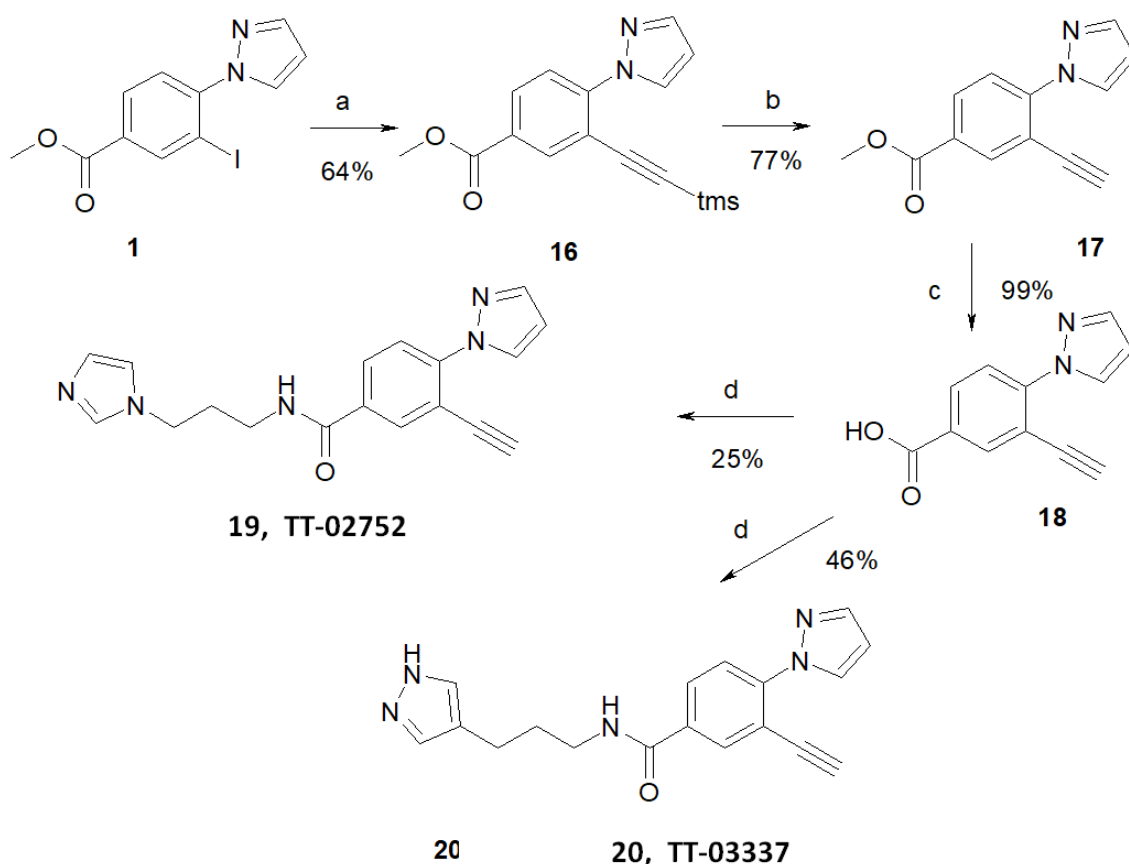


Схема 6. (a) TMS-ацетилен;  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{Ar}$ , кипіння зі зворотним холодильником, 3,5 год; (b)  $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , гексан, етилацетат,  $0^\circ\text{C}$ , 20 хв; (c)  $\text{NaOH}$ , ТГФ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 1 год; (d) амін 4 або 6,  $\text{TBTU}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА, КТ, 8-12 год

Методика синтезу сполуки 13. До розчину сполуки 10 (210 мг, 0,50 ммоль, 1,0 екв.) в суміші  $\text{DCM}$  (10 мл) і ТГФ (5 мл) додавали триетиламін (0,1 мл, 0,71 ммоль, 1,4 екв.) і  $\text{Woc}_2\text{O}$  (125 мг, 0,58 ммоль, 1,16 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт 11 у вигляді безбарвної олії, який використовували на наступній стадії без очищення. Неочищений продукт 11 (приблизно 0,50 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в  $\text{MeCN}$  (20 мл). Потім додавали триетиламін (0,4 мл),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (10 мг, 0,015 ммоль, 3 мол.%),  $\text{CuI}$  (10 мг, 0,05 ммоль, 10 мол.%) і 2-етиніл-6-піролідін-1-іл-піридин (12) (125 мг, 0,73 ммоль, 1,46 екв.) в атмосфері аргону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,  $\text{DCM}$ /етилацетат, 2:1), одержуючи сполуку 13 (112 мг, 40%) у вигляді безбарвної олії.  $\text{APCI-MS}$  ( $m/z$  (інтенсивність)): 566,53 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%), 466,43 ( $[\text{M}-\text{Woc}+\text{H}]^+$ , 20%).

Методика синтезу сполуки 14. До розчину сполуки 13 (112 мг, 0,20 ммоль, 1,0 екв.) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) додавали водний розчин  $\text{HCl}$  (15%, 2 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, нейтралізували водним розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і екстрагували  $\text{DCM}$  (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ , 20:1), одержуючи сполуку 14 (43 мг, 47%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Методика синтезу сполуки 16. Суміш сполуки 1 (3,28 г, 10,00 ммоль, 1,0 екв.), триетиламіну (4,2 мл, 30,00 ммоль, 3,0 екв.),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (0,35 г, 0,50 ммоль, 5 мол.%),  $\text{CuI}$  (0,19 г, 1,00 ммоль, 10 мол.%) і TMS-ацетилену (1,96 г, 20,00 ммоль, 2,0 екв.) і  $\text{MeCN}$  (25 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3,5 години в атмосфері аргону і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат, 10:1), одержуючи сполуку 16 (1,90 г, 64%) у вигляді олії жовтого кольору.  $\text{APCI-MS}$  ( $m/z$  (інтенсивність)): 299,15 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 17. До розчину сполуки 16 (1,90 г, 6,38 ммоль, 1,0 екв.) в гексані (50 мл) додавали по краплях розчин тригідрату  $\text{TBAF}$  (0,85 г, 3,19 ммоль, 0,50 екв.) в

етилацетаті (10 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C, промивали водою (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, DCM), одержуючи сполуку 17 (1,11 г, 77%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 227,16 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполуки 18. До розчину сполуки 17 (470 мг, 2,08 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (10 мл) додавали розчин NaOH (200 мг, 5,00 ммоль, 2,4 екв.) у воді (10 мл). Одержану суміш перемішували при 40°C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підкислювали концентрованим водним розчином HCl, коригуючи pH до значення 4-5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною водою і діетиловим ефіром і сушили, одержуючи сполуку 18 (435 мг, 99%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 213,19 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

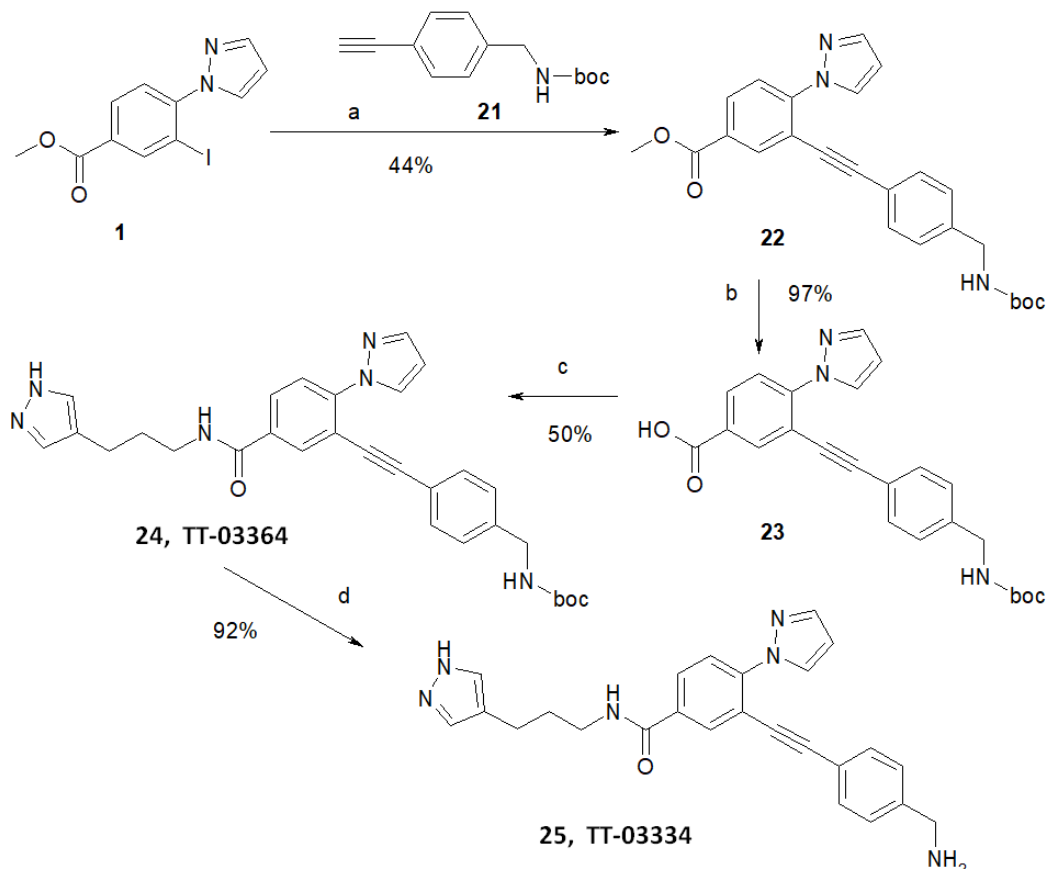


Схема 7. (a) PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, MeCN, Ar, кипіння зі зворотним холодильником, 7 год; (b) NaOH, ТГФ, H<sub>2</sub>O, MeOH, 50°C, 1 год; (c) амін 6, TBTU, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, КТ, 12 год; (d) HCl, H<sub>2</sub>O, MeOH, КТ, 8 год

Методика синтезу сполуки 19. Сполуку 19 одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 5а-о, використовуючи сполуку 18 (210 мг, 0,99 ммоль). Вихід 78 мг, 25% у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Методика синтезу сполуки 20. Сполуку 20 одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 7а-аа, використовуючи сполуку 18 (210 мг, 0,99 ммоль). Вихід 144 мг, 46% у вигляді твердої речовини білого кольору.

Методика синтезу сполуки 22. Сполуку 22 одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 2а-аа, використовуючи сполуку 1 (328 мг, 1,00 ммоль, 1,0 екв.) і трет-бутиловий складний ефір (4-етиніл-бензил)-карбамінової кислоти (21) (300 мг, 1,30 ммоль, 1,3 екв.). Вихід 188 мг, 44% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

Методика синтезу сполуки 23. Сполуку 23 одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 3а-аа, використовуючи сполуку 22 (188 мг, 0,44 ммоль). Вихід 177 мг, 97% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 418,19 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполуки 24. Сполуку 24 одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 7a-aa, використовуючи сполуку 23 (177 мг, 0,42 ммоль). Вихід 133 мг, 50% у вигляді твердої речовини білого кольору.

Методика синтезу сполуки 25. До розчину сполуки 24 (93 мг, 0,18 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (5 мл) додавали водний розчин HCl (15%, 2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, нейтралізували водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували DCM (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, DCM/MeOH, 10:1), одержуючи сполуку 25 (70 мг, 92%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Методика синтезу сполуки 27. Сполуку 27 одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 2a-aa, використовуючи сполуку 1 (656 мг, 2,00 ммоль, 1,0 екв.) і 4-етиніл-бензонітрil (26) (380 мг, 3,00 ммоль, 1,5 екв.). Вихід 437 мг, 67% у вигляді твердої речовини бежево-жовтого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 328,14 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 369,11 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполук 30 і 31. Суміш проміжних сполук 28 і 29 (420 мг, із співвідношенням 2:3: відповідно до РХМС) одержували відповідно до Загальної методики синтезу сполук 3a-aa, використовуючи сполуку 27 (437 мг, 1,34 ммоль). Одержану суміш використовували на наступній стадії без розділення. Частину суміші (150 мг, приблизно 0,48 ммоль), TBTU (225 мг, 0,70 ммоль, 1,5 екв.), триетиламін (0,28 мл, 2,0 ммоль, 4,2 екв.) і сухий ДМФА (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали гідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (113 мг, 0,70 ммоль, 1,5 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл), водою (3×30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, DCM/MeOH), одержуючи розділені сполуки 30 (76 мг, 38% для 2 стадій) у вигляді твердої речовини білого кольору і 31 (63 мг, 30% для 2 стадій) у вигляді твердої речовини білого кольору.

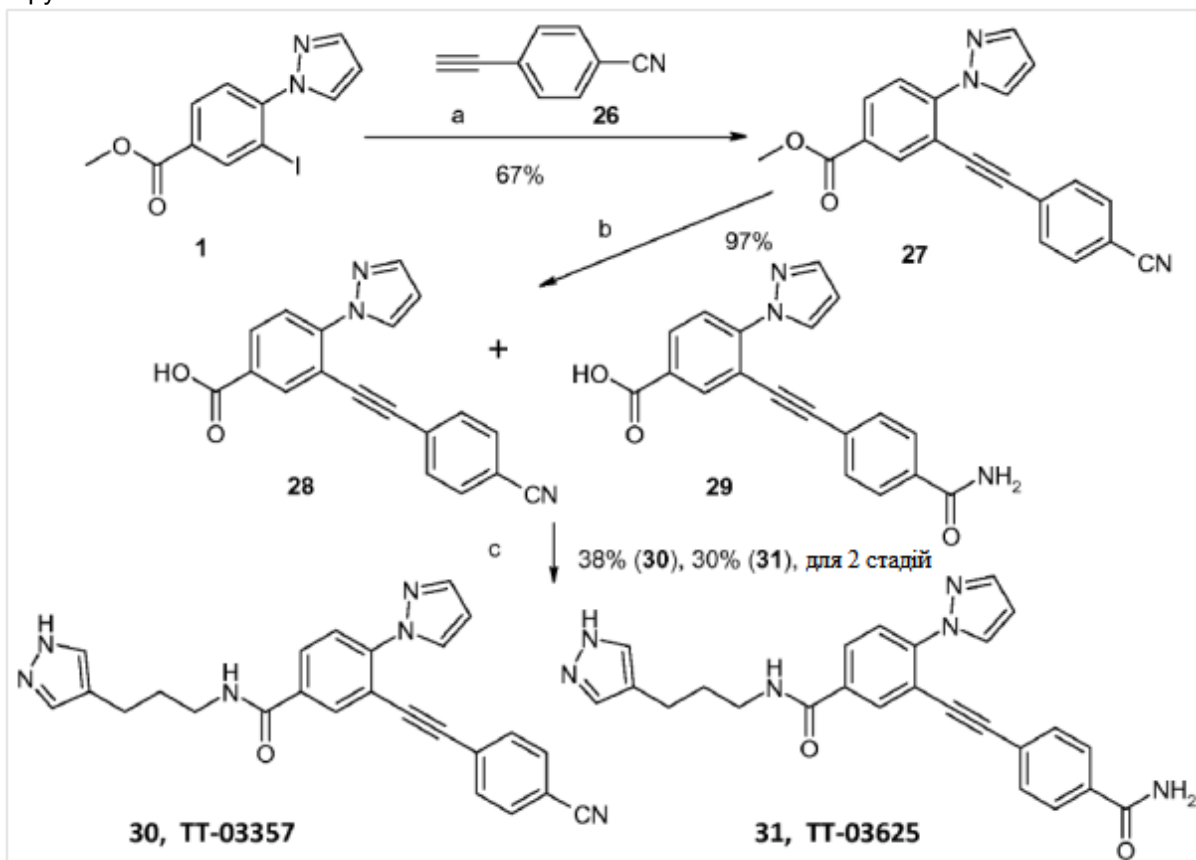


Схема 8. (a) PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cul, Et<sub>3</sub>N, MeCN, Ar, кипіння зі зворотним холодильником, 8 год; (b) NaOH, ТГФ, H<sub>2</sub>O, MeOH, 50°C, 2 год; (c) амін 6, TBTU, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, КТ, 12 год



Методика синтезу сполуки 34. Суміш сполуки 33 (300 мг, 0,76 ммоль, 1,0 екв.), каталізатору 10% Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль, 9 мол.%) і MeOH (50 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 3 годин. Каталізатор видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 40:2:1), одержуючи сполуку 34 (252 мг, 83%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Методика синтезу сполуки 36. Суміш 4-(1H-піразол-1-іл)бензойної кислоти (35) (278 мг, 1,48 ммоль, 1,00 екв.), 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну (4) (200 мг, 1,60 ммоль, 1,08 екв.), TBTU (622 мг, 2,00 ммоль, 1,35 екв.), триетиламіну (0,28 мл, 2,00 ммоль, 1,35 екв.) і DCM (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, розбавляли еквівалентним об'ємом насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану суміш екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH, 20:1), потім повторно кристалізували з DCM/гексана, одержуючи сполуку 36 (101 мг, 23%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

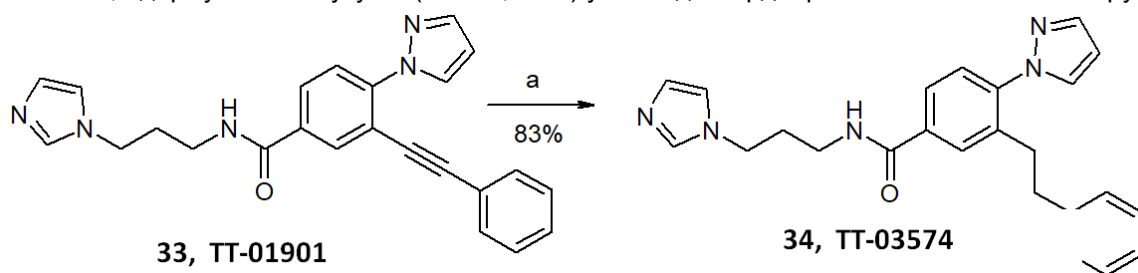


Схема 9. (a) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, КТ, 3 год

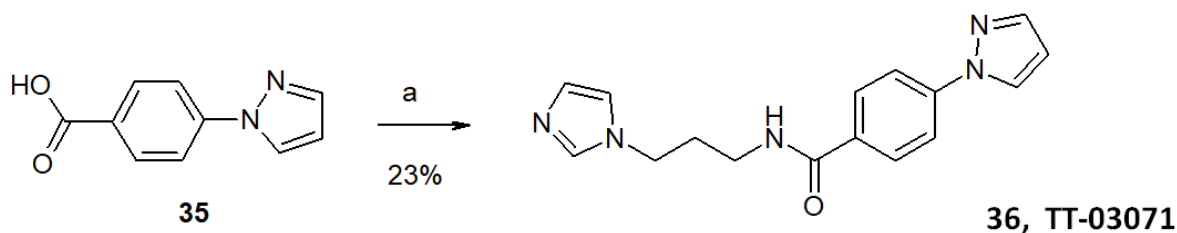


Схема 10. (a) амін 4, TBTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, КТ, 20 год

Таблиця 5

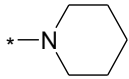
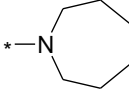
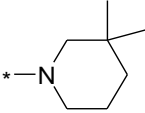
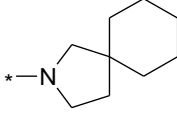
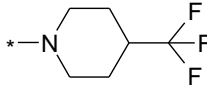
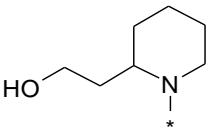
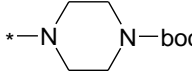
	-NR1R2	Спол.	Умови	Вихід (%) <sup>a</sup>	Спол.	Умови	Вихід (%)	Спол.	Вихід (%)
1		43a	a,c	91	44a	d	78	45a	99
2		43b	a,c	75	44b	d	70	45b	92
3		43c	a,c	95	44c	d	70	45c	93
4		43d	a,c	84	44d	d	59	45d	93
5		43e	a,c	60	44e	d	71	45e	94

Таблиця 5

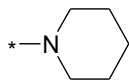
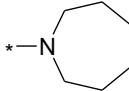
	-NR1R2	Спол.	Умови	Вихід (%) <sup>a</sup>	Спол.	Умови	Вихід (%)	Спол.	Вихід (%)
6		43f	b,c	48	44f	d	56	45f	91
7		43g	a,c	86	44g	e	30	45g	49

<sup>a</sup> вихід для 2 стадій

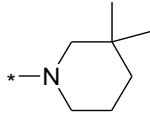
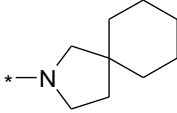
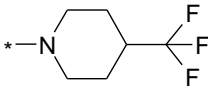
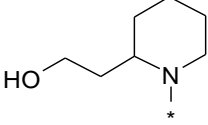
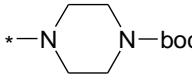
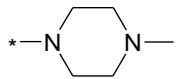
Таблиця 6

	-NR1R2	Вихідна сполука	Кінцева сполука	Умови	Вихід (%)
1		45a	46a	g	99
2		45b	46b	g	79
3		45c	46c	g	70
4		45d	46d	g	80
5		45e	46e	g	89
6		45f	46f	g	78
7		45g	46g	j	64

Таблиця 7

	-NR1R2	Вихідна сполука	Кінцева сполука	Вихід (%)
1		46a	49a	38
2		46b	49b	78

Таблиця 7

	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Вихідна сполука	Кінцева сполука	Вихід (%)
3		46c	49c	98
4		46d	49d	56
5		46e	49e	90
6		46f	49f	61
7		46g	49g	39
8		46h	49h	48

- Загальна методика синтезу сполук 43а-е. Суміш метилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (41) (5,39 г, 25,00 ммоль, 1,0 екв.), відповідного аміну (37,50 ммоль, 1,5 екв.), DIPEA (4,35 мл, 25,00 ммоль, 1,0 екв.) і етанолу (50 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 6 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи проміжну сполуку (42а-е), яку використовували на наступній стадії без додаткового дослідження. Порошок нікеля (10% мас. до проміжної сполуки 42а-е) додавали до розчину відповідної проміжної сполуки (42а-е) в метанолі. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під Н<sub>2</sub> (3-4 атм.) протягом 8 годин, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи цільову сполуку (43а-е). Сполука 43а: вихід 5,33 г, 91% (для 2 стадій) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 235,23 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 43b: вихід 4,63 г, 75% (для 2 стадій) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 279,20 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 43c: вихід 2,15 г, 95% (для 2 стадій) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 456,08 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 43d: вихід 6,04 г, 84% (для 2 стадій) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 289,21 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 43e: вихід 0,51 г, 30% (для 2 стадій) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 302,80 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).
- Методика синтезу сполуки 43f. Суміш метилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (41) (5,39 г, 25,00 ммоль, 1,0 екв.), 3-гідроксиметилпіперидину (3,23 г, 25,00 ммоль, 1,0 екв.), DIPEA (3,51 мл, 25,00 ммоль, 1,0 екв.) і ДМФА (50 мл) нагрівали при 100°C протягом 5 годин, потім додавали другу частину 3-гідроксиметилпіперидину (323 мг, 2,50 ммоль, 0,1 екв.). Суміш перемішували при 100°C протягом 8 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали в воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи проміжну сполуку 42f у вигляді олії жовтого кольору (4,13 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового дослідження. Порошок нікеля (413 мг, 10% мас.) додавали до розчину проміжної сполуки 42f в метанолі (10%, 40 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під Н<sub>2</sub> (3-4 атм.) протягом 8 годин, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи сполуку 43f у вигляді олії жовтого кольору (3,34 г, 48% для 2 стадій). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 279,21

([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполуки 43g. Суміш метилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (41) (5,39 г, 25,00 ммоль, 1,0 екв.), N-вос-піперазину (5,12 г, 27,50 ммоль, 1,1 екв.), DIPEA (4,35 мл, 25,00 ммоль, 1,0 екв.) і етанолу (50 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи проміжну сполуку 42g у вигляді олії жовтуватого кольору (8,77 г). Порошок нікеля (877 мг, 10% мас.) додавали до розчину проміжної сполуки 42g в метанолі (10%, 90 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі під H<sub>2</sub> (3-4 атм.) протягом 8 годин, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи сполуку 43g у вигляді твердої речовини жовтого кольору (7,21 г, 86% для 2 стадій). APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 336,18 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

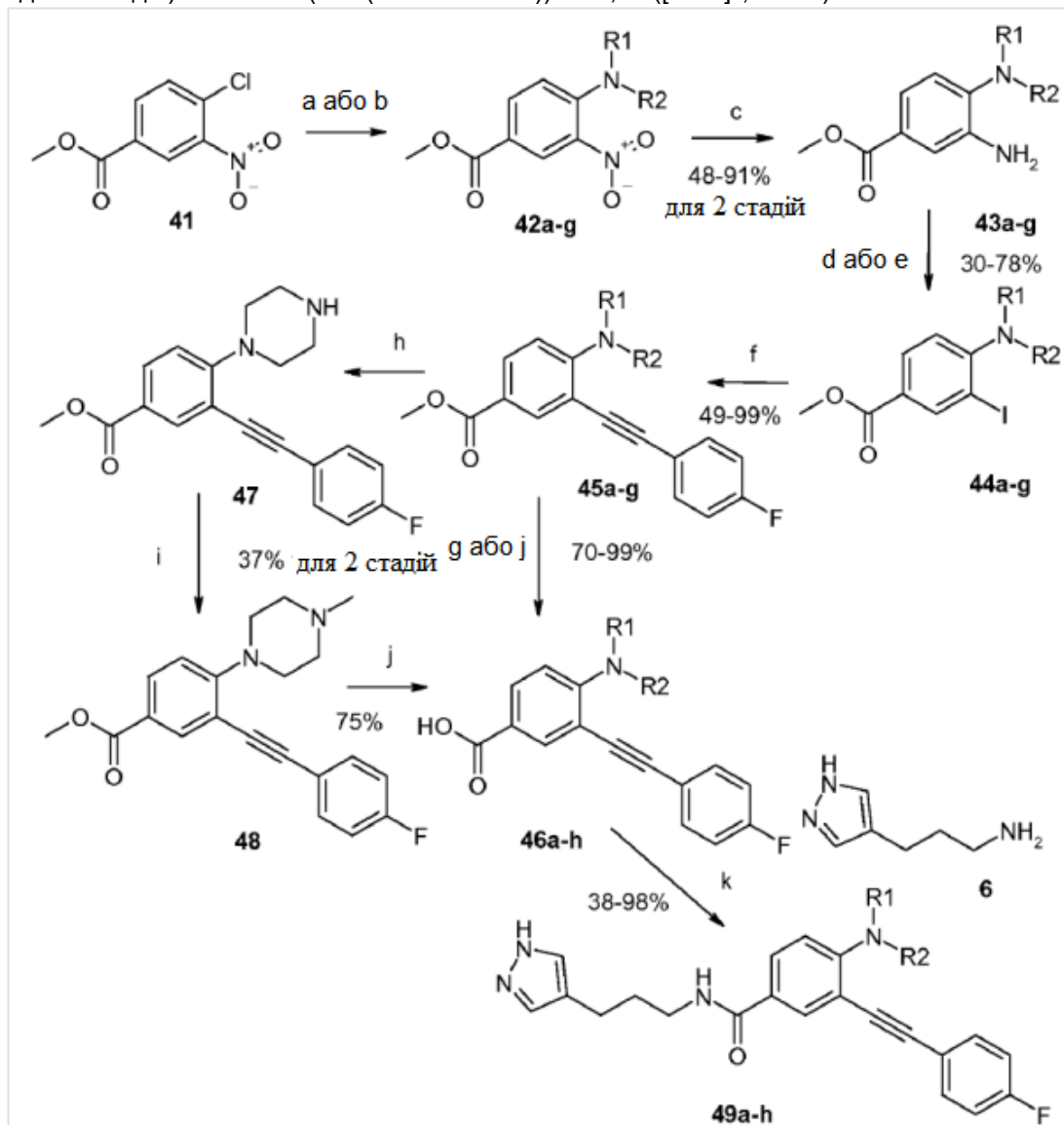


Схема 11. (a) амін, DIPEA, EtOH, кипіння зі зворотним холодильником, 4-6 год; (b) амін, DIPEA, ДМФА, 100°C, 13 год; (c) H<sub>2</sub>, Ni, КТ, 8 год; (d) HCl, NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, KI, від -5°C до КТ, 30 хв; (e) HCl, NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, KI, від -5°C до КТ, 30 хв, потім Вос<sub>2</sub>O, EtOH, КТ, 16 год; (f) 4-фторфенілацетилен; PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, MeCN, Ar, 60°C, 1,5 год; (g) NaOH, ТГФ, H<sub>2</sub>O, MeOH, КТ, 16 год; (h) HCl\*діоксан, ТГФ, КТ, 21 год; (i) мурашина кислота, параформ і формальдегід, EtOH, кипіння зі зворотним холодильником, 14 год; (j) LiOH, H<sub>2</sub>O, ТГФ, MeOH, КТ, 16 год; (k) TBTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, КТ, 5-16 год

Загальна методика синтезу сполук 44a-f. Розчин нітриту натрію (1,58 г, 23,00 ммоль, 1,02 екв.) у воді (23 мл) повільно додавали до перемішаного розчину відповідного аміну (43a-f) (22,62 ммоль, 1,00 екв.) в суміші концентрованого водного розчину HCl (23 мл) і води (23 мл) при -5°C. До кінця додавання розчину нітриту натрію реакційна суміш ставала прозорою.

5 Реакційну суміш перемішували при -5°C ÷ -2°C протягом 10 хвилин після додавання. Потім до суміші додавали розчин йодиду калію (7,51 г, 43,00 ммоль, 1,90 екв.) у воді (23 мл) при -2°C. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли DCM, обробляли насиченим водним розчином карбонату калію до досягнення pH >8 і екстрагували DCM. Органічний шар промивали водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи цільову сполуку (44a-f). Сполука 44a: вихід 6,11 г, 78% у вигляді олії червоного кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 346,04 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 44b: вихід 4,70 г, 70% у вигляді олії жовтого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 360,02 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 44c: вихід 2,16 г, 70% у вигляді олії червоного кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 374,04 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 44d: вихід 4,97 г, 59% у вигляді твердої речовини червоного кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 400,00 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 44e: вихід 0,50 г, 71% у вигляді олії оранжевого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 413,59 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 44f: вихід 2,60 г, 56% у вигляді олії червоного кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 390,04 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

20 Методика синтезу сполуки 44g. Розчин нітриту натрію (1,51 г, 21,93 ммоль, 1,05 екв.) у воді (23 мл) повільно додавали до перемішаного розчину сполуки 43g (7,21 г, 21,50 ммоль, 1,00 екв.) в суміші концентрованого водного розчину HCl (23 мл) і води (23 мл) при -8°C. До кінця додавання розчину нітриту натрію реакційна суміш ставала прозорою. Реакційну суміш перемішували при температурі від -8°C до -2°C протягом 10 хвилин після додавання. Потім до суміші додавали розчин йодиду калію (7,14 г, 43,00 ммоль, 2,00 екв.) у воді (23 мл) при -2°C. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли DCM, обробляли насиченим водним розчином карбонату калію до досягнення pH >8 і екстрагували DCM. Органічний шар промивали водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи суміш сполуки 44g і побічного продукту - похідного сполуки 44g з розщеплюючою Вос захисною групою (1:1, 2,03 г). Одержану суміш розчиняли в EtOH (30 мл). Додавали Вос<sub>2</sub>O (0,5 екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи сполуку 44g у вигляді безбарвної олії (2,85 г, 30%). APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 446,59 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

35 Загальна методика синтезу сполук 45a-g. Суміш відповідного йодиду (44a-g) (3,24 ммоль, 1,0 екв.), 4-фторфенілацетилену (0,584 г, 4,86 ммоль, 1,5 екв.), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (0,070 г, 0,10 ммоль, 3 мол.%), йодиду міді (0,019 г, 0,10 ммоль, 3 мол.%), триетиламіну (0,910 мл, 6,48 ммоль, 2,0 екв.) і безводного ацетонітрила (20 мл) перемішували в атмосфері аргону при 60°C протягом 1,5 години, охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/гексан), одержуючи цільову сполуку (45a-g). Сполука 45a: вихід 1,08 г, 99% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 338,16 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 45b: вихід 0,58 г, 92% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 352,16 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 45c: вихід 0,51 г, 93% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 365,68 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 45d: вихід 0,55 г, 93% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 392,22 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 45e: вихід 0,43 г, 94% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 406,14 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 45f: вихід 0,52 г, 91% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 439,19 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 45g: вихід 1,36 г, 49% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-MS (m/z (інтенсивність)): 439,19 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

55 Загальна методика синтезу сполук 46a-f. До розчину відповідного складного ефіру (45a-f) (1,66 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (4 мл) і MeOH (4 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (50%, 250 мкл, 5,00 ммоль, 3,0 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою, обробляли водним розчином HCl (1M) до досягнення pH 5 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, етанол/DCM), одержуючи цільову сполуку (46a-f).

Сполука 46a: вихід 1,08 г, 99% у вигляді твердої речовини бежевого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 324,18 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 46b: вихід 0,44 г, 79% у вигляді твердої речовини коричневого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 338,19 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 46c: вихід 0,35 г, 70% у вигляді твердої речовини коричнюватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 352,18 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 46d: вихід 0,42 г, 80% у вигляді твердої речовини коричнюватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 378,24 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 46e: вихід 0,37 г, 89% у вигляді твердої речовини коричнюватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 392,13 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 46f: вихід 0,39 г, 78% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 368,12 ( $[M+H]^+$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 46g. До розчину сполуки 45g (1,088 г, 2,48 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (15 мл) і MeOH (18 мл) додавали розчин LiOH·H<sub>2</sub>O (420 мг, 10,00 ммоль, 4,0 екв.) у воді (16 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавляли водою, обробляли водним розчином HCl до досягнення pH 5 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, етанол/DCM), одержуючи сполуку 46g (676 мг, 64%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 425,16 ( $[M+H]^+$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 48. Розчин сполуки 45g (272 мг, 0,62 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (5 мл) обробляли розчином HCl в діоксані (16%, 4,7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години, виливали у водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок сушили, одержуючи проміжну сполуку 47 (238 мг) у вигляді твердої речовини бежевого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення і дослідження. Проміжну сполуку 47 (238 мг), HCO<sub>2</sub>H (380 мкл, 10,00 ммоль), параформ (93 мг, 3,10 ммоль) і EtOH (3 мл) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин, потім додавали водний розчин формальдегіду (40%, 430 мкл). Одержану суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 9 годин, охолоджували до кімнатної температури, виливали у водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, етанол/DCM), одержуючи сполуку 48 (81 мг, 37% для 2 стадій) у вигляді олії темно-коричневого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 353,16 ( $[M+H]^+$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 46h. До розчину сполуки 48 (81 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (4 мл) додавали розчин LiOH·H<sub>2</sub>O (28 мг, 0,69 ммоль, 3,0 екв.) у воді (4 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розбавляли водою, обробляли водним розчином HCl до досягнення pH 6 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок сушили, одержуючи сполуку 46h (58 мг, 75%) у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 339,18 ( $[M+H]^+$ , 100%).

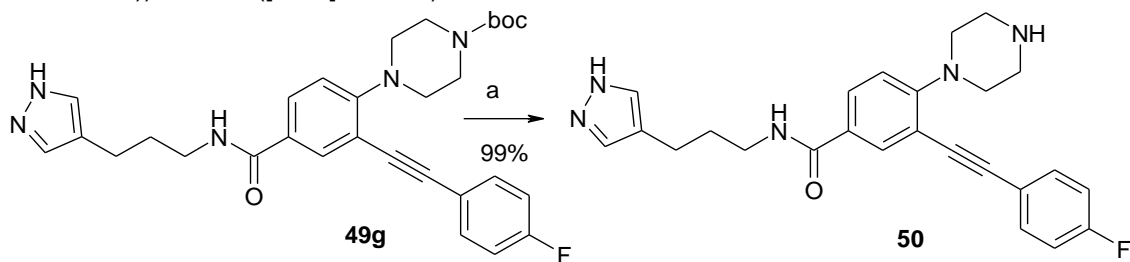


Схема 12. (a) HCl\*діоксан, ТГФ, КТ, 16 год

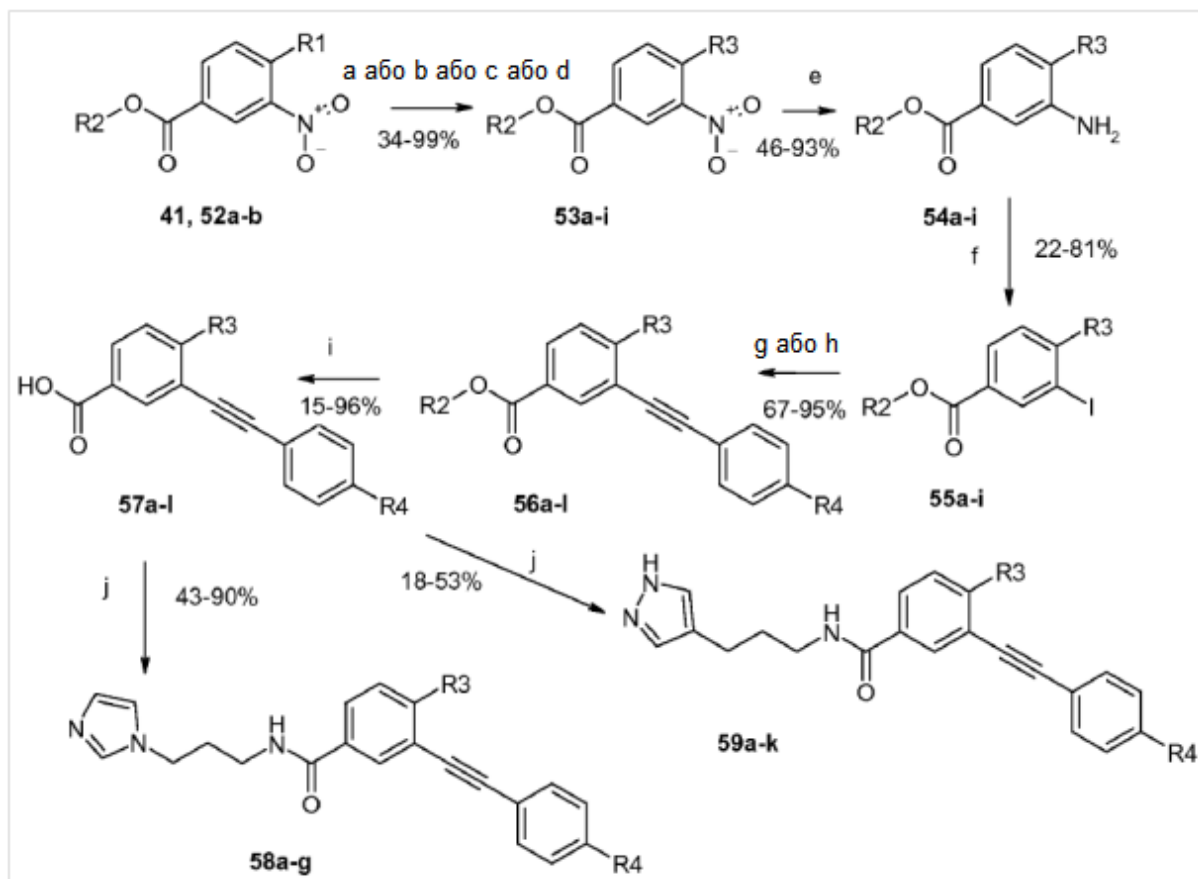
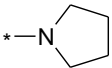
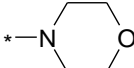
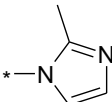
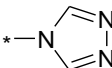
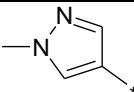


Схема 13. (а) амін, Et<sub>3</sub>N, EtOH, кипіння зі зворотним холодильником, 1-10 год; (b) PhOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuI, ДМФА, Ar, 100°C, 2 год; (c) R<sub>3</sub>-H, DIPEA, MeCN, кипіння зі зворотним холодильником, 6-22 год; (d) R<sub>3</sub>B(OH)<sub>2</sub>, [PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>Pd, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, толуол, H<sub>2</sub>O, кипіння зі зворотним холодильником, 2-4 год; (e) H<sub>2</sub>, Ni, EtOH, КТ, 8-70 год; (f) NaNO<sub>2</sub>, KI, HCl, H<sub>2</sub>O, від 0°C до КТ, 30 хв; (g) фенілацетилен; PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, трет-Bu<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, Ar, 80°C, 1-4,5 год; (h) 4-фторфенілацетилен; PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, MeCN, Ar, кипіння зі зворотним холодильником, 2,5-4 год; (i) NaOH, EtOH або MeOH, H<sub>2</sub>O, 55-60°C, 30 хв-5,5 год; (j) амін 4 або 6, TBUTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, КТ, 3-15 год

Загальна методика синтезу сполук 49a-h. Суміш відповідної кислоти (46a-h) (0,40 ммоль, 1,0 екв.), TBUTU (180 мг, 0,56 ммоль, 1,4 екв.), триетиламіну (0,126 мкл, 0,90 ммоль, 2,2 екв.) і ДМФА (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали гідроклорид 3-(1Н-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (78 мг, 0,48 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5-16 годин, виливали у водний розчин NaOH (1N) і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етанол/DCM), одержуючи цільову сполуку (49a-h). Сполука 49a: вихід 41 мг, 38% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сполука 49b: вихід 139 мг, 78% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сполука 49c: вихід 181 мг, 98% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 49d: вихід 110 мг, 56% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сполука 49e: вихід 179 мг, 90% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сполука 49f: вихід 146 мг, 61% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 49g: вихід 67 мг, 39% у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполука 49h: вихід 36 мг, 48% у вигляді твердої речовини білого кольору.

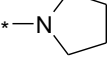
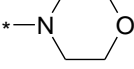
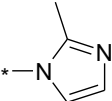
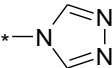
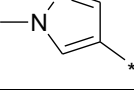
Методика синтезу сполуки 50. Розчин сполуки 49g (52 мг, 0,098 ммоль) в ТГФ (5 мл) обробляли розчином HCl в діоксані (16%, 0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, виливали у водний розчин NaHCO<sub>3</sub>, розбавляли EtOH і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок сушили, одержуючи сполуку 50 (48 мг, 99%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Таблиця 8

	Вихід. спол.	R1	R2	Кінцева сполука	R3	Умови	Вихід (%)
1	41	Cl	Me	53a	Me <sub>2</sub> N-	a	93
2	52a	Cl	Et	53b		a	66
3	52a	Cl	Et	53c		a	99
4	41	Cl	Me	53d	PhO-	b	70
5	52b	F	Et	53e		c	90
6	52b	F	Et	53f		c	86
7	41	Cl	Me	53g <sup>a</sup>	3-Py-	d	43
8	41	Cl	Me	53h <sup>a</sup>	4-Py	d	34
9	41	Cl	Me	53i <sup>a</sup>		d	70

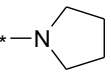
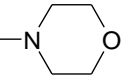
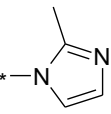
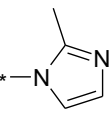
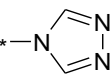
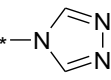
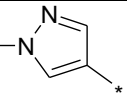
<sup>a</sup> сполуки одержували у вигляді Et складних ефірів

Таблиця 9

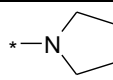
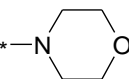
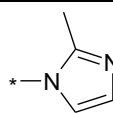
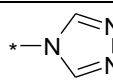
	R3	R2	Вихід. спол.	Кінцев. спол.	Вихід (%)	Кінцев. спол.	Вихід (%)
1	Me <sub>2</sub> N-	Me	53a	54a	59	55a	25
2		Et	53b	54b	51	55b	70
3		Et	53c	54c	46	55c	65
4	PhO-	Me	53d	54d	93	55d	50
5		Et	53e	54e	93	55e	22
6		Et	53f	54f	72	55f	77
7	3-Py-	Et	53g	54g	60	55g	56
8	4-Py	Et	53h	54h	92	55h	59
9		Et	53i	54i	90	55i	81



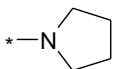
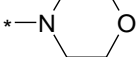
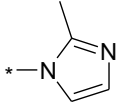
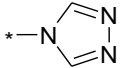
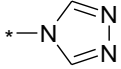
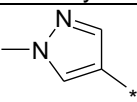
Таблиця 10

	R3	R2	Вихід. спол.	R4	Умови	Кінцев. спол.	Вихід (%)	Кінцев. спол.	Вихід (%)
1	Me <sub>2</sub> N-	Me	55a	H	A	56a	83	57a	48
2		Et	55b	H	A	56b	72	57b	60
3		Et	55c	H	A	56c	89	57c	90
4	PhO-	Me	55d	H	A	56d	78	57d	15
5		Et	55e	H	A	56e	67	57e	83
6		Et	55e	F	B	56f	72	57f	95
7		Et	55f	H	A	56g	85	57g	94
8		Et	55f	F	B	56h	95	57h	89
9	3-Py-	Et	55g	H	A	56i	92	57i	94
10	4-Py	Et	55h	H	A	56j	95	57j	96
11	4-Py	Et	55h	F	B	56k	80	57k	90
12		Et	55i	F	B	56l	70	57l	95

Таблиця 11

	R3	R4	Вихід. спол.	Кінцев. спол.	Вихід (%)
1	Me <sub>2</sub> N-	H	57a	58a	69
2		H	57b	58b	80
3		H	57c	58c	79
4	PhO-	H	57d	58d	80
5		H	57e	58e	90
6		H	57g	58f	43
7	4-Py	H	57j	58g	60

Таблиця 12

	R3	R4	Вихід. спол.	Кінцев. спол.	Вихід (%)
1	Me <sub>2</sub> N-	H	57a	59a	41
2		H	57b	59b	18
3		H	57c	59c	52
4	PhO-	H	57d	59d	42
5		F	57f	59e	35
6		H	57g	59f	37
7		F	57h	59g	52
8	3-Py-	H	57i	59h	53
9	4-Py	H	57j	59i	28
10	4-Py	F	57k	59j	48
11		F	57l	59k	43

Загальна методика синтезу сполук 53a-с. Суспензію метилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (41) або етилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (52a) (31,57 ммоль, 1,0 екв.), відповідного аміну (35,00 ммоль, 1,1 екв.) і триетиламіну (5,6 мл, 40,00 ммоль, 1,3 екв.) в етанолі (200 мл) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1-10 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель; гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (53a-с). Сполука 53a: вихід 6,89 г, 93% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 225,14 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 53b: вихід 7,02 г, 66% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО): 1,28 (t, 3H), 1,90-1,94 (m, 4H), 3,17-3,24 (m, 4H), 4,27 (q, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 265,16 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 53c: вихід 8,80 г, 99% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО): 1,39 (t, 3H), 3,16 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 4,38 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 281,14 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполуки 53d. Суміш метилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (41) (9,92 г, 46,00 ммоль, 1,0 екв.), фенола (5,20 г, 55,20 ммоль, 1,2 екв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,63 г, 55,20 ммоль, 1,2 екв.), CuI (0,26 г, 1,37 ммоль, 3 мол.%) і ДМФА (20 мл) перемішували при 110°C протягом 1,8 години в атмосфері аргону. Охолоджену реакційну суміш розбавляли водою (100 мл). Утворену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, сушили і очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель; гексан/етилацетат), одержуючи сполуку 53d (8,85 г, 70%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО): 3,87 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 273,10 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Загальна методика синтезу сполук 53e,f. Суміш етилового складного ефіру 4-фтор-3-нітро-бензойної кислоти (52b) (6,39 г, 30,0 ммоль, 1,0 екв.), відповідного аміну (30,0 ммоль, 1,0 екв.), DIPEA (7,8 мл, 81,6 ммоль, 2,7 екв.) і MeCN (60 мл) перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 6-22 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель; гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (53e,f). Сполука 53e: вихід 7,43 г, 90% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО): 1,35 (t, 3H),

2,11 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H). APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 275,69 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 53f: вихід 6,40 г, 86% у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО): 1,36 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,17 (s, 1H). APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 263,10 ( $[M+H]^+$ , 100%), 304,17 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 20%).

Загальна методика синтезу сполук 53g-i. До суміші метилового складного ефіру 4-хлор-3-нітро-бензойної кислоти (41) (6,26 г, 29,07 ммоль, 1,0 екв.) і відповідної боронової кислоти ( $R_3B(OH)_2$ ) (43,60 ммоль, 1,5 екв.) в толуолі (80 мл) і EtOH (80 мл) швидко додавали суміш  $Pd[PPh_3]_4$  (725 мг, 0,63 ммоль, 0,2 екв.) і водного розчину  $Na_2CO_3$  (2M, 35 мл, 70,00 ммоль, 2,4 екв.) в толуолі (60 мл) і EtOH (60 мл). Потім додавали воду (35 мл). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 1 години, потім додавали додаткову порцію  $Pd[PPh_3]_4$  (725 мг, 0,63 ммоль, 0,2 екв.). Одержану суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1-3 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли водою і DCM та фільтрували через целіт. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (53g-i). Сполука 53g: вихід 3,37 г, 43% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 273,14 ( $[M+H]^+$ , 100%), 314,22 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 21%). Сполука 53h: вихід 2,44 г, 34% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 273,13 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 53i: вихід 1,89 г, 70% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 275,75 ( $[M+H]^+$ , 100%), 317,20 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 16%).

Загальна методика синтезу сполук 54a-i. Суміш відповідного нітропохідного (53a-i) (29,21 ммоль, 1,0 екв.), каталізатору нікель Ренея (3,00 г, 51,12 ммоль, 1,75 екв.) і EtOH (450 мл) перемішували в атмосфері водню (1-20 атм.) при кімнатній температурі протягом 8-70 годин. Каталізатор видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (54a-i). Сполука 54a: вихід 3,37 г, 59% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 194,80 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 54b: вихід 2,86 г, 51% у вигляді твердої речовини коричневатого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,30 (t, 3H), 1,82-1,95 (m, 4H), 3,13-3,20 (m, 4H), 3,72 (brs, 2H), 4,30 (q, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,41 (d, 1H). APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 235,23 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 54c: вихід 3,59 г, 46% у вигляді твердої речовини білого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 257,17 ( $[M+H]^+$ , 100%).  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО): 1,35 (t, 3H), 2,95 (t, 4H), 3,87 (t, 4H), 3,96 (brs, 2H), 4,32 (q, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (d, 1H). Сполука 54d: вихід 7,03 г, 93% у вигляді твердої речовини білого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 3,83 (s, 3H), 3,94 (brs, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,327,40 (m, 3H), 7,51 (d, 1H). APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 243,71 ( $[M+H]^+$ , 100%), 285,17 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 53%). Сполука 54e: вихід 6,18 г, 93% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,37 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,71 (brs, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H). APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 246,14 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 54f: вихід 3,91 г, 72% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 233,14 ( $[M+H]^+$ , 100%), 274,19 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 19%). Сполука 54g: вихід 1,80 г, 60% у вигляді олії жовтого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 243,77 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 54h: вихід 1,99 г, 92% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 242,81 ( $[M+H]^+$ , 100%), 284,19 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 42%). Сполука 54i: вихід 1,50 г, 90% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-MS ( $m/z$  (інтенсивність)): 246,19 ( $[M+H]^+$ , 100%), 286,56 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 22%).

Загальна методика синтезу сполук 55a-i. Розчин нітриту натрію (0,895 г, 12,97 ммоль, 1,0 екв.) у воді (13 мл) повільно додавали до перемішуваної суспензії відповідного похідного аміну (54a-i) (12,78 ммоль, 1,0 екв.) в суміші концентрованого водного розчину HCl (13 мл) і води (13 мл) при 0°C. До кінця додавання розчину нітриту натрію реакційна суміш ставала прозорою. Після додавання спостерігалось утворення осаду. Реакційну суміш перемішували при 3°C протягом 10 хвилин після додавання. Потім до суміші додавали розчин йодиду калію (4,22 г, 25,42 ммоль, 2,0 екв.) у воді (13 мл) при 3°C. Утворювалась дуже в'язка суміш червоно-коричневого кольору, яка змінювала колір на темно-коричневий. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, обробляли насиченим водним розчином карбонату калію до досягнення pH >8 і екстрагували DCM. Органічний шар промивали водним розчином  $NaHSO_3$ , водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,

гексан/етилацетат, 10:1), одержуючи цільову сполуку (55a-i). Сполука 55a: вихід 1,30 г, 25% у вигляді олії жовтого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 306,01 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 55b: вихід 2,78 г, 70% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО): 1,27 (t, 3H), 1,85-1,91 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 4H), 4,23 (q, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H). APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 346,14 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 55c: вихід 3,00 г, 65% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 348,04 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 55d: вихід 4,39 г, 50% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 354,15 (82%), 396,09 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 100%). Сполука 55e: вихід 1,40 г, 22% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,43 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,44 (q, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H). APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 357,07 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 55f: вихід 4,40 г, 77% у вигляді твердої речовини жовтого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,43 (t, 3H), 4,43 (q, 2H), 7,48 (d, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,65 (d, 1H). APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 343,99 ( $[M+H]^+$ , 100%), 384,97 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 85%). Сполука 55g: вихід 1,48 г, 56% у вигляді олії жовтого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 354,08 ( $[M+H]^+$ , 100%), 395,10 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 23%). Сполука 55h: вихід 1,71 г, 59% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 354,00 ( $[M+H]^+$ , 100%), 394,96 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 39%). Сполука 55i: вихід 1,76 г, 81% у вигляді олії жовтого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 357,05 ( $[M+H]^+$ , 100%), 398,12 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 48%).

Загальна методика синтезу сполук 56a-e,g,i,j. Триетиламін (5 мл), трет-Bu<sub>3</sub>P (200 мг, 1,00 ммоль, 10 мол.%) і  $PdCl_2[PPh_3]_2$  (202 мг, 0,29 ммоль, 3 мол.%) додавали до розчину відповідного похідного йодида (55a-h) (8,17 ммоль, 1,0 екв.) в безводному ДМФА (10 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім додавали фенілацетилен (1,25 г, 12,25 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 1-4,5 годин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (30 мл) і екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (56a-e,g,i,j). Сполука 56a: вихід 0,98 г, 83% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 280,19 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 56b: вихід 1,84 г, 72% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,38 (t, 3H), 1,97-2,03 (m, 4H), 3,73-3,78 (m, 4H), 4,34 (q, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H). APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 320,15 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 56c: вихід 2,44 г, 89% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.  $^1H$  ЯМР  $\delta_H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1,40 (t, 3H), 3,38 (t, 4H), 3,92 (t, 4H), 4,37 (q, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H). APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 366,30 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 56d: вихід 3,18 г, 78% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 329,25 ( $[M+H]^+$ , 100%), 370,29 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 80%). Сполука 56e: вихід 0,33 г, 67% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 331,29 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 56g: вихід 1,55 г, 85% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 318,24 ( $[M+H]^+$ , 100%), 359,26 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 13%). Сполука 56i: вихід 1,18 г, 92% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 328,21 ( $[M+H]^+$ , 100%), 369,23 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 20%). Сполука 56j: вихід 1,00 г, 95% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 328,26 ( $[M+H]^+$ , 100%).

Загальна методика синтезу сполук 56f,h,k,l. Триетиламін (5 мл), CuI (16 мг, 0,084 ммоль, 4 мол.%) і  $PdCl_2[PPh_3]_2$  (50 мг, 0,071 ммоль, 3 мол.%) додавали до розчину відповідного похідного йодиду (55e,f,h,i) (2,00 ммоль, 1,0 екв.) в MeCN (20 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали 4-фторфенілацетилен (360 мг, 3,00 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2,5-4 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, гексан/етилацетат), одержуючи цільову сполуку (56f,h,k,l). Сполука 56f: вихід 0,25 г, 72% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 349,20 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 56h: вихід 0,64 г, 95% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС (16f) ( $m/z$  (інтенсивність)): 336,20 ( $[M+H]^+$ , 100%), 377,22 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 52%). Сполука 56k: вихід 0,49 г, 80% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 346,21 ( $[M+H]^+$ , 100%). Сполука 56l: вихід 0,36 г, 70% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. APCI-МС ( $m/z$  (інтенсивність)): 349,24 ( $[M+H]^+$ , 100%), 390,29 ( $[M+MeCN+H]^+$ , 15%).

Загальна методика синтезу сполук 57a-l. Розчин NaOH (1,48 г, 37,00 ммоль, 5,3 екв.) у воді

(15 мл) додавали до суспензії відповідного складного ефіру (56a-l) (7,24 ммоль, 1,0 екв.) в EtOH (150 мл). Реакційну суміш перемішували при 55-60°C протягом 30 хвилин-5,5 години, охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (100 мл) і підкислювали водним розчином HCl (1M) до досягнення pH 5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування і сушили, одержуючи цільову сполуку (57a-l). Сполука 57a: вихід 442 мг, 48% у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сполука 57b: вихід 314 мг, 60% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 291,80 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 57c: вихід 2,00 г, 90% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 307,90 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 57d: вихід 457 мг, 15% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 315,20 ([M+H]<sup>+</sup>, 13%), 355,89 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 57e: вихід 265 мг, 83% у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 303,23 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 57f: вихід 218 мг, 95% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 321,22 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 57g: вихід 1,30 г, 94% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO): 3,22 (brs, 1H), 7,41-7,48 (m, 5H), 7,79 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,24 (s, 1H). АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 290,18 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 331,23 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 7%). Сполука 57h: вихід 524 мг, 89% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (18f) δ<sub>H</sub> (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO): 3,2 (brs, 1H), 7,41-7,48 (m, 5H), 7,79-7,55 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,24 (s, 1H). Сполука 57i: вихід 1,01 г, 94% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 300,15 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 341,18 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 17%). Сполука 57j: вихід 880 мг, 96% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 300,18 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 341,03 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 10%). Сполука 57k: вихід 420 мг, 90% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 318,17 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%). Сполука 57l: вихід 320 мг, 95% у вигляді твердої речовини білого кольору. АРСІ-МС (m/z (інтенсивність)): 321,19 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 362,27 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 8%).

Загальна методика синтезу сполук 58a-g, 59a-k. TBUTU (411 мг, 1,28 ммоль, 1,5 екв.), триетиламін (0,26 мл, 1,85 ммоль, 2,2 екв.) і 3-імідазол-1-іл-пропіламін (4) або 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламін (6) (0,94 ммоль, 1,1 екв.) додавали до розчину відповідної кислоти (57a-l) (258 мг, 0,85 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-15 годин, потім розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (еквівалентний об'єм), знову перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель; етилацетат/MeOH/NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільову сполуку (58a-g, 59a-k). Сполука 58a: вихід 210 мг, 69% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 58b: вихід 320 мг, 80% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 58c: вихід 230 мг, 79% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 58d: вихід 250 мг, 80% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 58e: вихід 315 мг, 90% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 58f: вихід 147 мг, 43% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 58g: вихід 170 мг, 60% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59a: вихід 125 мг, 41% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59b: вихід 65 мг, 18% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59c: вихід 150 мг, 52% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59d: вихід 130 мг, 42% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59e: вихід 60 мг, 35% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59f: вихід 125 мг, 37% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59g: вихід 85 мг, 52% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59h: вихід 173 мг, 53% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59i: вихід 80 мг, 28% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59j: вихід 115 мг, 48% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору. Сполука 59k: вихід 110 мг, 43% у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

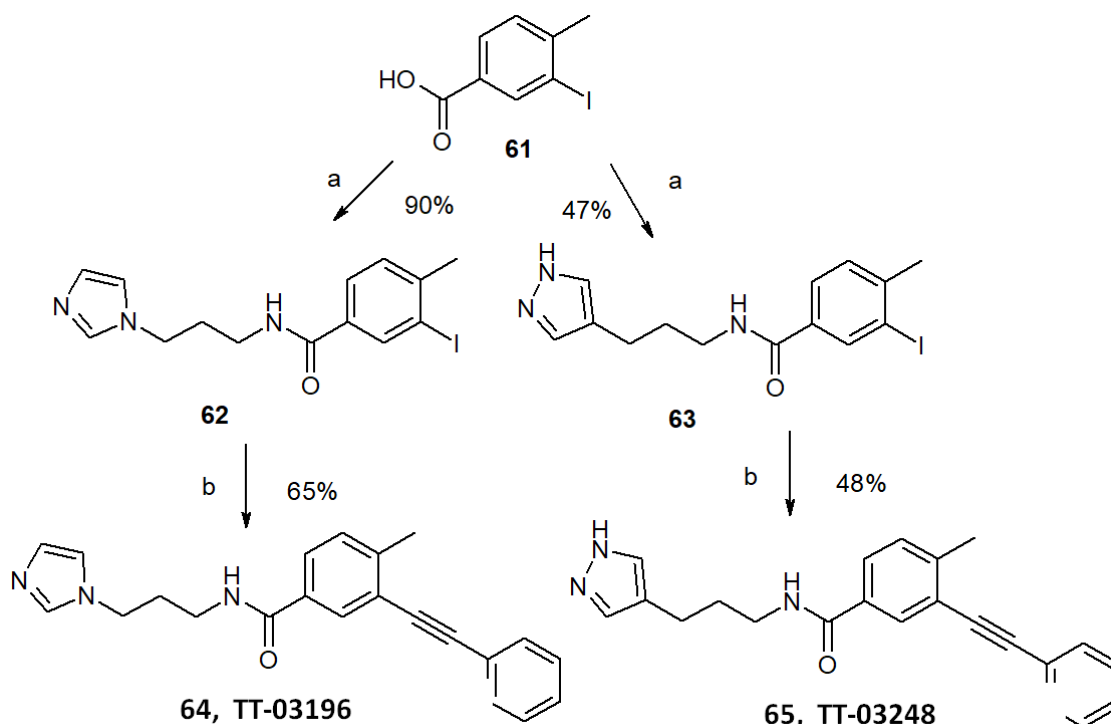


Схема 14. (a) амін 4 або 6, TBUTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, КТ, 20 год; (b) фенілацетилен; PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, трет-Bu<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, Аг, 70-80°C, 2 год

5       Методика синтезу сполуки 62. TBUTU (920 мг, 2,86 ммоль, 1,5 екв.), триетиламін (0,42 мл, 3,00 ммоль, 1,6 екв.) і 3-імідазол-1-іл-пропіламін (4) (263 мг, 2,10 ммоль, 1,1 екв.) додавали до розчину 3-йод-4-метил-бензойної кислоти (61) (500 мг, 1,91 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (20 мл) і ДМФА (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), знову перемішували при  
 10       кімнатній температурі протягом 1,5 години і екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель; етилацетат/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 40:2:1), одержуючи сполуку 62 (635 мг, 90%) у вигляді олії жовтуватого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР δ<sub>H</sub> (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 2,12 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,47 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,25 (brs, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H). APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 370,19 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

15       Методика синтезу сполуки 63. Сполуку 63 одержували відповідно до Методики синтезу сполуки 62, використовуючи дигідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (340 мг, 1,72 ммоль, 0,90 екв.) і триетиламін (1,5 мл, 10,67 ммоль, 5,6 екв.). Вихід 300 мг, 47% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 370,15 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 411,17 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 20%).  
 20       Методика синтезу сполуки 64. Триетиламін (2 мл), трет-Bu<sub>3</sub>P (43 мг, 0,21 ммоль, 10 мол.%) і PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (43 мг, 0,06 ммоль, 3 мол.%) додавали до розчину сполуки 62 (630 мг, 1,71 ммоль, 1,0 екв.) в ДМФА (4 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім додавали фенілацетилен (261 мг, 2,56 ммоль, 1,5 екв.).  
 25       Реакційну суміш перемішували при 75-80°C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат), одержуючи сполуку 64 (380 мг, 65%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

30       Методика синтезу сполуки 65. Сполуку 65 одержували відповідно до Методики синтезу сполуки 62, використовуючи дигідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (340 мг, 1,72 ммоль, 0,90 екв.) і триетиламін (1,5 мл, 10,67 ммоль, 5,6 екв.). Вихід 300 мг, 47% у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 370,15 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%), 411,17 ([M+MeCN+H]<sup>+</sup>, 20%).

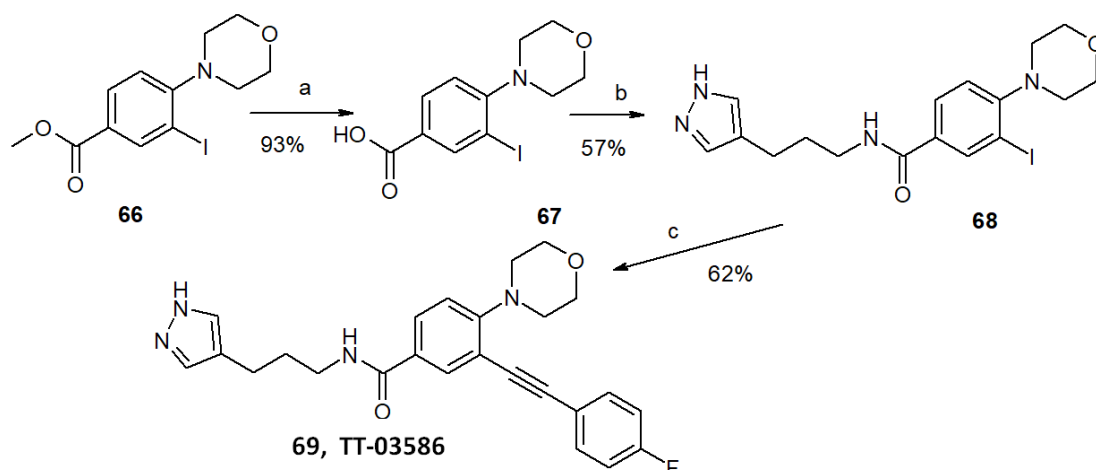


Схема 15. (a) NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, 55-60°C, 2 год; (b) амін 6, TBTU, Et<sub>3</sub>N, DCM, КТ, 12 год; (c) 4-фторфенілацетилен; PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, MeCN, Аг, кипіння зі зворотним холодильником, 3 год

Методика синтезу сполуки 65. Сполуку 65 одержували відповідно до Методики синтезу сполуки 64, використовуючи сполуку 63 (290 мг, 0,78 ммоль, 1,0 екв.), фенілацетилен (120 мг, 1,17 ммоль, 1,5 екв.), трет-Bu<sub>3</sub>P (20 мг, 0,1 ммоль, 10 мол.%), PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (20 мг, 0,03 ммоль, 3 мол.%), триетиламін (1 мл) і ДМФА (3 мл). Вихід 130 мг, 48% у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Методика синтезу сполуки 66. Сполуку 66 одержували таким же способом, як і її етилефірний аналог 55с.

Методика синтезу сполуки 67. Розчин NaOH (1,09 г, 27,00 ммоль, 5,0 екв.) у воді (5 мл) додавали до суспензії сполуки 66 (1,88 г, 5,41 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (110 мл). Реакційну суміш перемішували при 50-55°C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (70 мл) і підкислювали водним розчином HCl (1M) до досягнення pH 5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування і сушили, одержуючи сполуку 67 (1,66 г, 93%) у вигляді твердої речовини світло-жовтуватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 334,11 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполуки 68. TBTU (1,93 г, 6,00 ммоль, 1,5 екв.), триетиламін (2,1 мл, 15,00 ммоль, 3,7 екв.), дигідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (1,03 г, 5,20 ммоль, 1,3 екв.) додавали до розчину сполуки 67 (1,33 г, 4,00 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), знову перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години і екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель; етилацетат/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 40:2:1), одержуючи сполуку 68 (1,00 г, 57%) у вигляді олії жовтуватого кольору. APCI-МС (m/z (інтенсивність)): 441,31 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%).

Методика синтезу сполуки 69. Триетиламін (0,2 мл, 1,42 ммоль, 3,5 екв.), CuI (7 мг, 0,037 ммоль, 4 мол.%) і PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (12 мг, 0,017 ммоль, 2 мол.%) додавали до розчину сполуки 68 (686 мг, 2,00 ммоль, 1,0 екв.) в MeCN (20 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали 4-фторфенілацетилен (75 мг, 0,6 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH, 10:1), одержуючи сполуку 69 (108 мг, 62%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

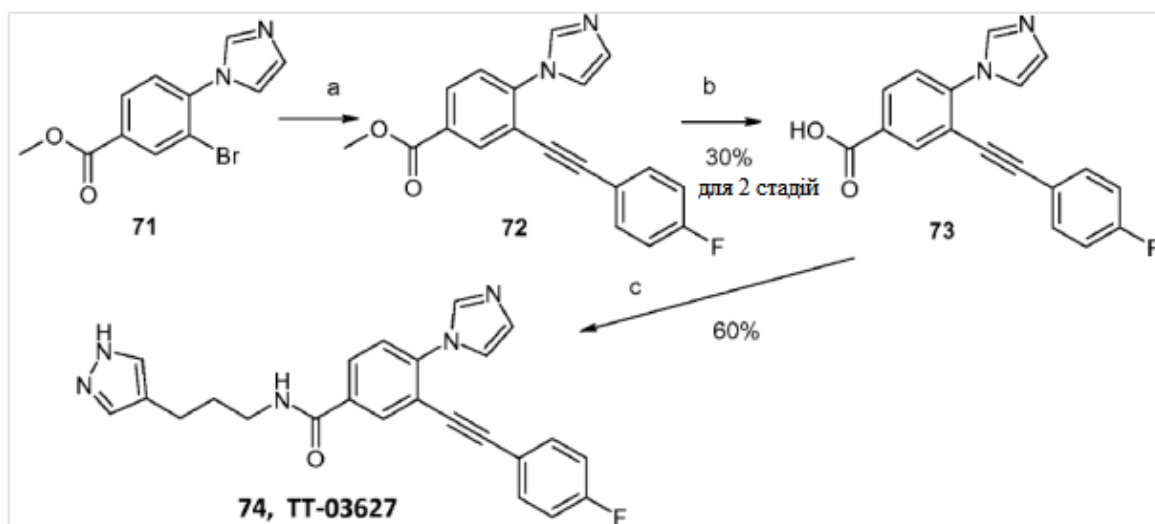


Схема 16. (а) 4-фторфенілацетилен;  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{Ar}$ , кипіння зі зворотним холодильником, 8 год; (b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 1 год; (c) амін 6,  $\text{TBUTU}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{KT}$ , 8 год

Методика синтезу сполуки 73. Суміш метилового складного ефіру 3-бром-4-імідазол-1-іл-бензойної кислоти (71) (280 мг, 1,00 ммоль, 1,0 екв.), 4-фторфенілацетилену (160 мг, 1,33 ммоль, 1,3 екв.),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (35 мг, 0,05 ммоль, 5 мол.%),  $\text{CuI}$  (10 мг, 0,05 ммоль, 5 мол.%) і триетиламіну (0,5 мл) в  $\text{MeCN}$  (7 мл) кип'ялили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4 годин. Потім додавали додаткову кількість  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (35 мг, 0,05 ммоль, 5 мол.%),  $\text{CuI}$  (10 мг, 0,05 ммоль, 5 мол.%) і 4-фторфенілацетилену (60 мг, 0,50 ммоль, 0,5 екв.). Одержану суміш кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,  $\text{DCM}$ /етилацетат), одержуючи проміжну сполуку 72 (165 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували на наступній стадії без дослідження. До розчину проміжної сполуки 72 (165 мг, 0,52 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) додавали розчин  $\text{NaOH}$  (200 мг, 5,00 ммоль) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підкислювали концентрованим водним розчином  $\text{HCl}$  до досягнення  $\text{pH}$  4-5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною водою і діетиловим ефіром і сушили, одержуючи сполуку 73 (90 мг, 30% для 2 стадій) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.  $\text{APCI-MS}$  ( $m/z$  (інтенсивність)): 307,12 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 74. Суміш сполуки 73 (90 мг, 0,29 ммоль, 1,0 екв.),  $\text{TBUTU}$  (113 мг, 0,35 ммоль, 1,2 екв.), триетиламіну (0,21 мл, 1,45 ммоль, 5,0 екв.) перемішували при кімнатній температурі в сухому  $\text{DMF}$  (5 мл) протягом 5 хвилин. Потім додавали гідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (57 мг, 0,35 ммоль, 1,2 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Органічні шари об'єднували, промивали водним розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 мл), водою ( $3 \times 30$  мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ ), одержуючи сполуку 74 (72 мг, 60%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

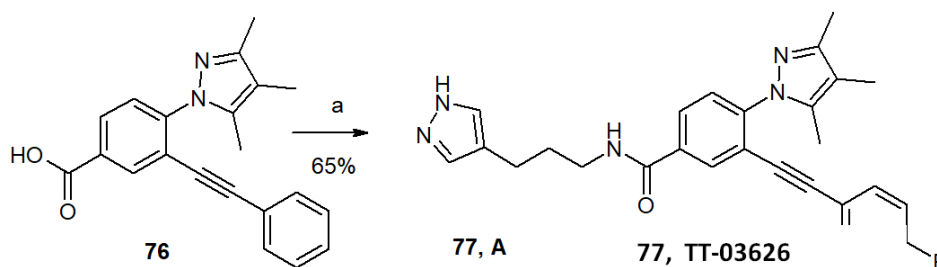


Схема 17. (а) амін 6,  $\text{TBUTU}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{KT}$ , 12 год



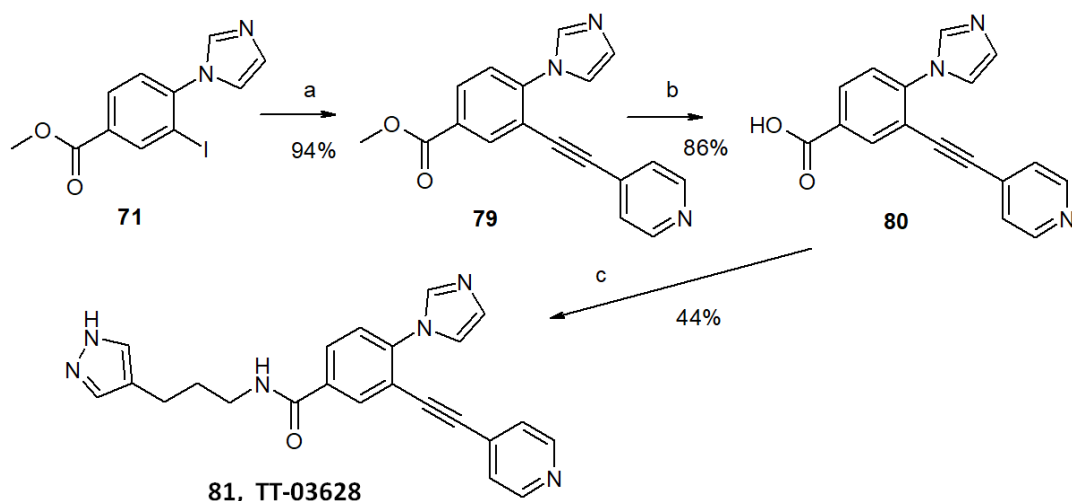


Схема 18. (а) 4-піридилацетилен;  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{Ar}$ , кипіння зі зворотним холодильником, 6 год; (b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 1 год; (c) амін 6,  $\text{TBUTU}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{KT}$ , 8 год

Методика синтезу сполуки 77. Суміш 3-фенілетиніл-4-(3,4,5-триметил-піразол-1-іл)-бензойної кислоти (76) (100 мг, 0,30 ммоль, 1,0 екв.),  $\text{TBUTU}$  (126 мг, 0,39 ммоль, 1,3 екв.), триетиламіну (0,23 мл, 1,65 ммоль, 5,5 екв.) в сухому  $\text{DMF}$  (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Потім додавали гідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (63 мг, 0,39 ммоль, 1,3 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, розбавляли водою (100 мл), екстрагували етилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Органічні шари об'єднували, промивали водним розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 мл), водою ( $3 \times 30$  мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ ), одержуючи сполуку 77 (85 мг, 65%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Методика синтезу сполуки 79. Суміш метилового складного ефіру 3-йод-4-імідазол-1-іл-бензойної кислоти (71) (492 мг, 1,50 ммоль, 1,0 екв.), 4-піридилацетилену (206 мг, 2,00 ммоль, 1,3 екв.),  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (53 мг, 0,075 ммоль, 5 мол.%),  $\text{CuI}$  (14 мг, 0,075 ммоль, 5 мол.%), триетиламіну (0,5 мл) і  $\text{MeCN}$  (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 6 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель,  $\text{DCM}/\text{EtOH}$ , 40:1), одержуючи сполуку 79 (430 мг, 94%) у вигляді твердої речовини коричневато-сірого кольору.  $\text{APCI-MS}$  ( $m/z$  (інтенсивність)): 304,07 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 80. До розчину сполуки 79 (430 мг, 1,42 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) додавали розчин  $\text{NaOH}$  (200 мг, 5,00 ммоль) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, підкислювали концентрованим водним розчином  $\text{HCl}$  до досягнення  $\text{pH}$  4-5. Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, промивали холодною водою і діетиловим ефіром і сушили, одержуючи сполуку 80 (349 мг, 86%) у вигляді твердої речовини сірого кольору.  $\text{APCI-MS}$  ( $m/z$  (інтенсивність)): 290,09 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100%).  $\text{APCI-MS}$  ( $m/z$  (інтенсивність)): 288,04 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 100%).

Методика синтезу сполуки 81. Сполуку 81 одержували відповідно до Методики синтезу сполуки 74, використовуючи сполуку 80 (150 мг, 0,52 ммоль, 1,0 екв.),  $\text{TBUTU}$  (200 мг, 0,62 ммоль, 1,2 екв.), триетиламін (0,36 мл, 2,60 ммоль, 5,0 екв.) і гідрохлорид 3-(1H-піразол-4-іл)-пропіламіну (6) (100 мг, 0,62 ммоль, 1,2 екв.). Вихід 91 мг, 44% у вигляді твердої речовини білого кольору.

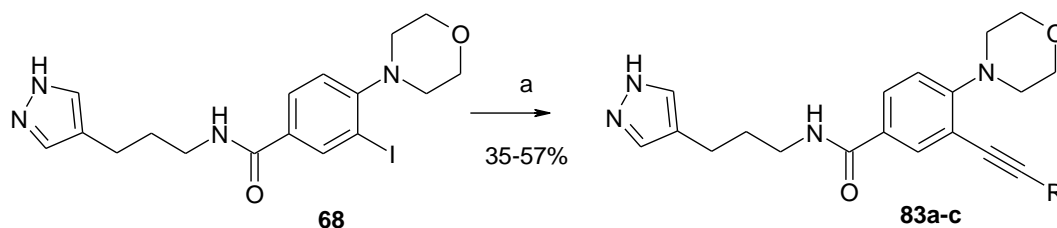


Схема 19. (а) ацетилен;  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{Ar}$ , кипіння зі зворотним холодильником, 3-4 год

5

Таблиця 13

	R-	Кінцева сполука	Код ASE	Код ТН	Вихід (%)
1	4-Py-	83a	ASE 51126871	ТН-03631-1	57
2		83b	ASE 51130785	ТН-03655-1	36
3		83c	ASE 51126873	ТН-03633-1	35

Методика синтезу сполук 83а-с. Сполуки 83а-с одержували відповідно до Методики синтезу сполуки 69, використовуючи відповідні ацетилени. Сполука 83а: вихід 85 мг, 57% у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Сполука 83b: вихід 65 мг, 36% у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Сполука 83с: вихід 60 мг, 35% у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

10

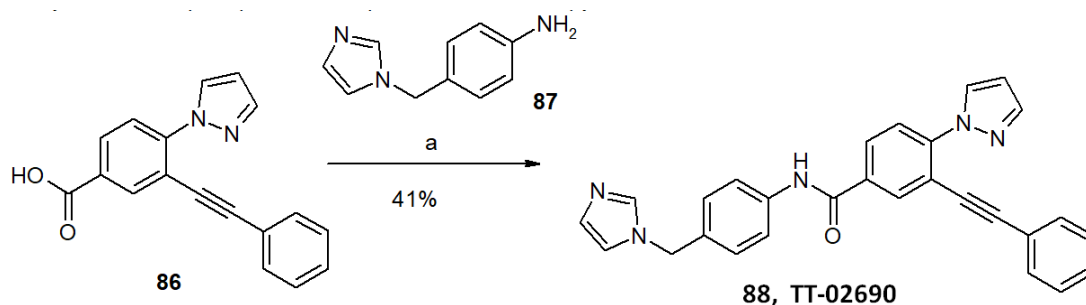


Схема 20. (а) TBTU,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, КТ, 20 год

15

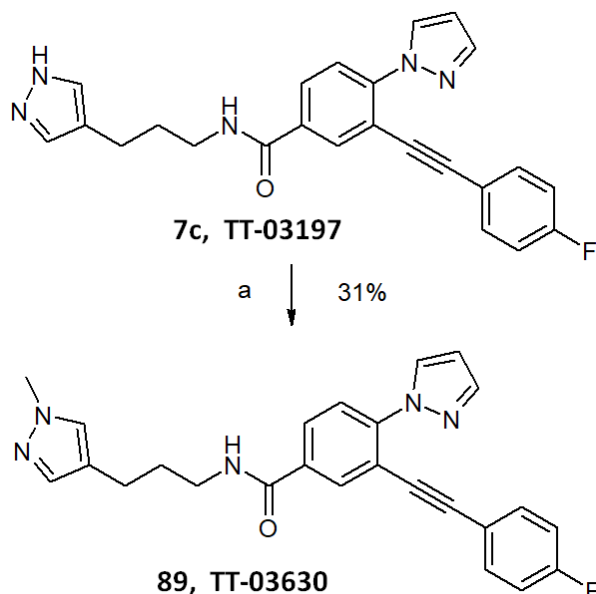
Методика синтезу сполуки 88. Суміш сполуки 86 (128 мг, 0,44 ммоль, 1,00 екв.), 4-імідазол-1-ілметил-феніламіну (87) (92 мг, 0,53 ммоль, 1,2 екв.), TBTU (241 мг, 0,75 ммоль, 1,7 екв.), триетиламіну (0,2 мл, 1,44 ммоль, 3,3 екв.), DCM (3 мл) і ТГФ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, розбавляли еквівалентним об'ємом насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану суміш екстрагували DCM. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, етилацетат/MeOH, 20:1), одержуючи сполуку 88 (80 мг, 41%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

20

25

До розчину сполуки 7с (173 мг, 0,42 ммоль, 1,0 екв.) в сухому ДМФА (2 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (87 мг, 0,63 ммоль, 1,5 екв.) і MeI (239 мг, 1,68 ммоль, 4,0 екв.). Суміш перемішували при 40°C протягом 24 годин, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали водою (3×30 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, DCM/етилацетат), одержуючи сполуку 89 (55 мг, 31%) у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору.

30

Схема 21. (а) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 40°C, 24 год

- 5 Експериментальна частина: Загальні експериментальні способи. РХМС. Аналіз РХ/МС проводили на Surveyor MSQ (Thermo Fisher Scientific) з іонізацією АРСІ. 1. Тип колонки ВЕРХ: Phenomenex Onyx Monolithic C18; 25×4,6 мм; Частина №: СНО-7645. 2. Розчинник для розчинення зразків: 50% ДМСО, 50% ацетонітрил. 3. Швидкість потоку: 1,5 мл/хв; температура колонки 25°C. 4. Рухома фаза: А = 0,1% розчин мурашиної кислоти у воді, В = 0,1% розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі. 5. Градієнт:

час, хв	А%	В%
0,0	100	0
0,1	100	0
2,1	5	95
2,5	5	95
2,6	100	0
4,0	100	0

6. Детектування: діодна матриця (PDA), 200-800 нм; детектор з фотодіодною матрицею. Детектування проводили в усій ультрафіолетовій і видимій області спектра від 200 до 800 нм. АРСІ (+ або/та - іони) - хімічна іонізація при атмосферному тиску ELSD (PL-ELS 2100). 7. Загальний час хроматографування: 4,5 хв. 8. Об'єм введеної проби: 2 мкл.

- 15 ЯМР: Спектри <sup>1</sup>H ЯМР знімали на спектрометрі MERCURY plus 400 МГц (Varian). Значення хімічних зсувів наведені в м.ч. відносно тетраметилсілана (TMS), з протонним резонансом залишкового розчинника в якості внутрішнього стандарту.

- 20 ВЕРХ: Аналіз ВЕРХ проводили на приладі Agilent 1100. 1. Тип колонки ВЕРХ: Onyx Monolithic C18, 100×4,6 мм. 2. Швидкість потоку: 1 мл/хв; температура колонки - температура навколишнього середовища. 3. Рухома фаза: А = 0,1% TFA у воді, В = 0,1% TFA в ацетонітрилі.

- Перелік скорочень: Ас - ацетил, MeCO, АРСІ - хімічна іонізація при атмосферному тиску, водн. - водний, Аг - арил або аргон, атм. - атмосфера(и), brs - уширений синглет, Bu - бутил, конц. - концентрований, d - дублет, DABCO - 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, DCM - дихлорметан, dd - дублет дублетів, DIPEA - діізопропілетиламін, ДМФА - диметилформамід, ДМСО - диметилсульфоксид, dppf - 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен, ELSD - випарний нефелометричний детектор, Et - етил, екв. - еквівалент, год - година(и), ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія, i- - ізо-, i-Pr - і-пропіл, m - мультиплет, Me - метил, MeCN - ацетонітрил, МГц - мегагерц, н- - нормальний-, н-Bu - н-бутил, хв - хвилина(и), МС - мас-спектроскопія, MWI - мікрохвильове опромінення, NBS - N- бромсукцинімід, ЯМР - Ядерний магнітний резонанс, PDA - фотодіодна матриця, Ph - фенол, Pr - пропіл, q - квартет, Ra-Ni - нікель Ренея, КТ - кімнатна температура, s - синглет, t - триплет, t- - трет-, TBTU - N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотріазол-1-іл)уронія тетрафторборат, трет-Bu - трет-бутил, ТГФ - тетрагідрофуран, TMS (tms) - триметилсиліл, UV - ультрафіолет.

ПРИКЛАД 3

В даному прикладі наведена таблиця сполук відповідно до даного винаходу і їх активність по відношенню до двох різних клітинних ліній (тобто, MV4-11 і U-397). IC50 поділені на 5 категорій: A < 1 мкМ, B 1-5 мкМ, C 5-10 мкМ, D 10-20 мкМ і E >20 мкМ.

Ідентиф. сполуки	MV4-11 IC50, мкМ	U-937 IC50, мкМ
TT-01901	A	A
TT-01902	D	C
TT-02683	A	A
TT-02684	A	A
TT-02686	C	D
TT-02689	B	B
TT-02690	C	D
TT-02691	D	C
TT-02692	E	A
TT-02694	E	A
TT-02695	A	A
TT-02707	E	A
TT-02709	E	A
TT-02713	E	A
TT-02715	A	A
TT-02717	A	A
TT-02721	E	E
TT-02731	A	A
TT-02732	A	A
TT-02741	A	A
TT-02745	A	A
TT-02746	A	A
TT-02747	D	C
TT-02749	A	A
TT-02750	A	A
TT-02751	A	A
TT-02752	C	D
TT-02760	D	D
TT-02793	E	C
TT-02796	D	D
TT-02797	E	E
TT-02800	D	B
TT-02801	D	B
TT-02802	E	B
TT-02803	E	A
TT-02804	E	A
TT-02805	B	A
TT-02927	D	C
TT-02928	D	C
TT-02929	E	E
TT-02930	E	E
TT-02931	E	D
TT-02932	E	E
TT-02933	E	E
TT-02935	D	C
TT-02936	E	E
TT-02937	E	E
TT-02938	E	E
TT-02939	E	C
TT-02940	E	D
TT-02941	D	C
TT-02942	E	C
TT-02943	D	B

Ідентиф. сполуки	MV4-11 IC50, мкМ	U-937 IC50, мкМ
ТТ-02944	Е	Д
ТТ-02945	Е	Е
ТТ-02946	Е	С
ТТ-02947	Е	А
ТТ-02948	Е	Е
ТТ-02949	Д	С
ТТ-03071	В	В
ТТ-03073	Е	Е
ТТ-03196	А	А
ТТ-03197	А	А
ТТ-03198	А	А
ТТ-03201	А	А
ТТ-03203	А	А
ТТ-03211	А	А
ТТ-03217	А	А
ТТ-03221	А	А
ТТ-03225	А	А
ТТ-03230	А	А
ТТ-03232	А	А
ТТ-03233	А	А
ТТ-03237	Е	Е
ТТ-03242	А	А
ТТ-03245	А	А
ТТ-03246	А	А
ТТ-03248	А	А
ТТ-03252	А	А
ТТ-03256	А	А
ТТ-03261	А	А
ТТ-03264	А	А
ТТ-03303	А	А
ТТ-03304	А	А
ТТ-03305	А	А
ТТ-03306	А	А
ТТ-03308	А	А
ТТ-03309	А	А
ТТ-03311	А	А
ТТ-03312	А	А
ТТ-03321	А	А
ТТ-03322	А	А
ТТ-03323	А	А
ТТ-03324	В	В
ТТ-03326	А	А
ТТ-03327	А	А
ТТ-03328	А	А
ТТ-03330	А	А
ТТ-03331	А	А
ТТ-03332	А	А
ТТ-03334	А	А
ТТ-03337	Д	Е
ТТ-03346	С	Е
ТТ-03351	С	С
ТТ-03354	А	А
ТТ-03355	А	А
ТТ-03357	А	А
ТТ-03359	А	А
ТТ-03364	В	В
ТТ-03569	А	А

Ідентиф. сполуки	MV4-11 IC50, мкМ	U-937 IC50, мкМ
ТТ-03569	A	A
ТТ-03574	C	C
ТТ-03582	A	A
ТТ-03585	A	A
ТТ-03586	A	A
ТТ-03587	A	A
ТТ-03588	A	A
ТТ-03588	A	A
ТТ-03589	A	A
ТТ-03590	A	A
ТТ-03591	A	A
ТТ-03592	A	A
ТТ-03594	A	A
ТТ-03595	A	A
ТТ-03596	A	A
ТТ-03596	A	A
ТТ-03597	A	A
ТТ-03598	A	A
ТТ-03599	A	A
ТТ-03602	A	A
ТТ-03611	A	A
ТТ-03620	A	A
ТТ-03623	A	A
ТТ-03625	A	A
ТТ-03626	A	A
ТТ-03627	A	A
ТТ-03630	A	A
ТТ-03631	A	A
ТТ-03633	A	A
ТТ-03634	A	A
ТТ-03655	A	A
ТТ-03669	A	A
ТТ-03670	A	A
ТТ-03671	A	A
ТТ-03676	A	A
ТТ-03717	A	A
ТТ-03718	A	A
ТТ-03720	A	A
ТТ-03725	A	A
ТТ-03727	A	A
ТТ-03732	A	B
ТТ-03733	A	B
ТТ-03749	B	D
ТТ-03750	A	A
ТТ-03751	A	A
ТТ-03752	A	A
ТТ-03753	A	A
ТТ-03754	A	A
ТТ-03756	A	
ТТ-03761	A	
ТТ-03762	A	
ТТ-03765	A	A
ТТ-03767	A	
ТТ-03768	A	
ТТ-03772	A	
ТТ-03773	A	A
ТТ-03774	A	B

Ідентиф. сполуки	MV4-11 IC50, мкМ	U-937 IC50, мкМ
ТТ-03782	А	А
ТТ-03783	А	А

## ПРИКЛАД 4

В даному прикладі забезпечені дані щодо ефективності сполук відповідно до даного винаходу в ксенотрансплантатних моделях лейкозних клітин людини.

Ефективність сполук тестували в двох типах ксенотрансплантатних моделей лейкозу: підшкірна (ПШ) (розвиток пухлин після ПШ інокуляції клітин) і системна та дисемінована (розвиток пухлин на різних органах після внутрішньовенної інокуляції клітин). Були використані MV4-11 клітини (ATCC CRL-9591) гострого мієломоноцитарного лейкозу (AML).

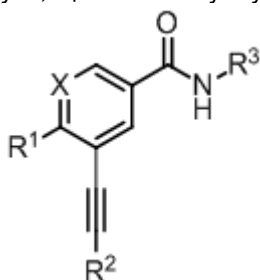
Лікування мишей SCID, інокульованих підшкірно MV4-11 клітинами зі сполуками ТТ-03197 і ТТ-03203, призвело до залежного від дози зниження росту пухлини (Фіг. 1 і 2). Максимальне пригнічення росту пухлини (розраховане, використовуючи формулу:  $STG\% = \frac{\text{об'єм контролю} - \text{об'єм лікування}}{\text{об'єм контролю}} \times 100$ ) становило 28% для мишей, яким вводили 10 мг/кг ТТ-03197, і 55% для мишей, яким вводили 40 мг/кг ТТ-03203 (Фігура 1). Для ТТ-03203 максимальне STG становило 27% для мишей, яким вводили перорально 10 мг/кг ТТ-03203, і 46% для мишей, яким вводили 25 мг/кг ТТ-03203 (Фігура 2).

Було показано, що системна (дисемінована) модель лейкозу дає більш точне уявлення про людське захворювання. У цій моделі лейкозні клітини, або від пацієнта, або з клітинних ліній, вводять внутрішньовенно мишам, і лейкозні клітини імплантуються в кров і кровотворні органи (кістковий мозок, тимус, селезінку).

В системній моделі AML мишей SCID опромінювали 3 Гр і інокульовали внутрішньовенно MV4-11 клітинами через 24 год після опромінення. Мишам вводили контроль-основу, ТТ-01901 і ТТ-03586 в дні 4-58 (Фігура 3). Через 30 днів після імплантації клітин миші, яким вводили основу, поступово ставали хворими, недоглянутими і спостерігалась втрата ваги. Розтин, проведений на хворих мишах, виявив множинні пухлини на внутрішніх органах, збільшення селезінки і печінки у деяких мишей. Миші, яких лікували сполуками, залишалися в живих значно довше. Співвідношення виживання мишей, яких лікували, відносно виживання контрольних мишей у відсотках (T/C) розраховували, використовуючи формулу:  $T/C\% = \frac{\text{середній час виживання мишей, яких лікували}}{\text{середній час виживання контрольних мишей}} \times 100$ . Збільшення виживання (IS) розраховували, використовуючи формулу:  $IS = \frac{\text{середній час виживання мишей, яких лікували} - \text{середній час виживання контрольних мишей}}{\text{середній час виживання контрольних мишей}} \times 100$ . Виживання мишей, яких лікували ТТ-01901, становило 135% і мишей, яких лікували ТТ-03586, 148% відносно мишей, яким вводили основу. Відповідне збільшення виживання становило 35% і 48%.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має наступну структуру:



де X являє собою атом вуглецю або атом азоту,  $R^1$  вибраний з групи, що складається з заміщеного або незаміщеного 5-8-членного гетероциклічного кільця, 5- або 6-членного

гетероарильного кільця,  $C_1$ - $C_6$ алкільної групи,  $\text{H}-\text{N}(\text{R}^a)_2$  і  $\text{H}-\text{OR}^a$ ;  $R^2$  вибраний з групи, що

складається з атома водню, заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного гетероарильного кільця, 5- або 6-членного арильного кільця,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкільної групи, 8-10-членної

гетероциклічної кільцевої системи і  $\text{H}-\text{C}(\text{R}^a)_2$ ;  $R^3$  вибраний з групи, що складається із заміщеної

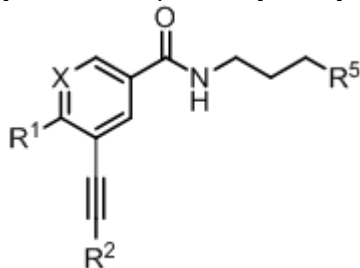
або незаміщеної  $C_2$ - $C_8$ алкілгетероарильної групи,  $C_2$ - $C_8$ алкіленгетероарильної групи,  $C_6$ - $C_{10}$ арильної групи,  $C_2$ - $C_5$ гетероарильної групи,  $C_2$ - $C_8$ алкілгетероциклічної групи,  $C_2$ - $C_8$ алкіленгетероциклічної групи, або, взятий разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, утворює 5-7-членне заміщене або незаміщене гетероциклічне кільце; і  $R^a$  являє собою заміщену

5 або незаміщену  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу або  $C_5$ - $C_6$ арильну групу, де термін "гетероарильна група" стосується ароматичного циклічного кільця (тобто повністю ненасиченого), яке має 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки;

10 термін "гетероцикл" або "гетероциклічне кільце" стосується циклічної сполуки, яка має кільце, в якому щонайменше один або більше атомів, що утворюють кільце, є гетероатомами (кисень, азот, сірка), причому гетероциклічне кільце може бути ароматичним або неароматичним і включає сполуки, які є насиченими, частково ненасиченими і повністю ненасиченими;

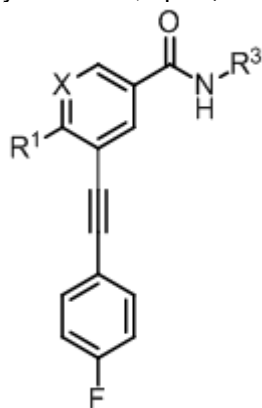
термін "заміщений" стосується однієї або більше з наступних груп:  $C_1$ - $C_6$ алкільні групи, аміни, гідроксильні групи, алкоксигрупи, атоми галогенів,  $C_1$ - $C_6$ алкілгалогеніди, алкілгетероарильні групи, що містять  $C_1$ - $C_6$ алкільний фрагмент та гетероарильну групу, що має 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту, сірки та їх комбінацій, алкілспирти, що містять  $C_1$ - $C_6$ алкільний фрагмент та гідроксил,  $C_1$ - $C_6$ алкілові прості ефіри,  $C_1$ - $C_6$ алкіламіді, алкіламіни, що містять  $C_1$ - $C_6$ алкільний фрагмент та амін, кетони, карбамати, групи ПЕГ (поліетиленгліколь),  $C_3$ - $C_6$ циклоалкільні групи, гетероарильні групи, що містять 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту, сірки та їх комбінацій, нітрили, аміді, гетероциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з кисню, азоту, сірки та їх комбінацій, і алкілгетероциклічні групи, що містять  $C_1$ - $C_6$ алкільний фрагмент та гетероциклічну групу, що має один або більше гетероатомів, вибраних з кисню, азоту, сірки та їх комбінацій.

25 2. Сполука за п. 1, при цьому сполука має наступну структуру:



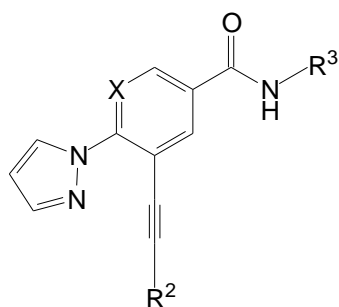
де  $R^5$  являє собою  $C_2$ - $C_5$ гетероарильну групу.

3. Сполука за п. 1, при цьому сполука має наступну структуру:

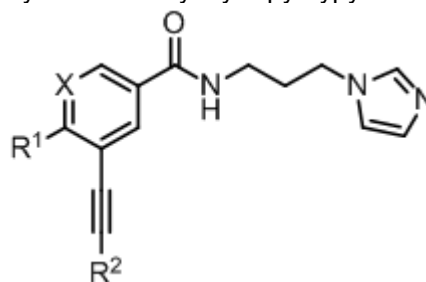
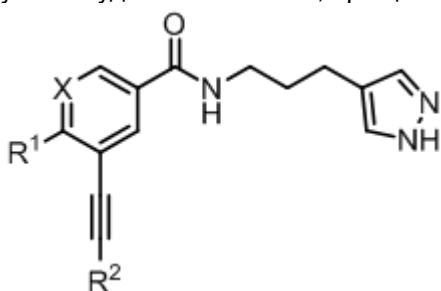


30 4. Сполука за п. 1, при цьому сполука має наступну структуру:



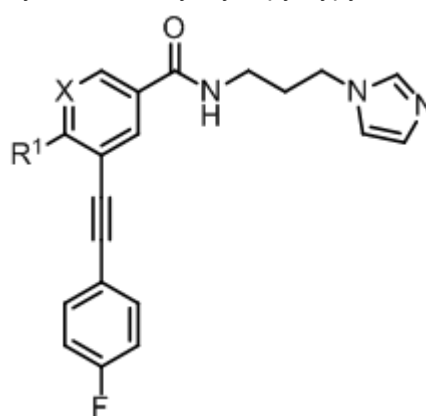
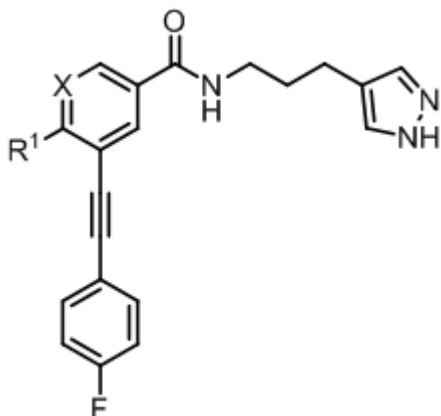


5. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, при цьому сполука має наступну структуру:



або

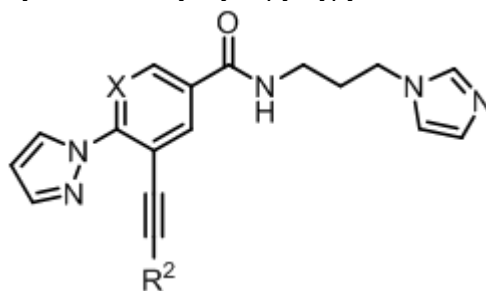
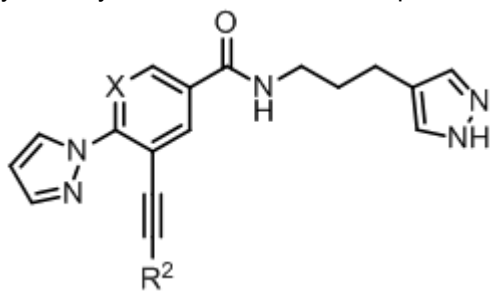
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, при цьому сполука має наступну структуру:



або

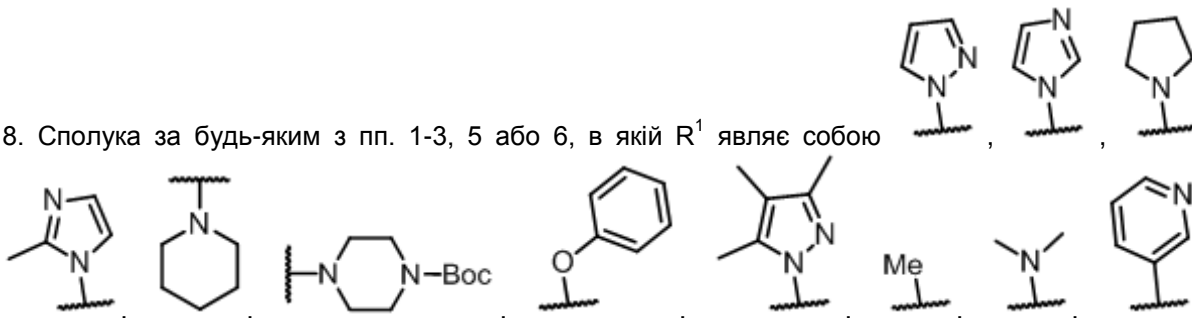
5

7. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 4, при цьому сполука має наступну структуру:



або

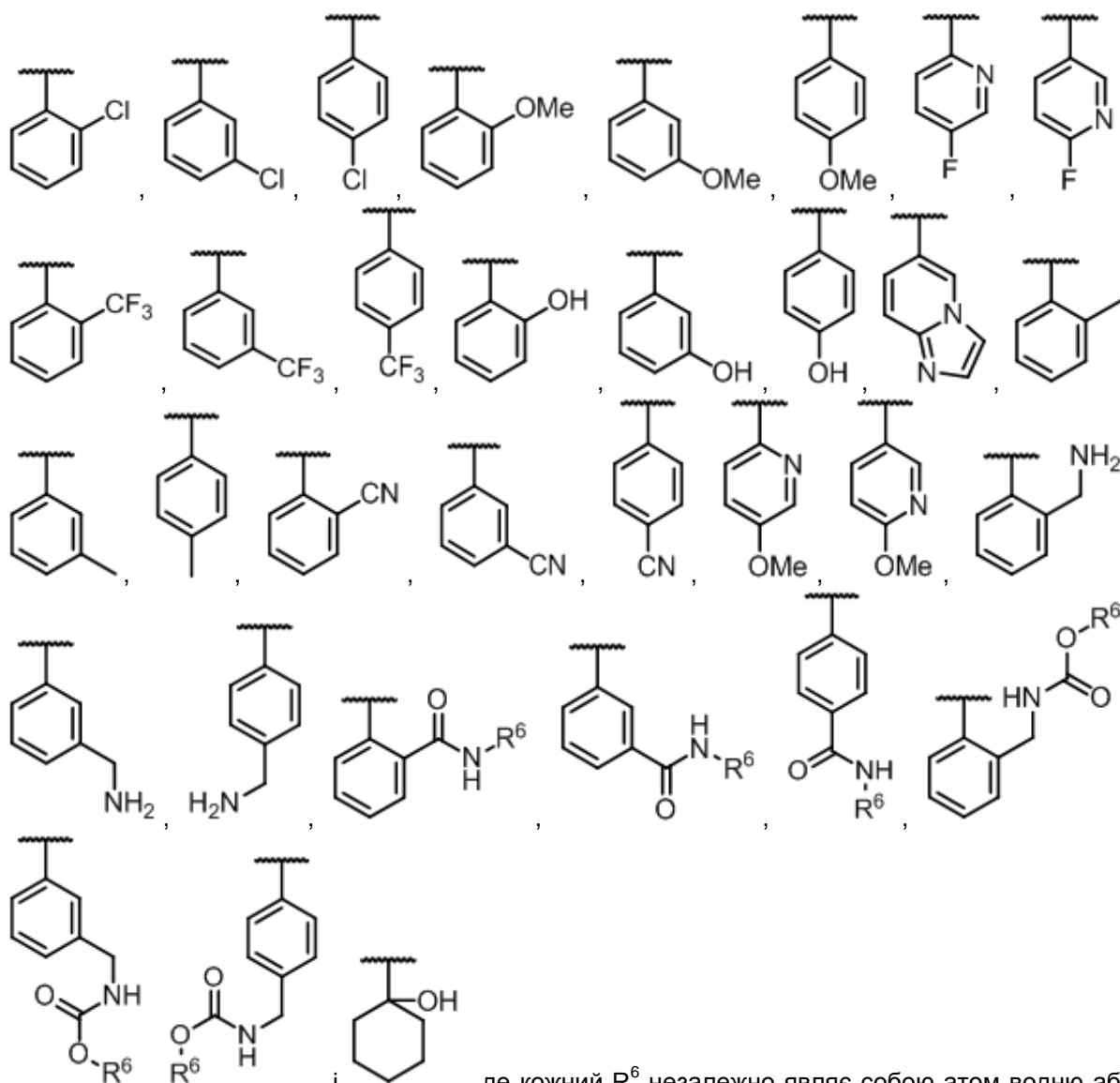
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, 5 або 6, в якій  $R^1$  являє собою



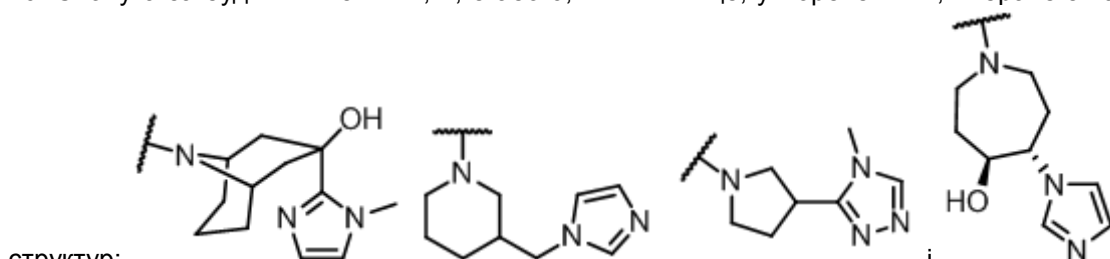


де кожний  $R^6$  незалежно являє собою атом водню або заміщену чи незаміщену  $C_1-C_6$  алкільну групу.



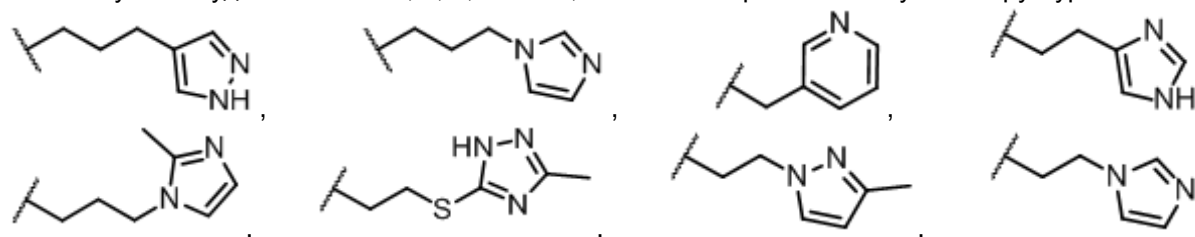


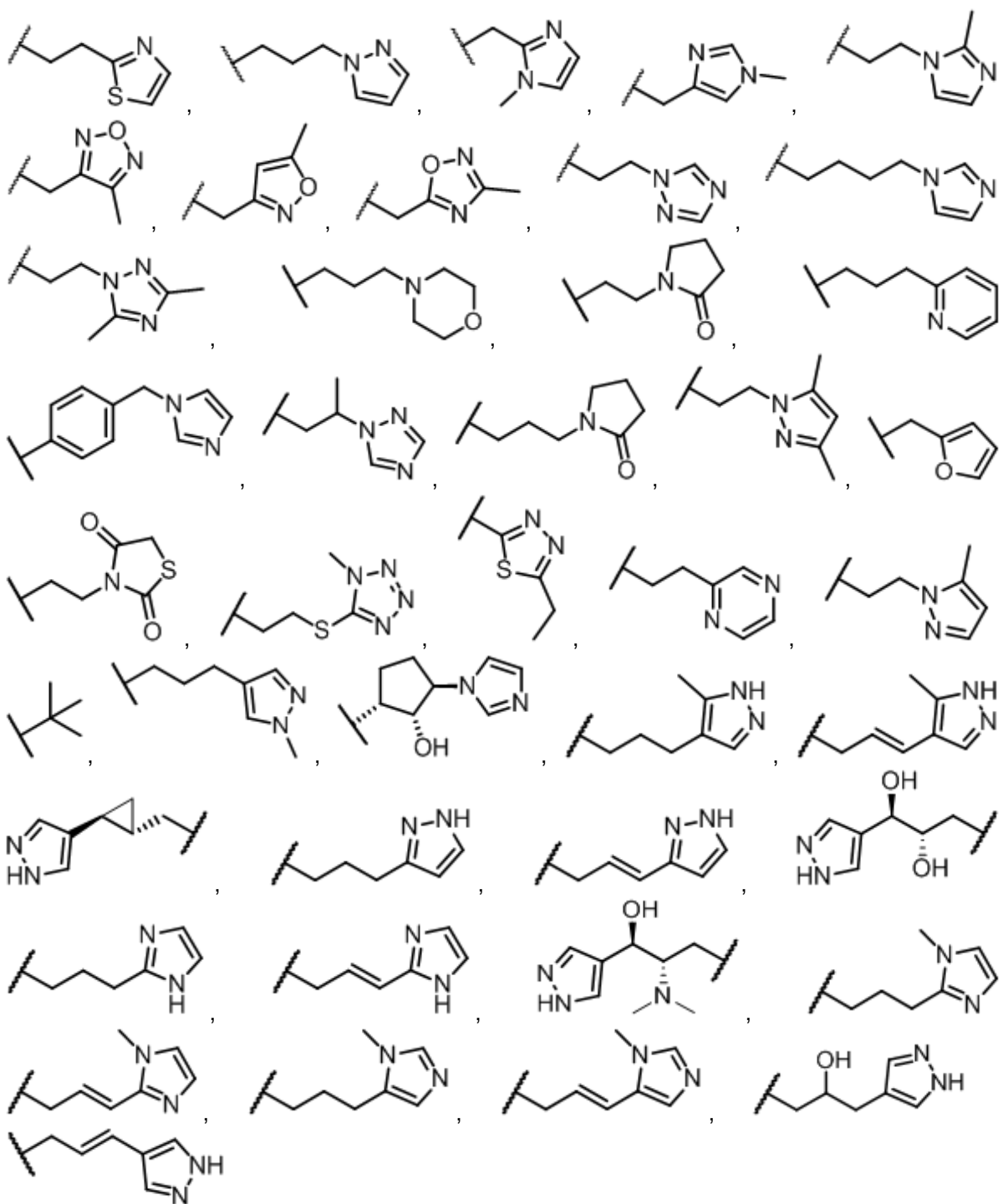
5. де кожний  $R^6$  незалежно являє собою атом водню або заміщену чи незаміщену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну групу і n означає 1, 2, 3 або 4.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1, 4, 8 або 9, в якій кільце, утворене R<sup>3</sup>-N, вибране з наступних



структур:

11. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3, 4, 8 або 9, в якій R<sup>3</sup> вибраний з наступних структур:

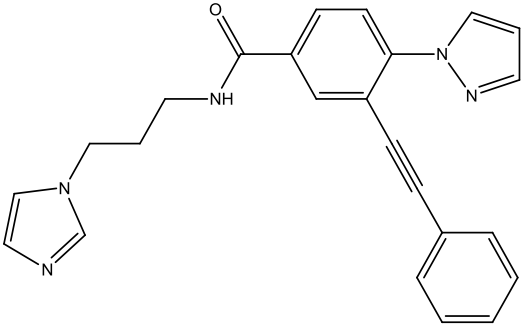
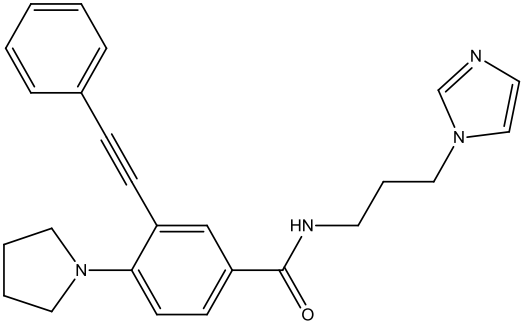
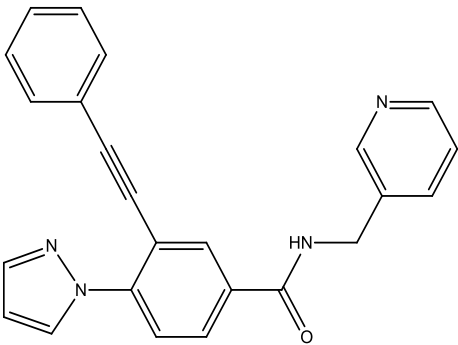
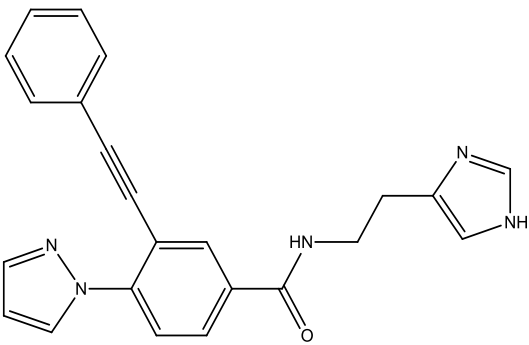
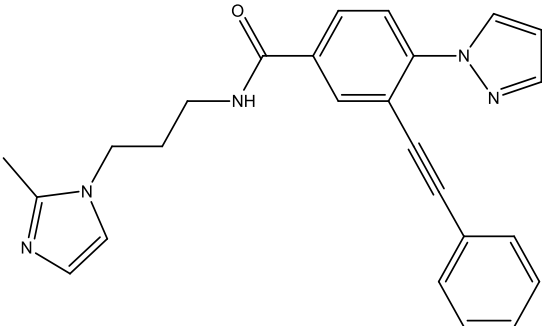


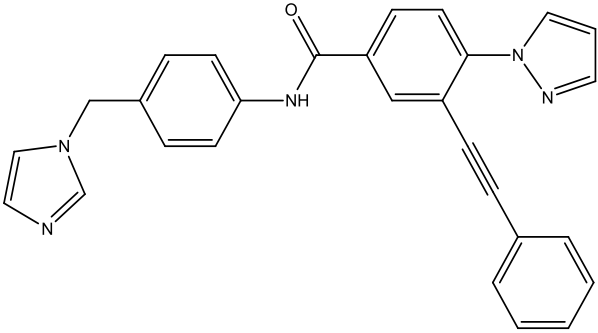
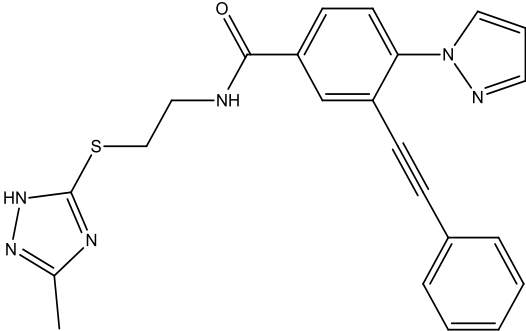
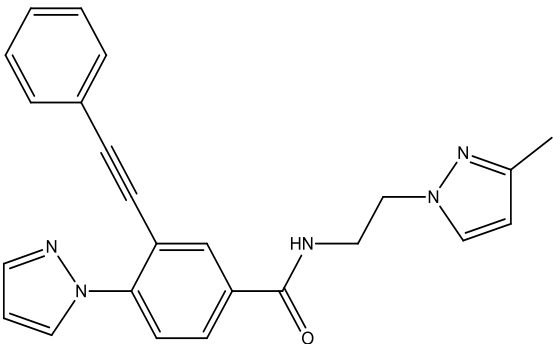
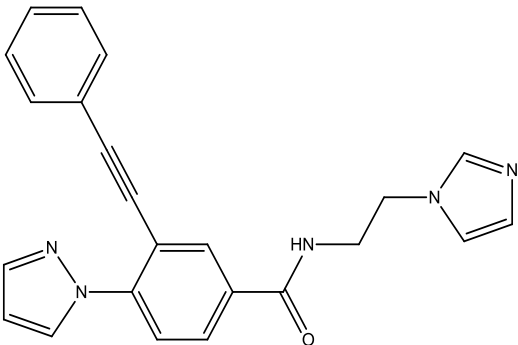
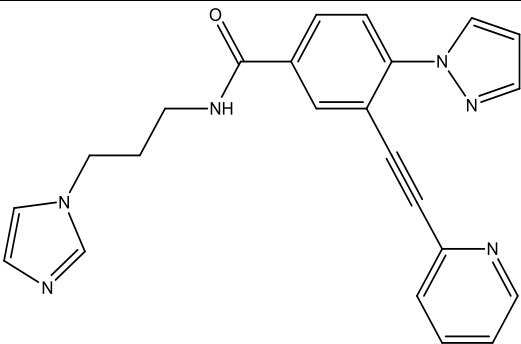


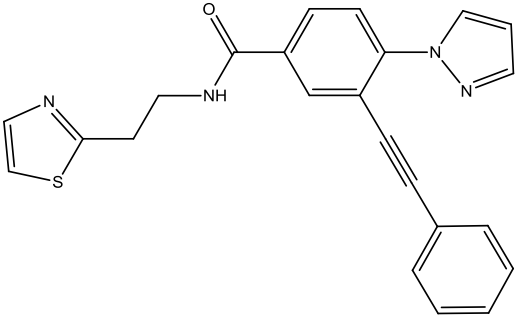
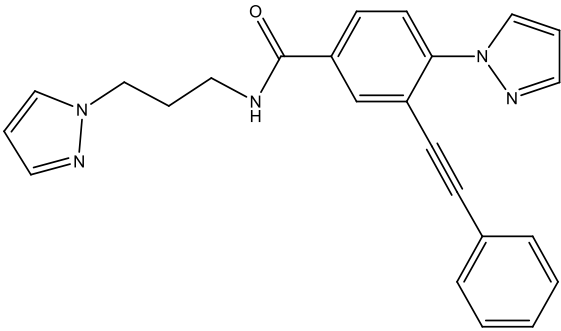
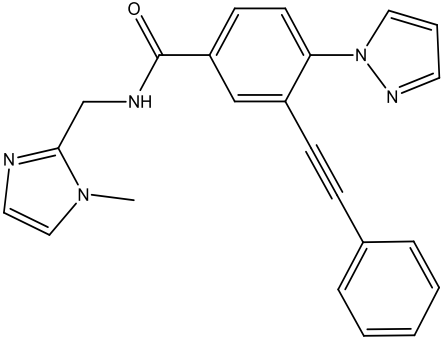
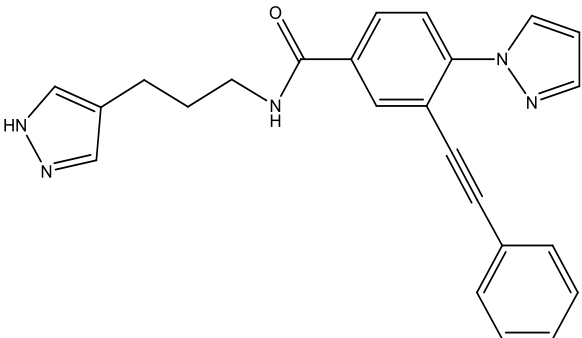
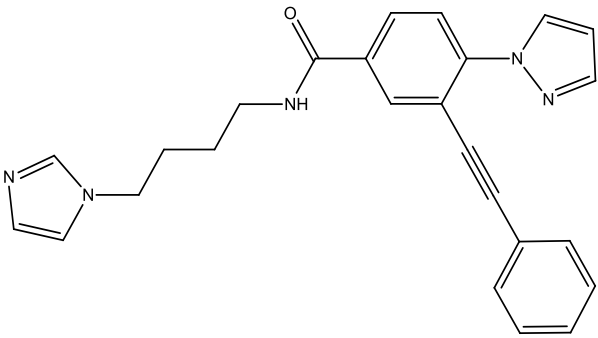
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, 5, 6 або 8-11, в якій  $R^1$  являє собою заміщене або незаміщене 5-8-членне гетероциклічне кільце.

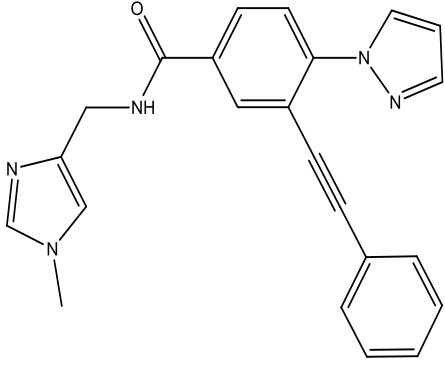
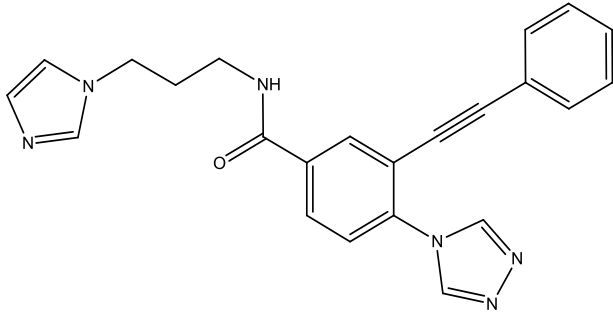
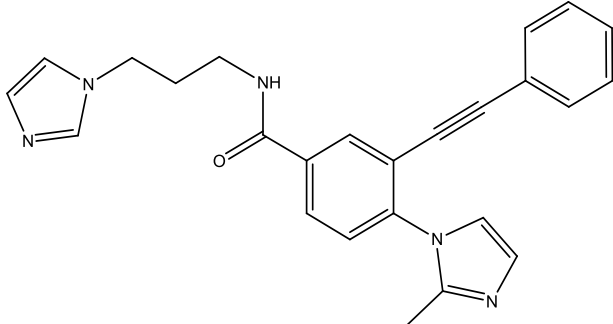
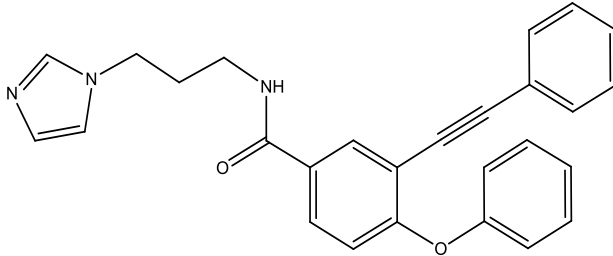
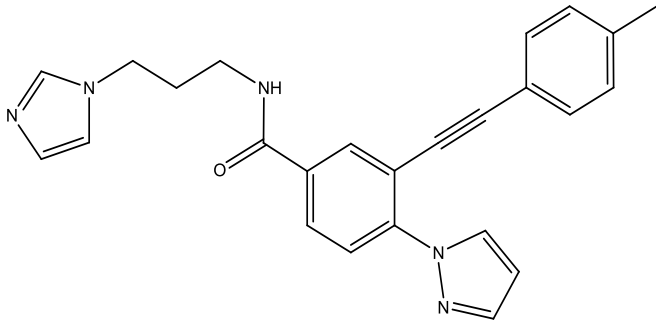
13. Сполука за п. 12, в якій незаміщене 5-8-членне гетероциклічне кільце містить щонайменше один атом азоту.

14. Сполука за п. 1, при цьому сполука вибрана з наступних сполук:

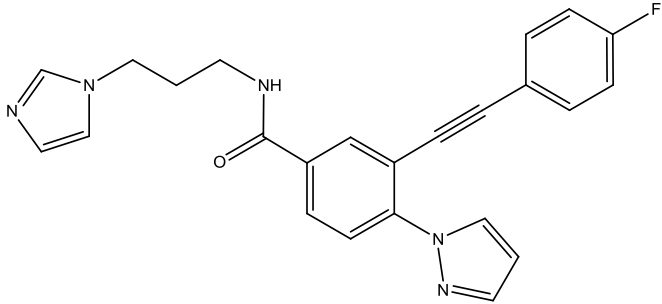
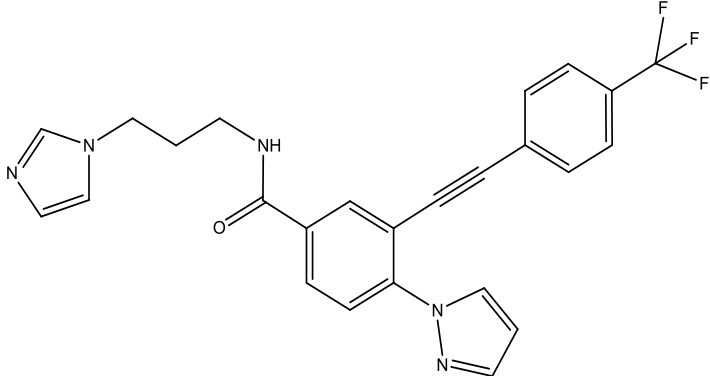
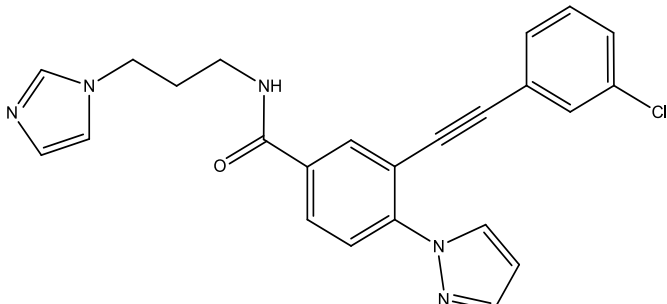
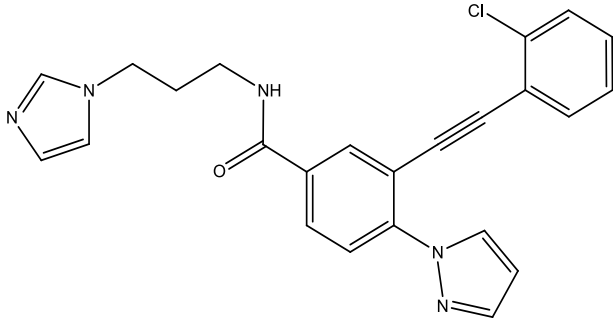
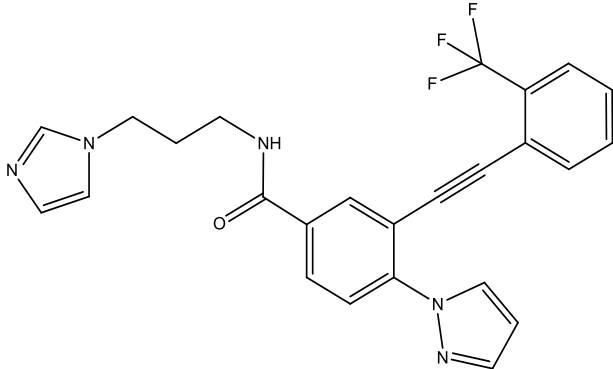
Структура	Ідентиф. структури
	TT-01901
	TT-02683
	TT-02684
	TT-02686
	TT-02689

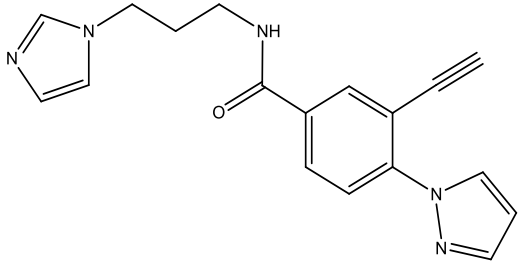
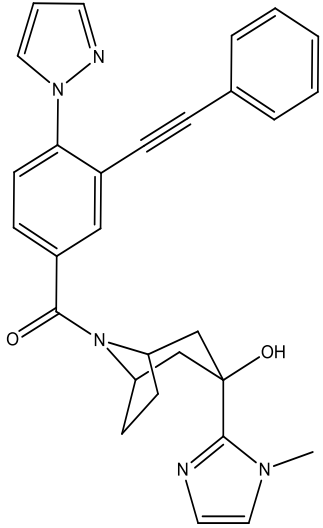
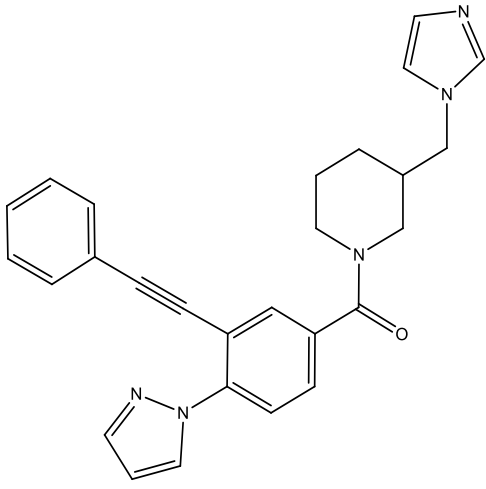
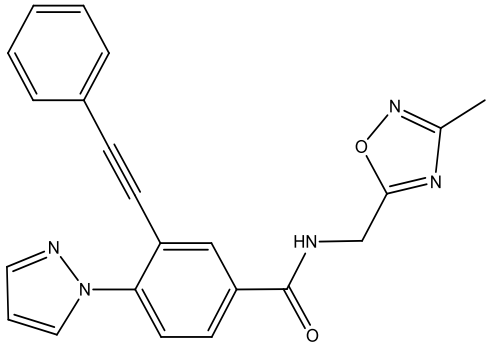
	<p>TT-02690</p>
	<p>TT-02691</p>
	<p>TT-02692</p>
	<p>TT-02694</p>
	<p>TT-02695</p>

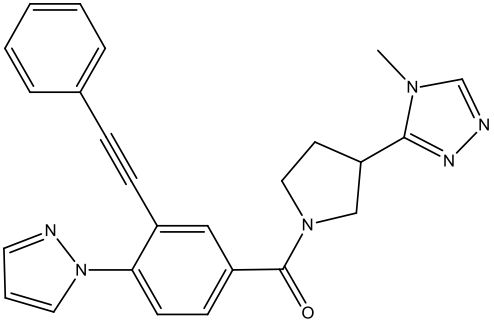
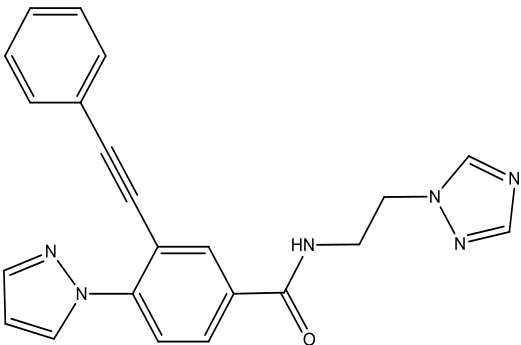
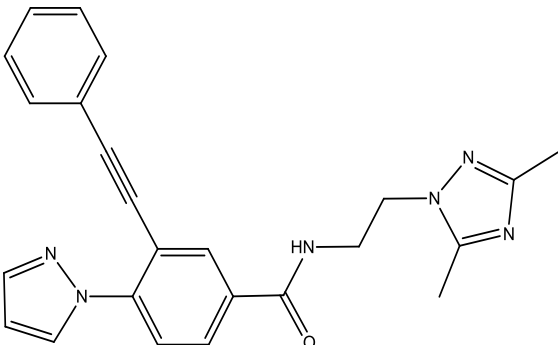
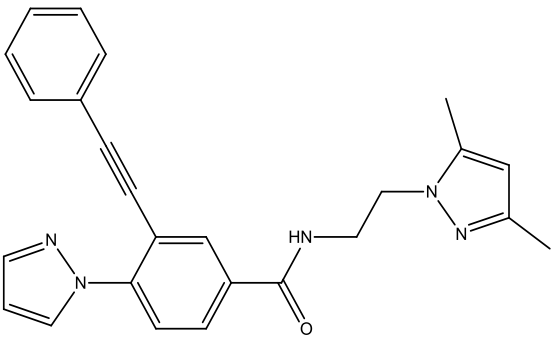
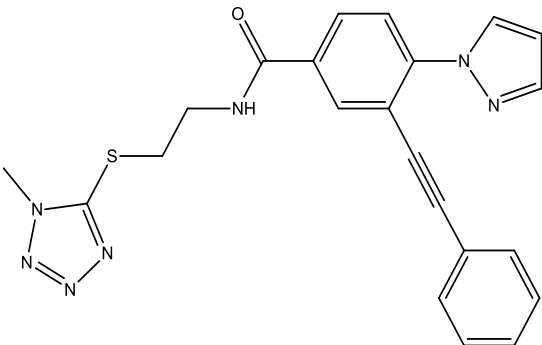
	<p>TT-02707</p>
	<p>TT-02709</p>
	<p>TT-02713</p>
	<p>TT-02715</p>
	<p>TT-02717</p>

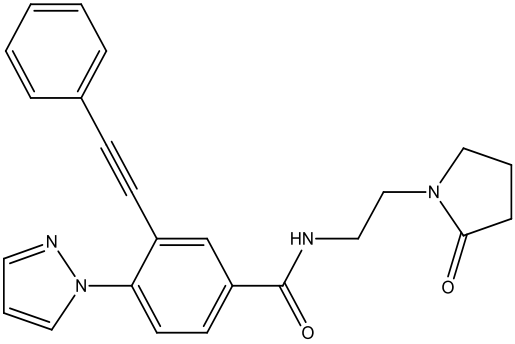
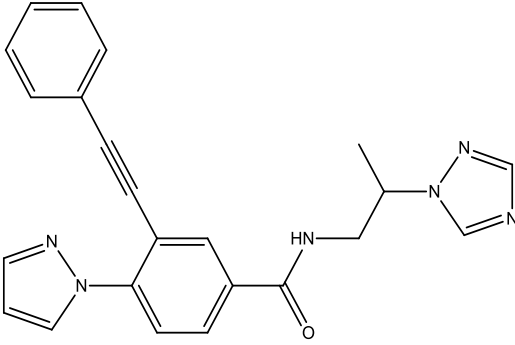
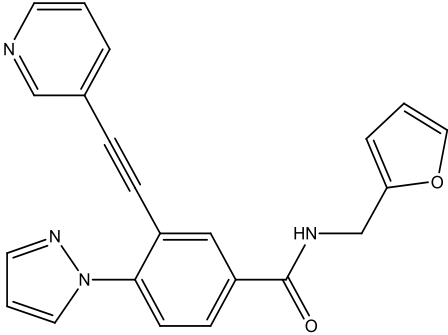
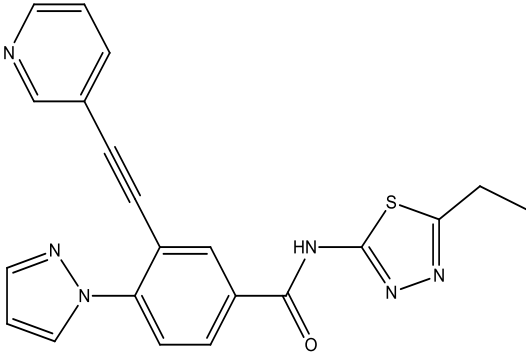
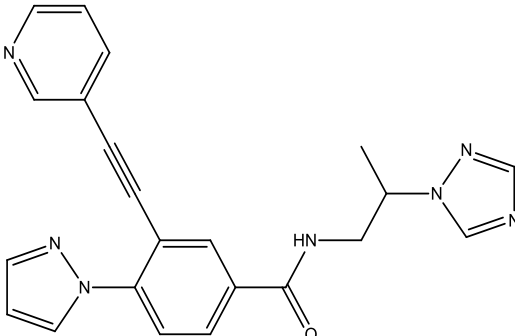
	<p>TT-02721</p>
	<p>TT-02731</p>
	<p>TT-02732</p>
	<p>TT-02741</p>
	<p>TT-02745</p>

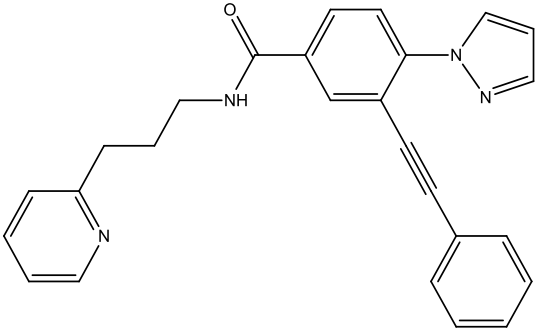
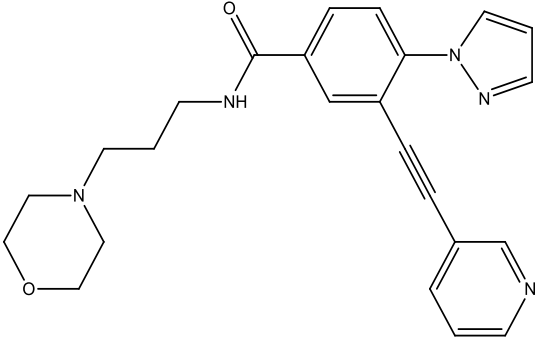
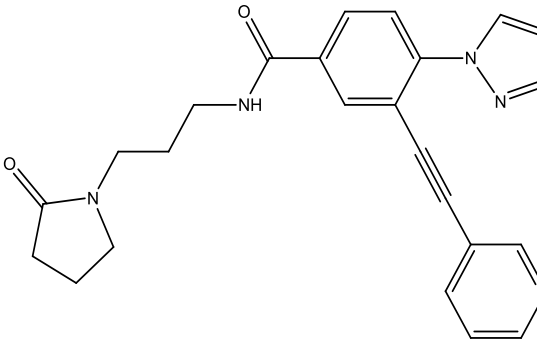
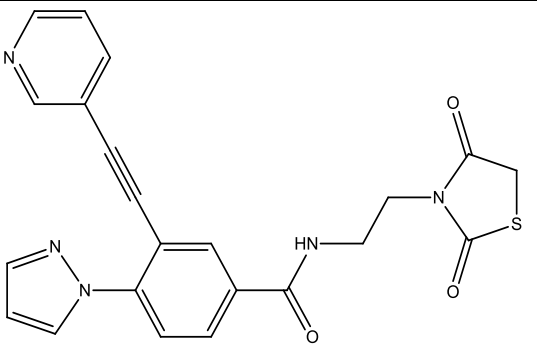
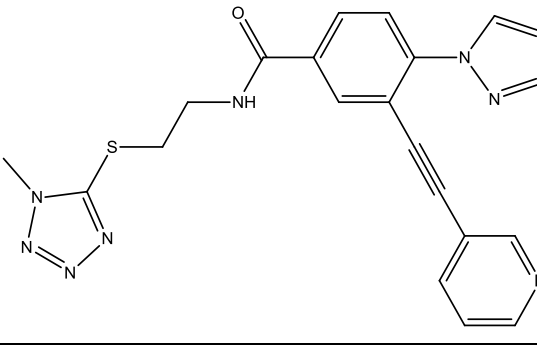


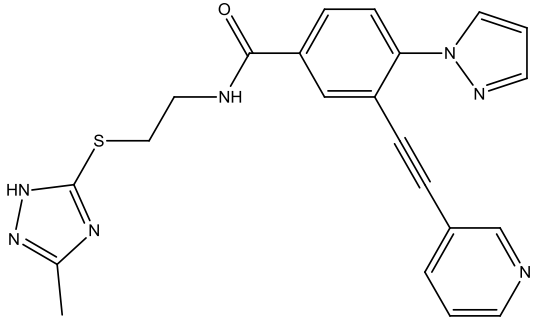
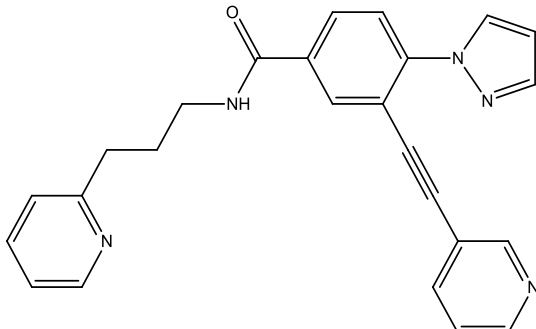
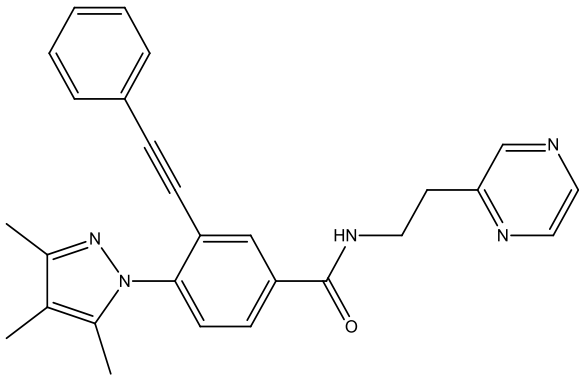
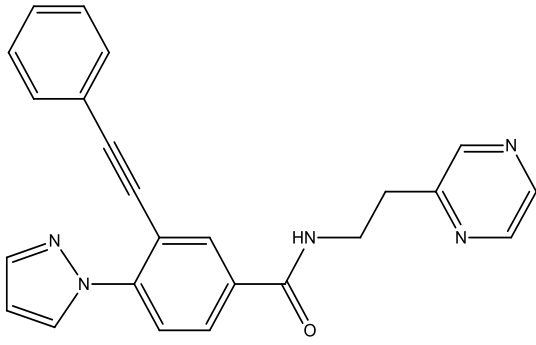
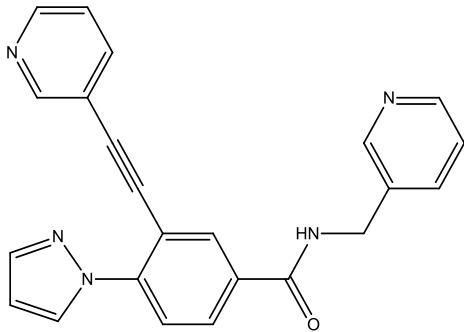
	<p>TT-02746</p>
	<p>TT-02747</p>
	<p>TT-02749</p>
	<p>TT-02750</p>
	<p>TT-02751</p>

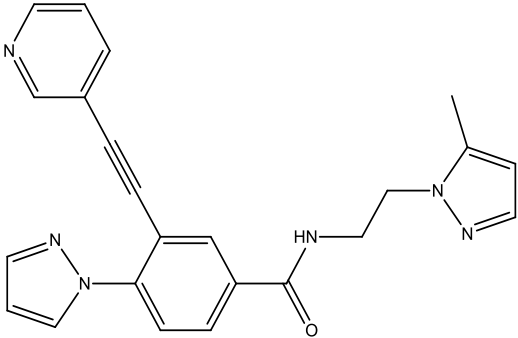
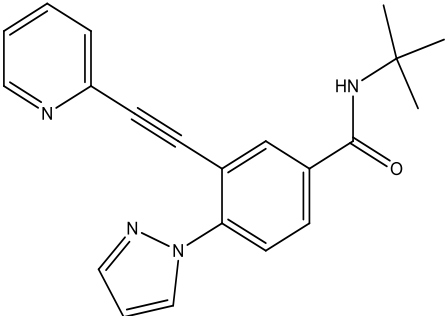
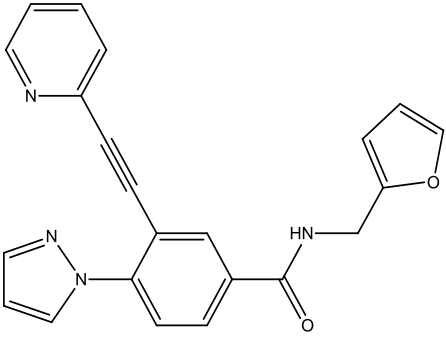
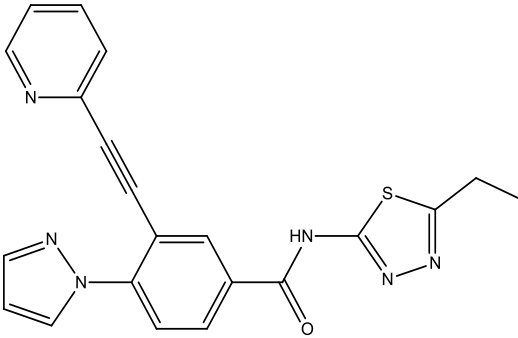
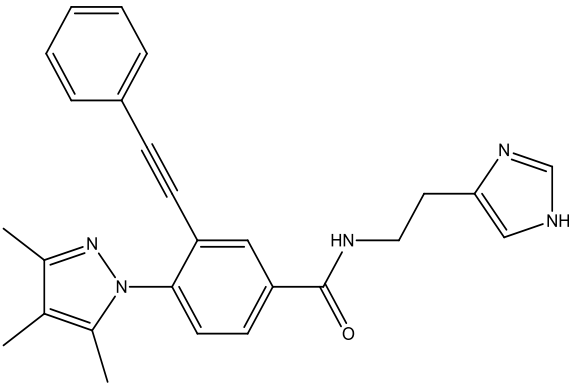
	<p>TT-02752</p>
	<p>TT-02793</p>
	<p>TT-02796</p>
	<p>TT-02802</p>

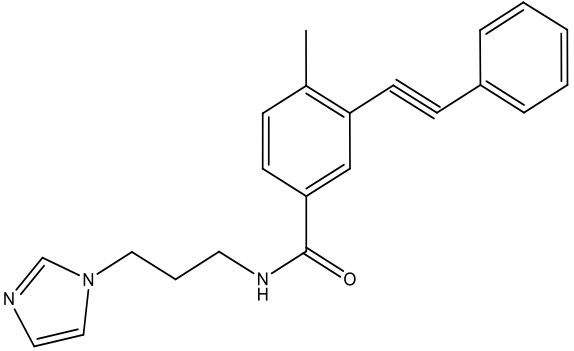
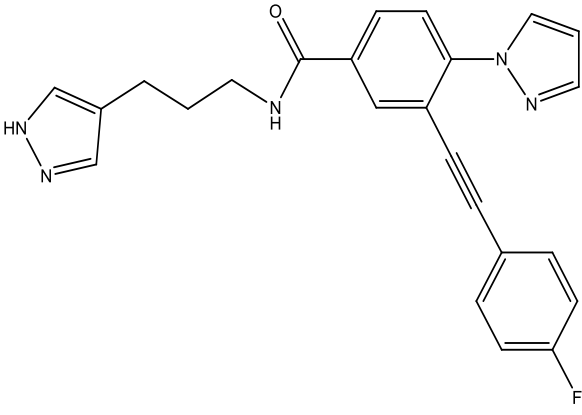
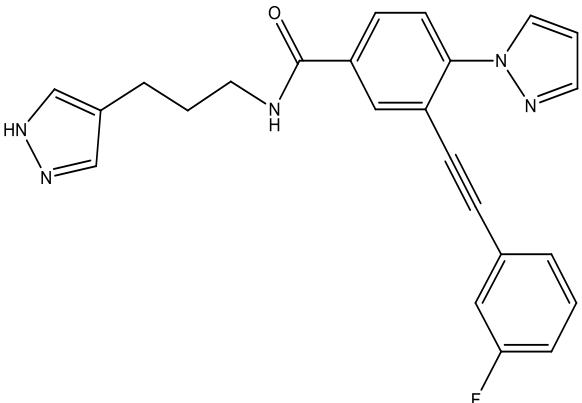
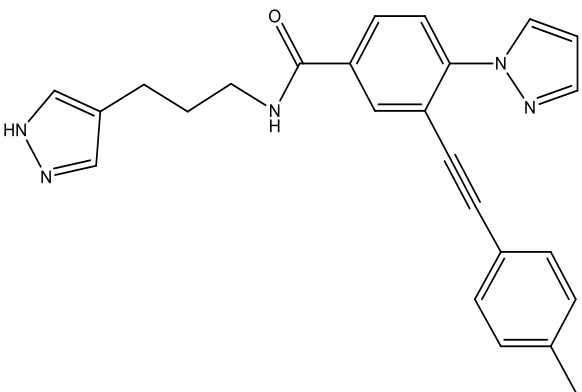
	<p>TT-02803</p>
	<p>TT-02804</p>
	<p>TT-02805</p>
	<p>TT-02927</p>
	<p>TT-02928</p>

	<p>TT-02929</p>
	<p>TT-02930</p>
	<p>TT-02931</p>
	<p>TT-02932</p>
	<p>TT-02933</p>

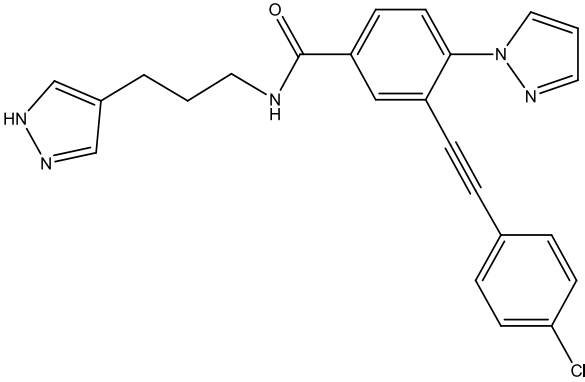
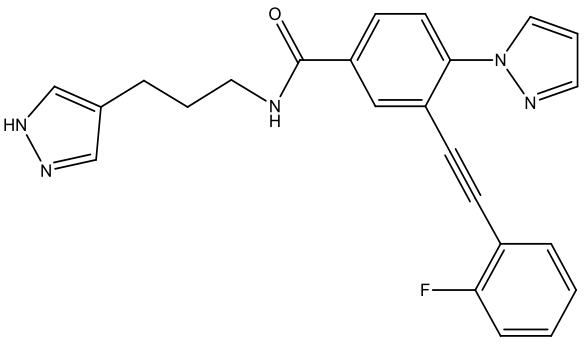
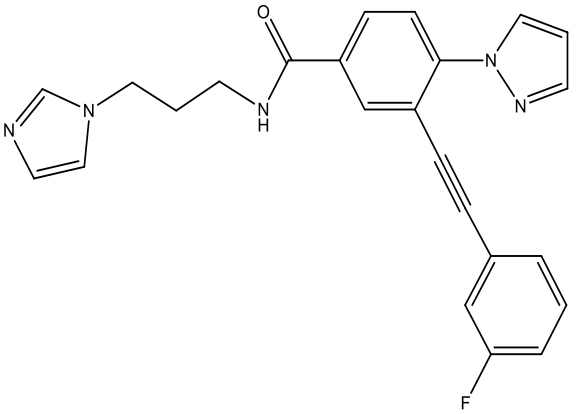
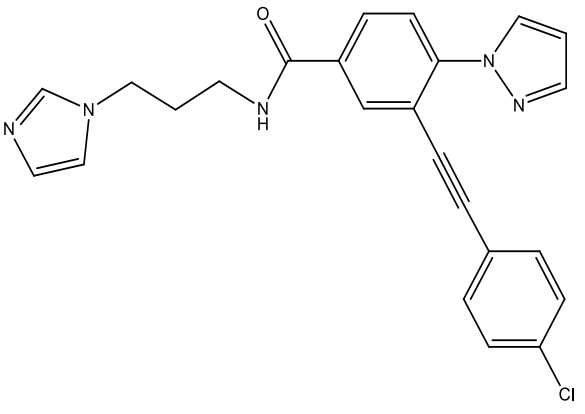
	<p>TT-02935</p>
	<p>TT-02936</p>
	<p>TT-02937</p>
	<p>TT-02938</p>
	<p>TT-02939</p>

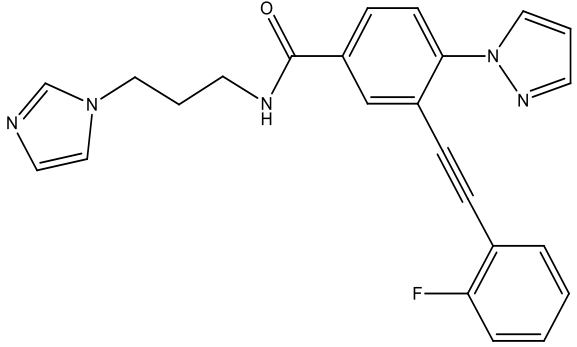
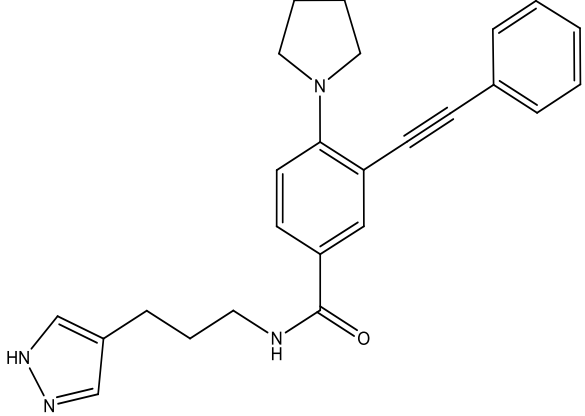
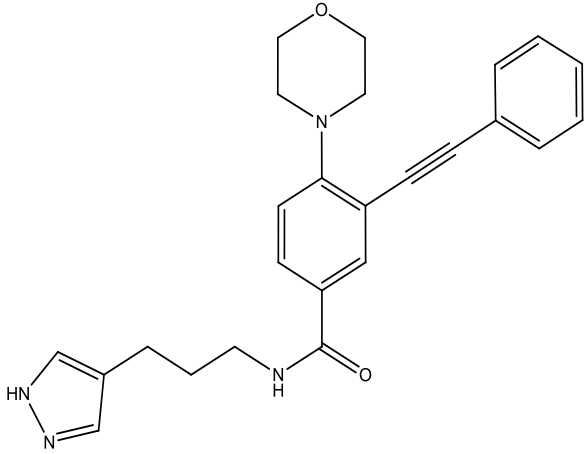
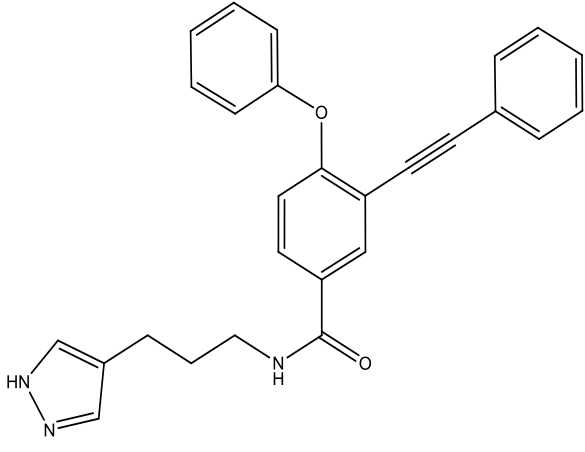
	<p>TT-02940</p>
	<p>TT-02941</p>
	<p>TT-02942</p>
	<p>TT-02943</p>
	<p>TT-02944</p>

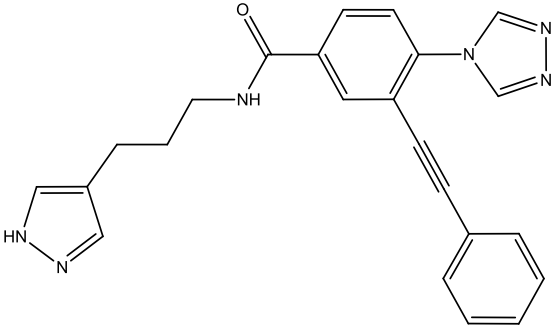
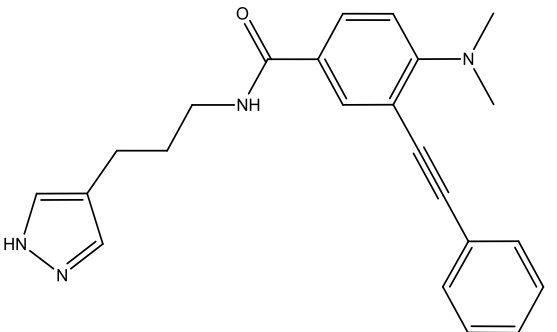
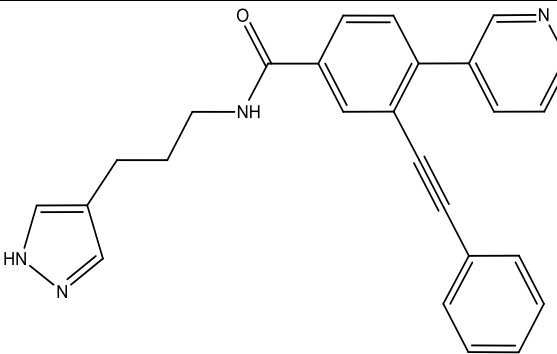
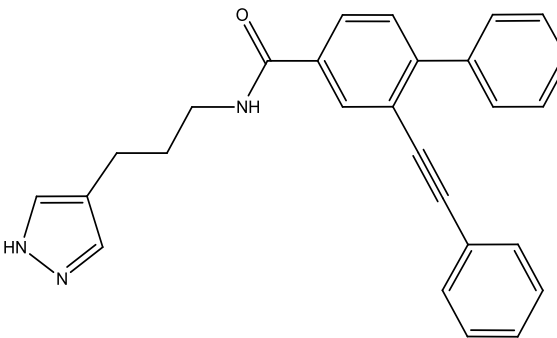
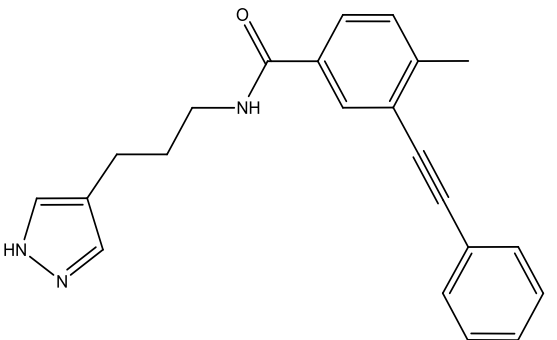
	<p>TT-02945</p>
	<p>TT-02946</p>
	<p>TT-02947</p>
	<p>TT-02948</p>
	<p>TT-02949</p>

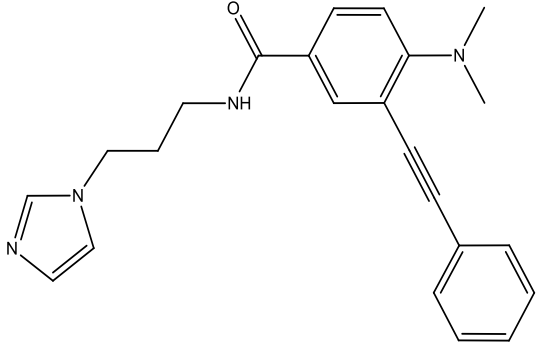
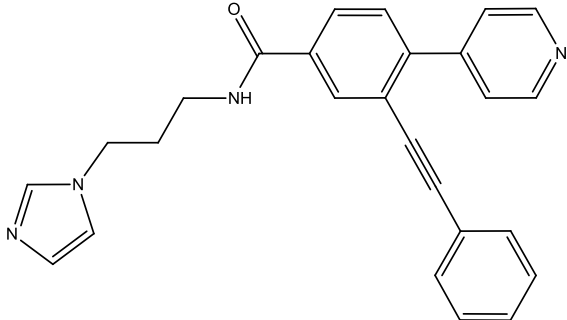
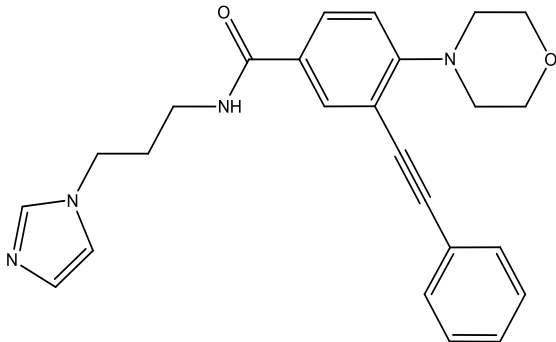
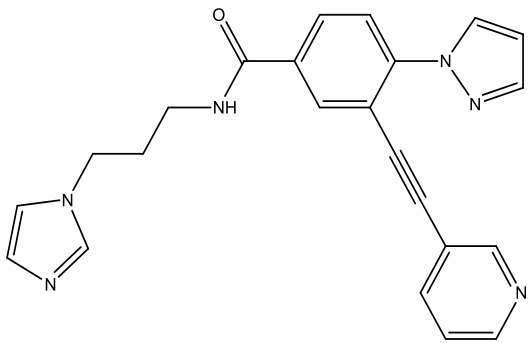
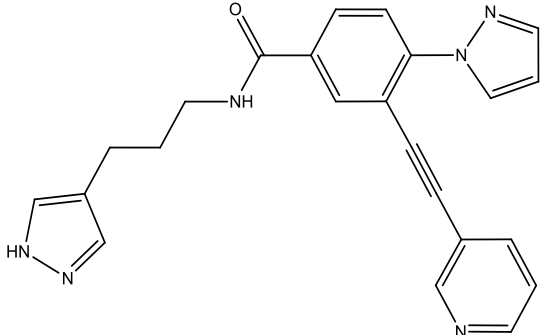
	<p>TT-03196</p>
	<p>TT-03197</p>
	<p>TT-03198</p>
	<p>TT-03201</p>

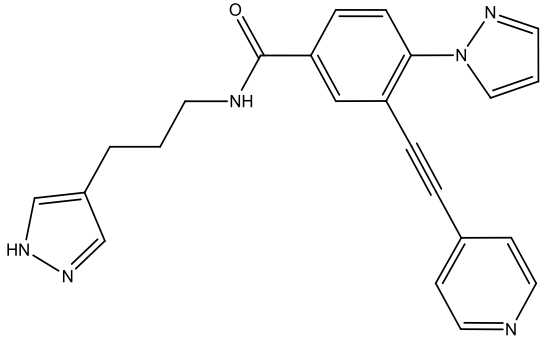
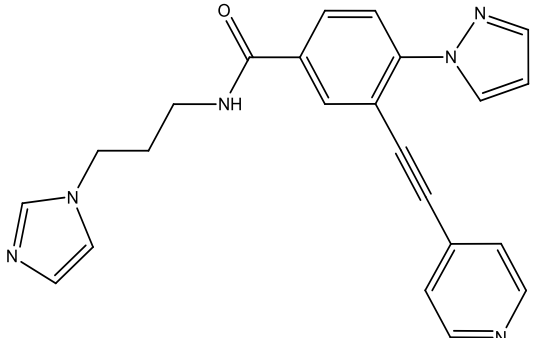
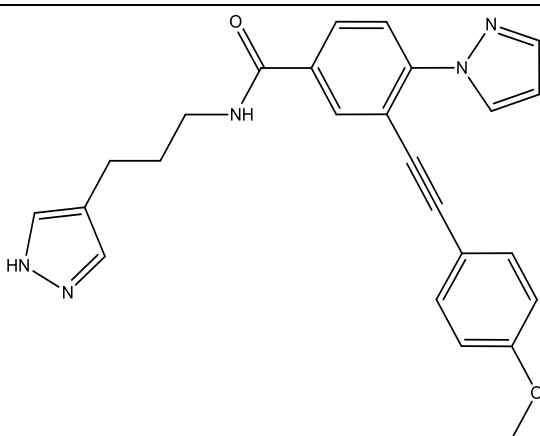
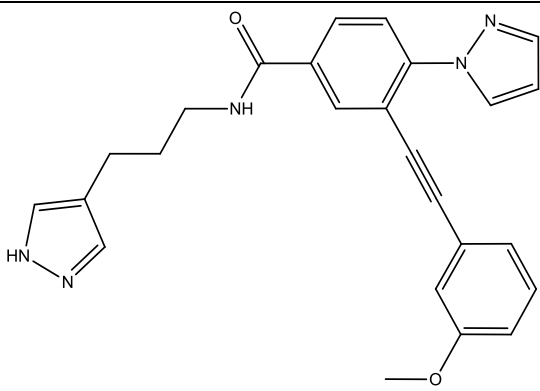


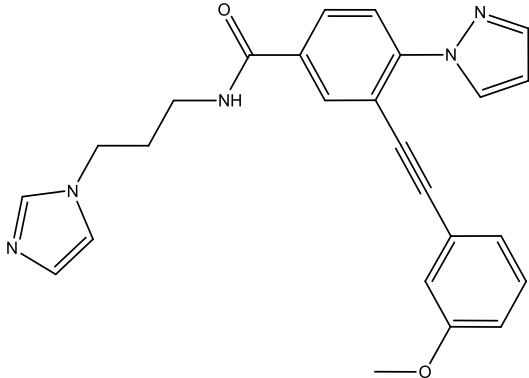
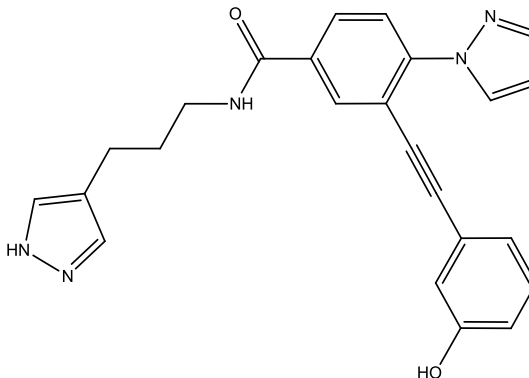
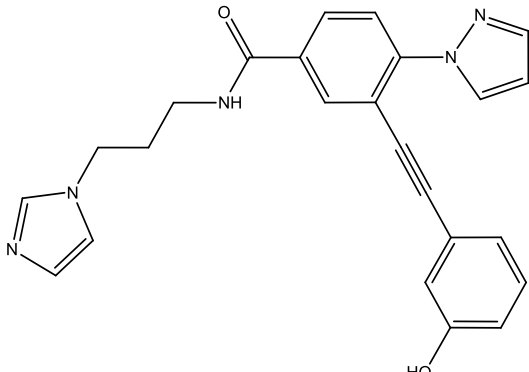
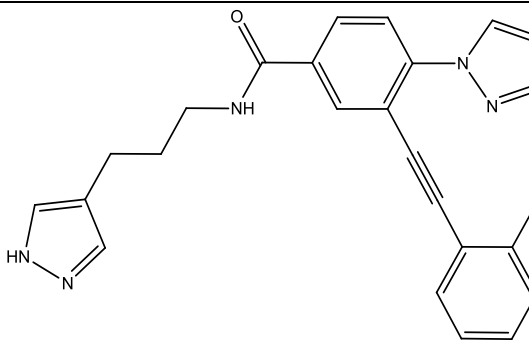
 <chem>C1=CC=C(C=C1C#CC2=CC=CC=C2Cl)C(=O)NCCCN3C=CN=C3</chem>	<p>TT-03203</p>
 <chem>C1=CC=C(C=C1C#CC2=CC=CC=C2F)C(=O)NCCCN3C=CN=C3</chem>	<p>TT-03211</p>
 <chem>C1=CC=C(C=C1C#CC2=CC=CC=C2F)C(=O)NCCCN3C=CN=C3</chem>	<p>TT-03217</p>
 <chem>C1=CC=C(C=C1C#CC2=CC=CC=C2Cl)C(=O)NCCCN3C=CN=C3</chem>	<p>TT-03221</p>

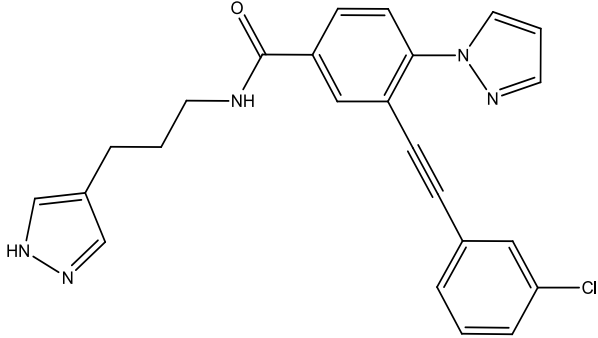
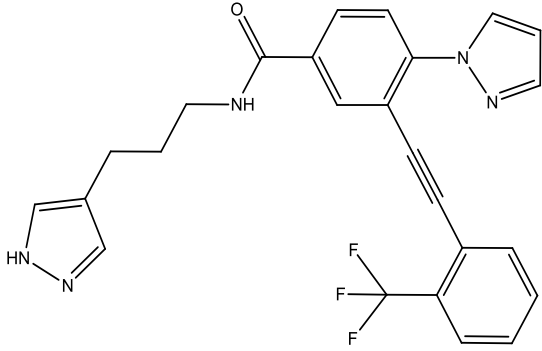
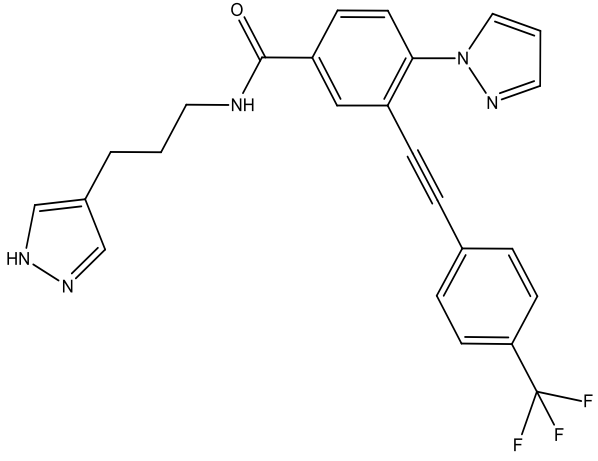
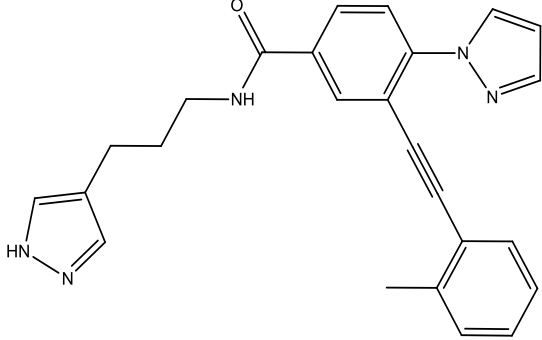
	<p>TT-03225</p>
	<p>TT-03230</p>
	<p>TT-03232</p>
	<p>TT-03233</p>

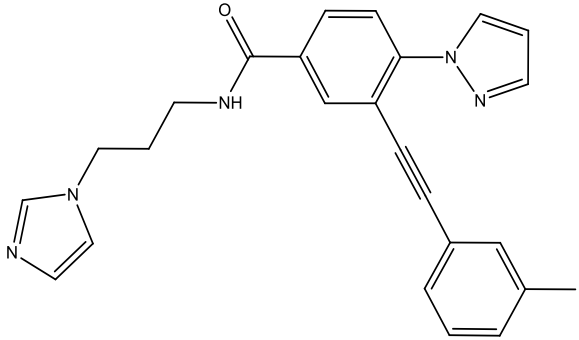
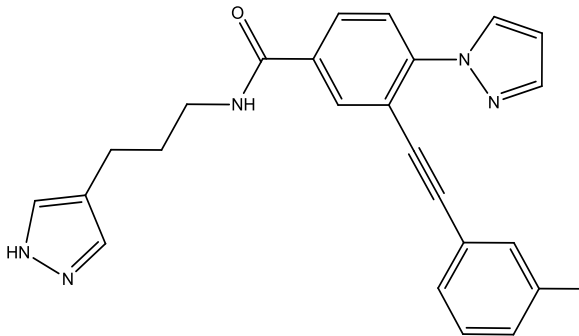
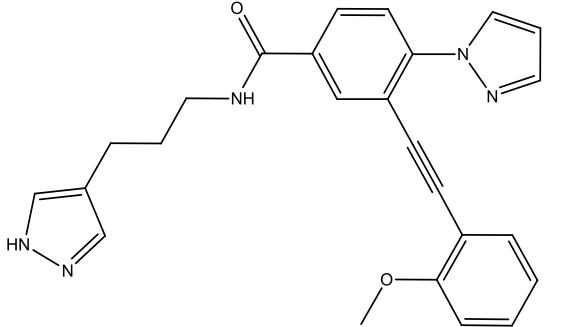
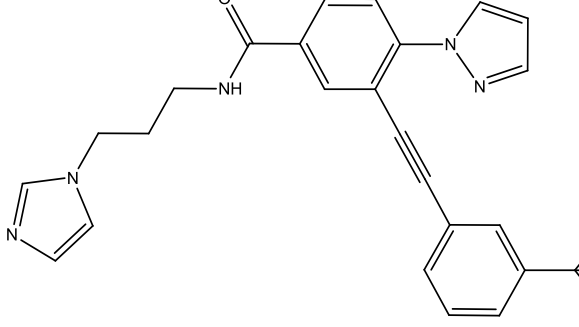
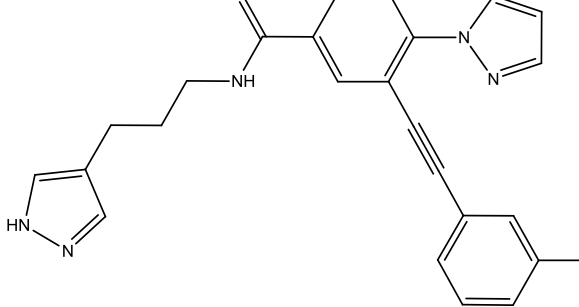
	<p>TT-03237</p>
	<p>TT-03242</p>
	<p>TT-03245</p>
	<p>TT-03246</p>
	<p>TT-03248</p>

	<p>TT-03252</p>
	<p>TT-03256</p>
	<p>TT-03261</p>
	<p>TT-03264</p>
	<p>TT-03303</p>

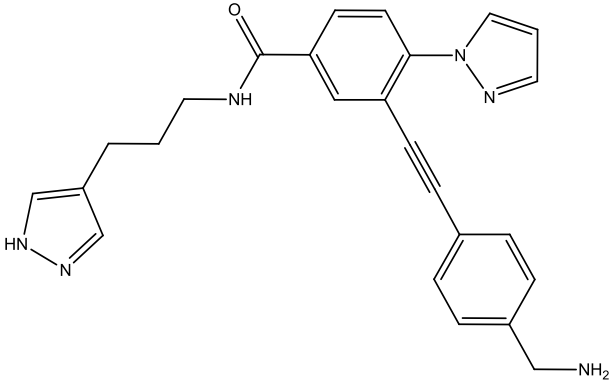
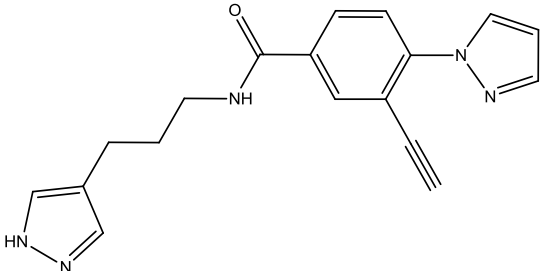
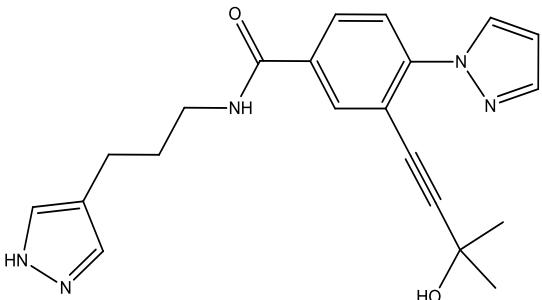
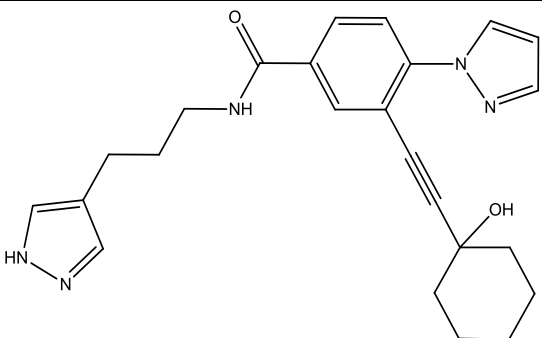
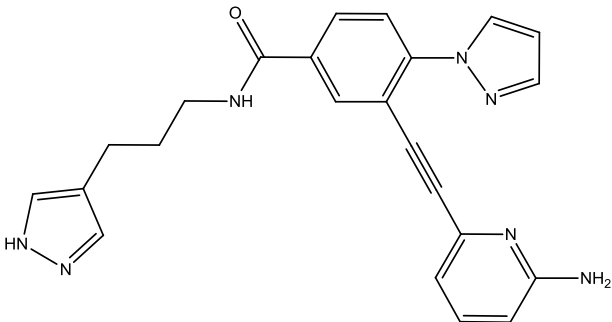
	<p>TT-03304</p>
	<p>TT-03305</p>
	<p>TT-03306</p>
	<p>TT-03308</p>

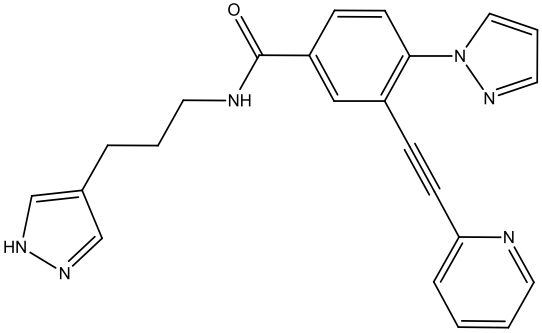
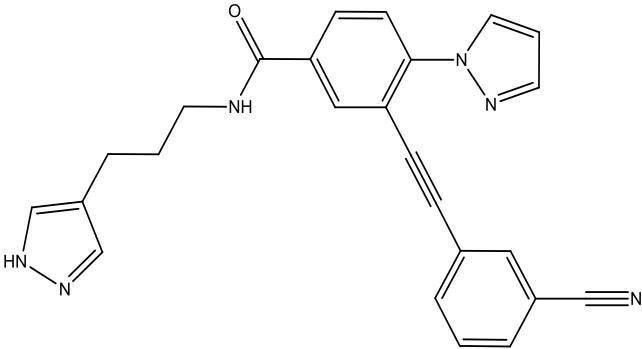
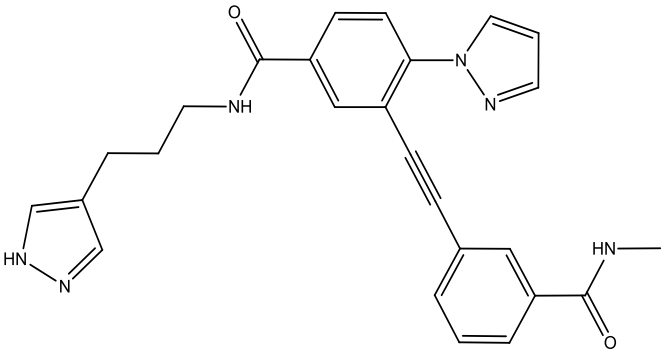
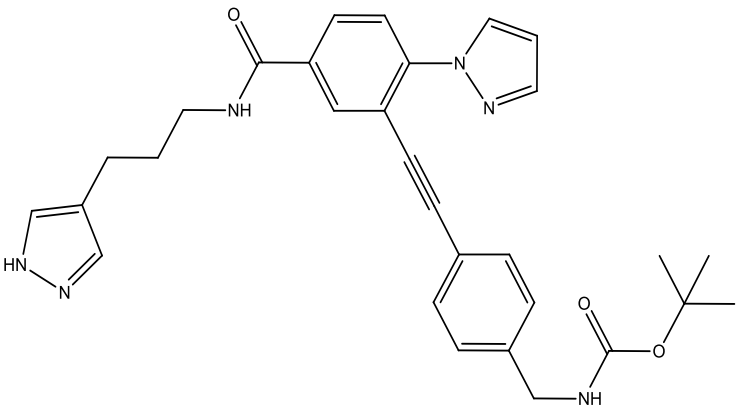
	<p>TT-03309</p>
	<p>TT-03311</p>
	<p>TT-03312</p>
	<p>TT-03321</p>

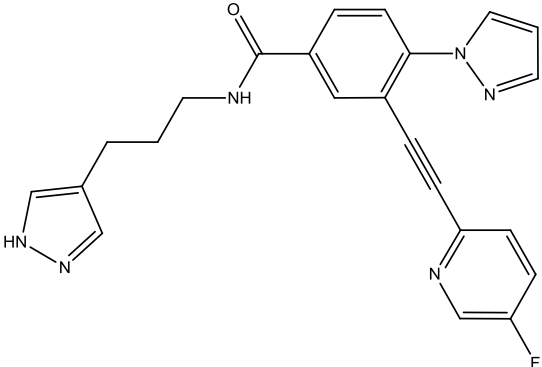
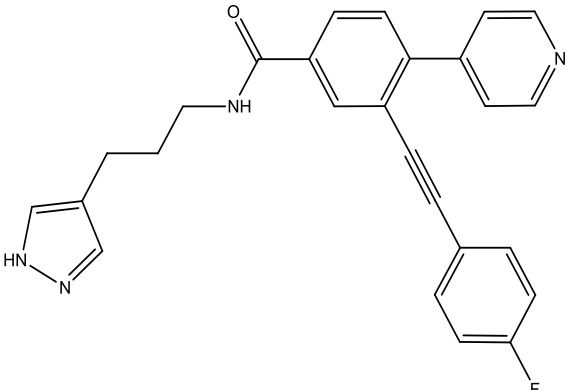
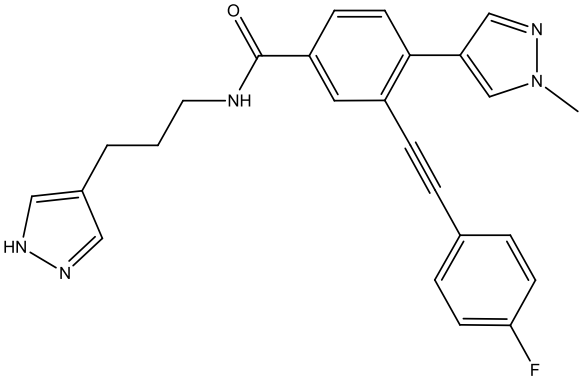
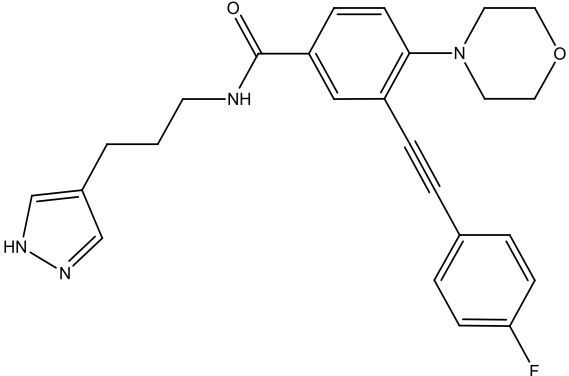
	<p>TT-03322</p>
	<p>TT-03323</p>
	<p>TT-03324</p>
	<p>TT-03326</p>

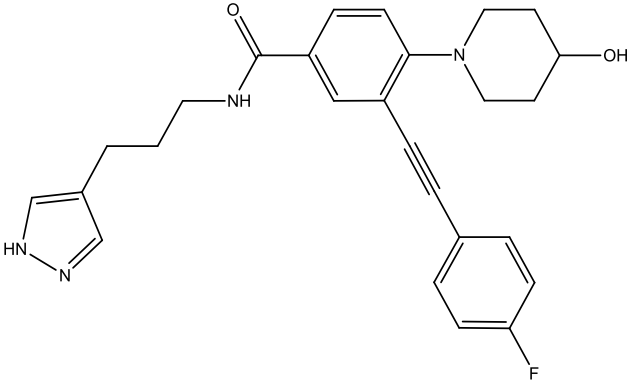
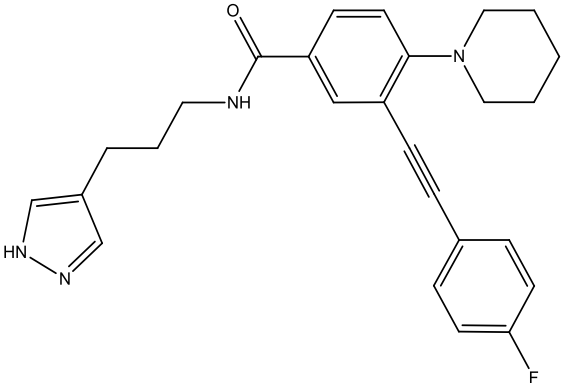
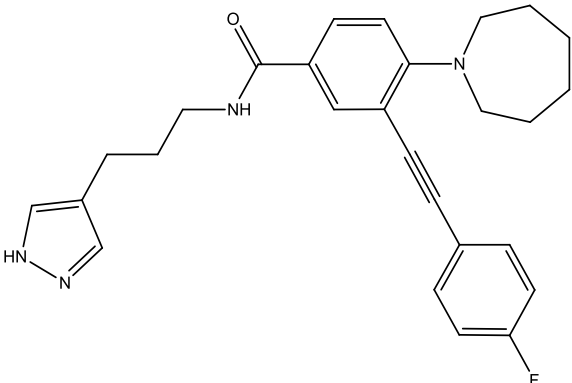
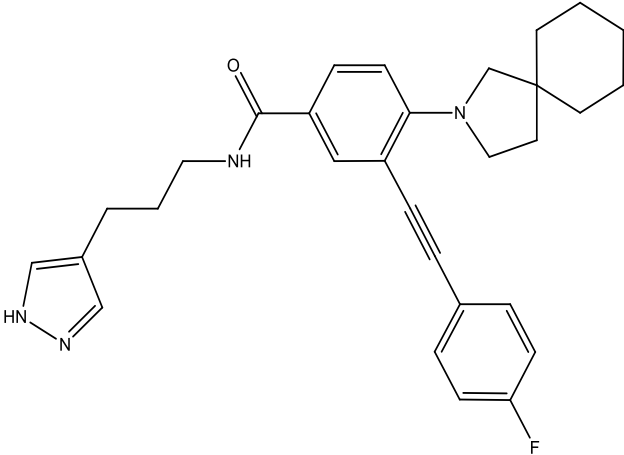
	<p>TT-03327</p>
	<p>TT-03328</p>
	<p>TT-03330</p>
	<p>TT-03331</p>
	<p>TT-03332</p>

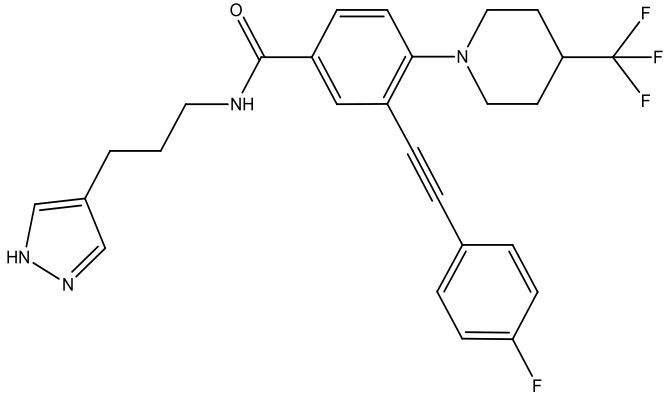
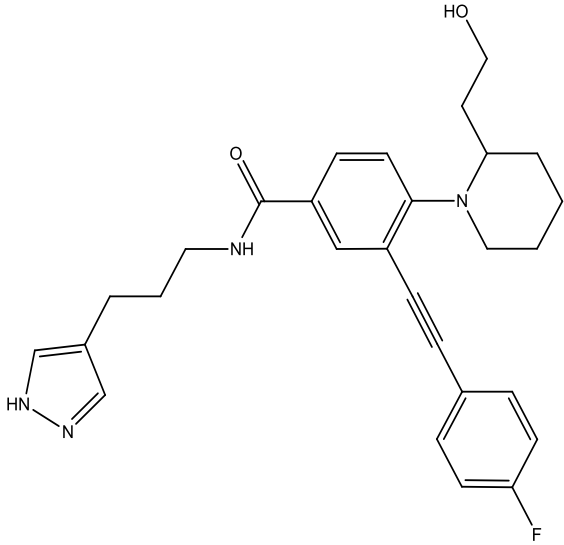
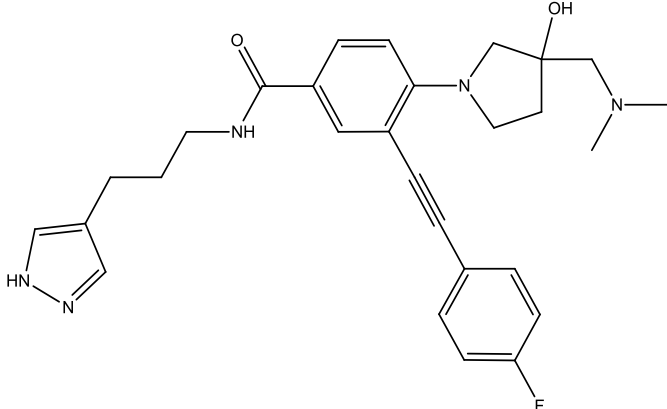
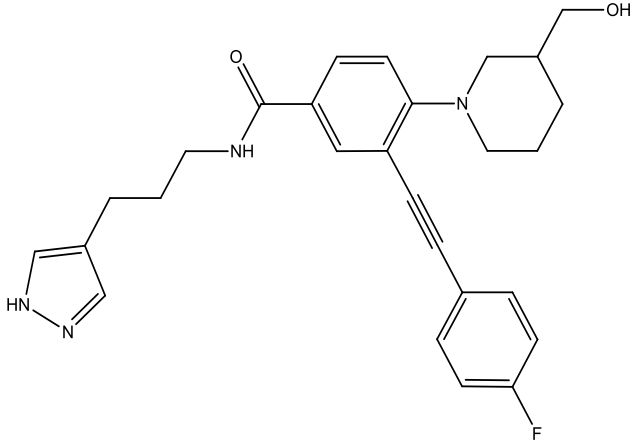


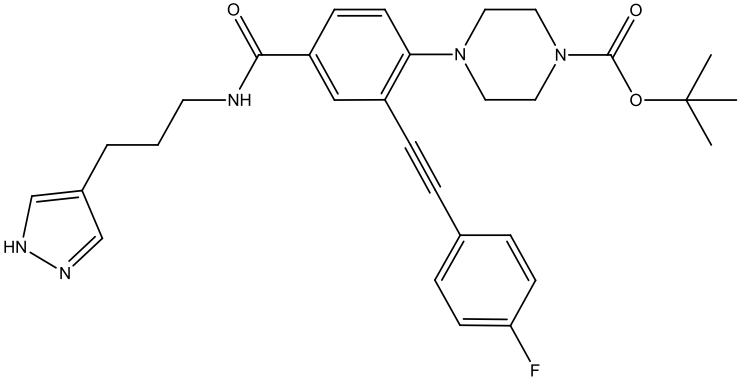
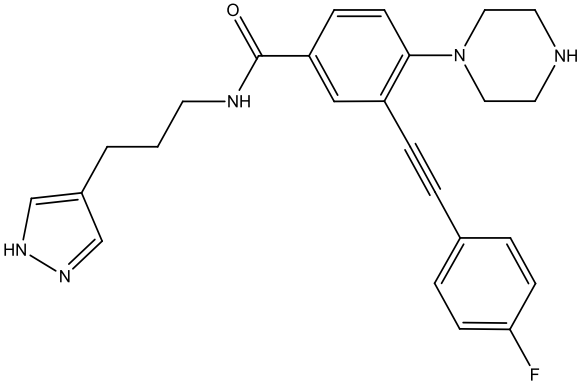
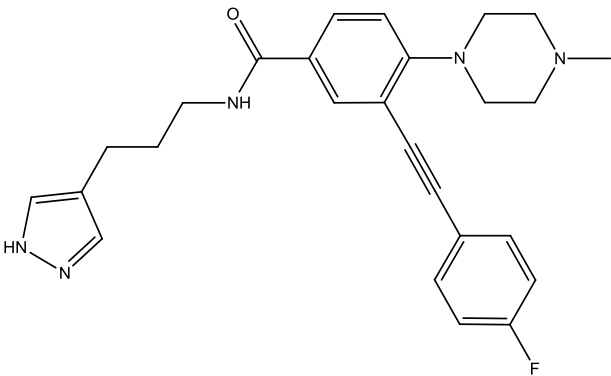
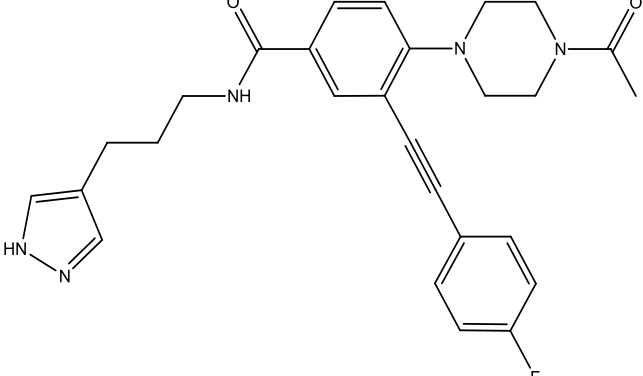
	<p>TT-03334</p>
	<p>TT-03337</p>
	<p>TT-03346</p>
	<p>TT-03351</p>
	<p>TT-03354</p>

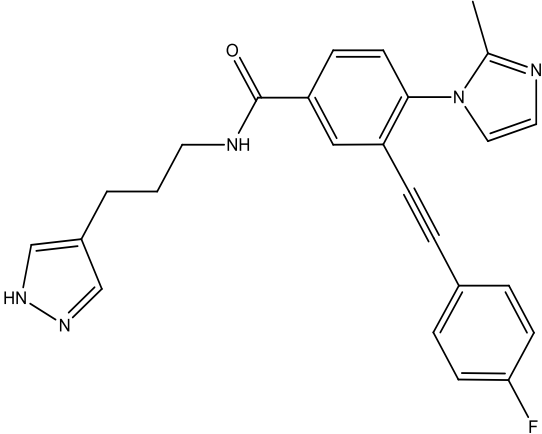
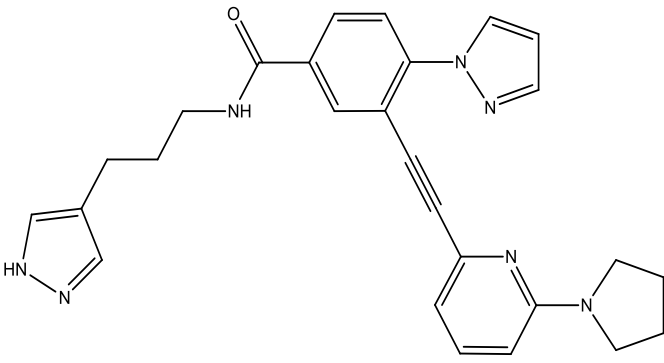
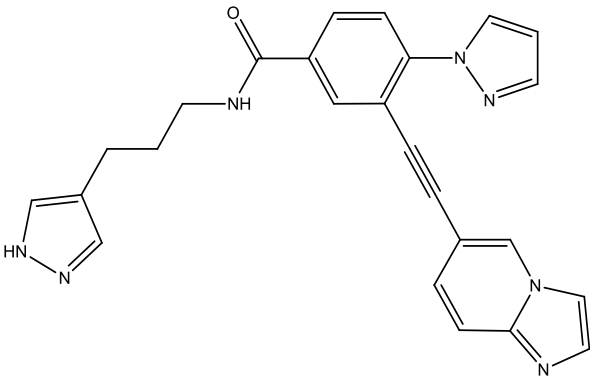
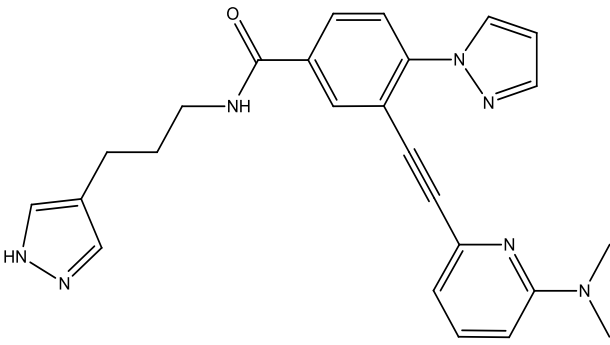
	<p>TT-03355</p>
	<p>TT-03357</p>
	<p>TT-03359</p>
	<p>TT-03364</p>

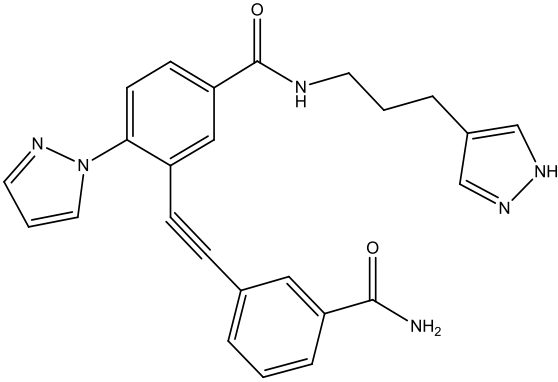
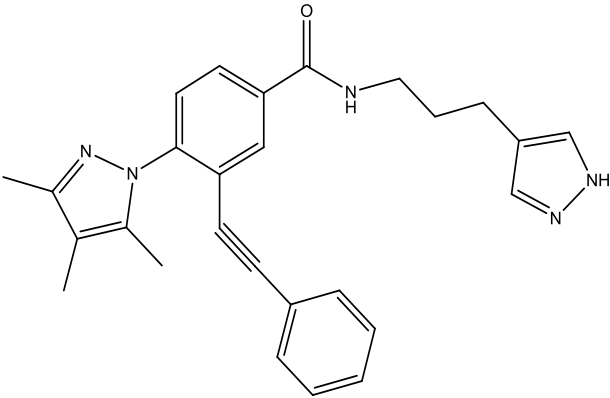
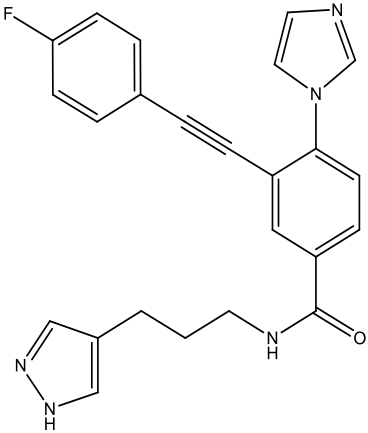
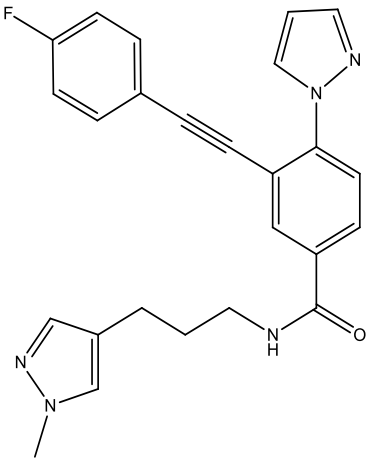
	<p>TT-03569</p>
	<p>TT-03582</p>
	<p>TT-03585</p>
	<p>TT-03586</p>

	<p>TT-03587</p>
	<p>TT-03588</p>
	<p>TT-03589</p>
	<p>TT-03590</p>

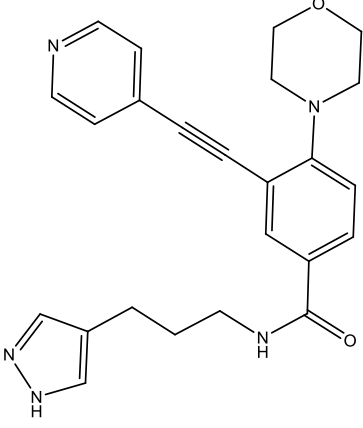
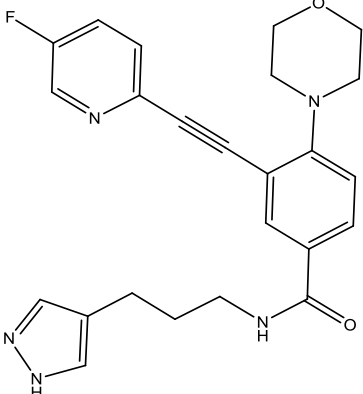
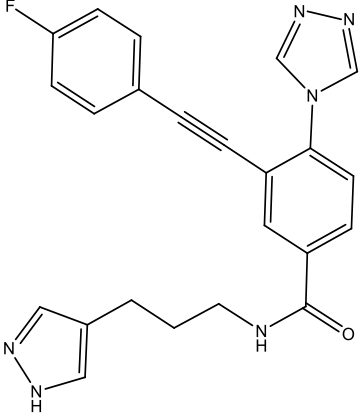
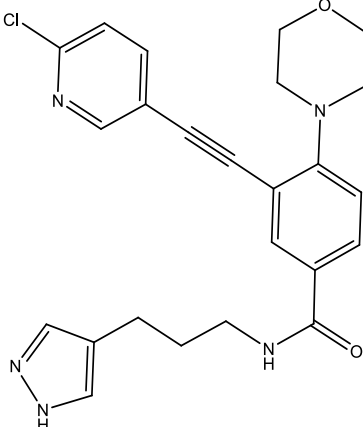
	<p>TT-03591</p>
	<p>TT-03592</p>
	<p>TT-03594</p>
	<p>TT-03595</p>

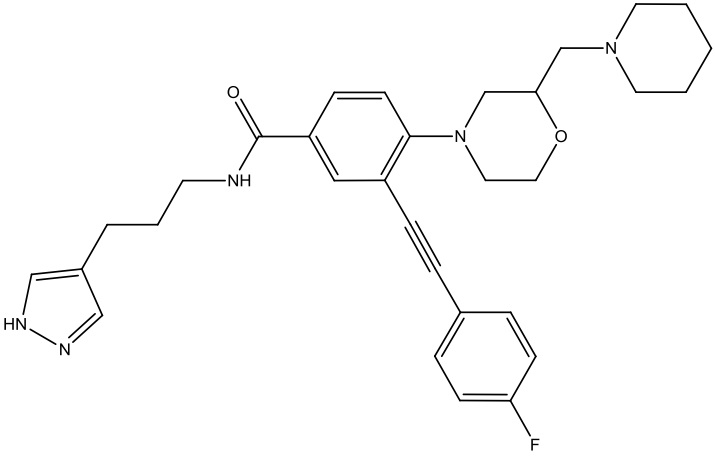
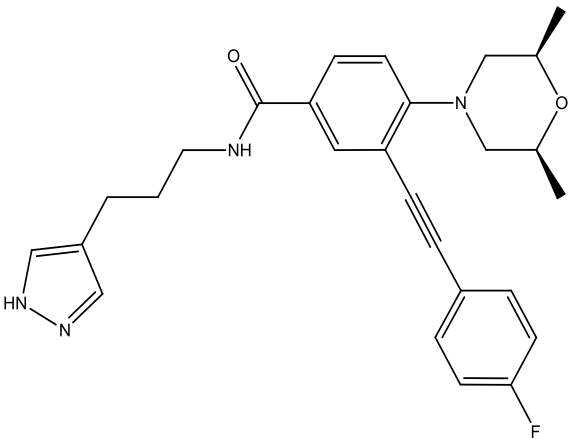
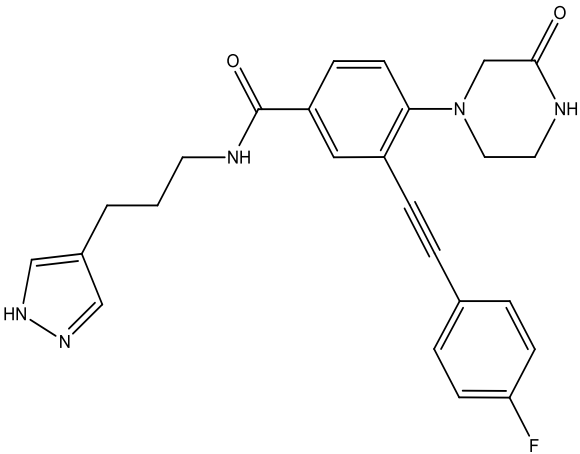
	<p>TT-03596</p>
	<p>TT-03597</p>
	<p>TT-03598</p>
	<p>TT-03599</p>

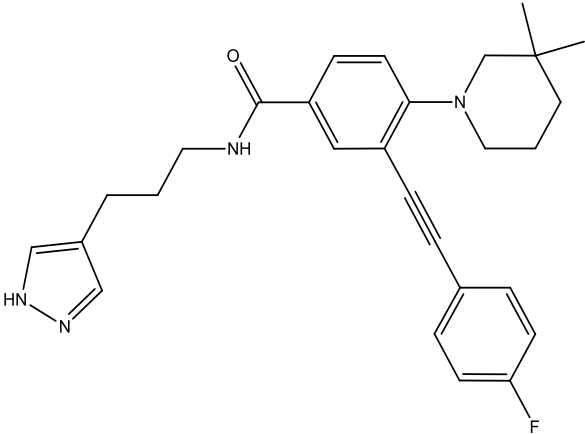
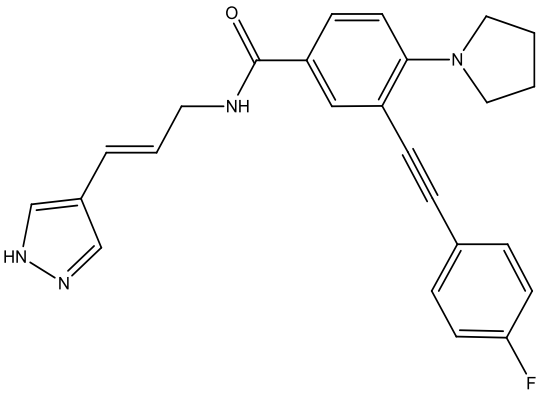
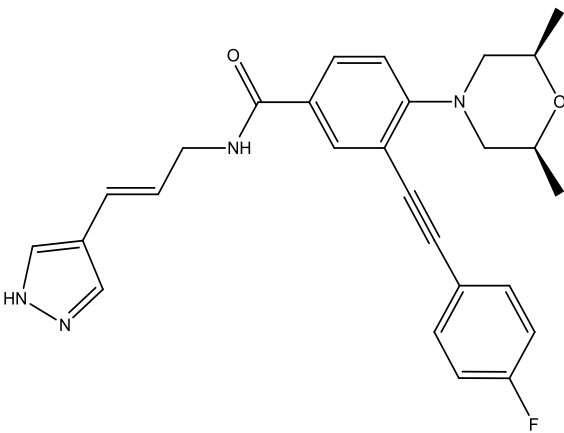
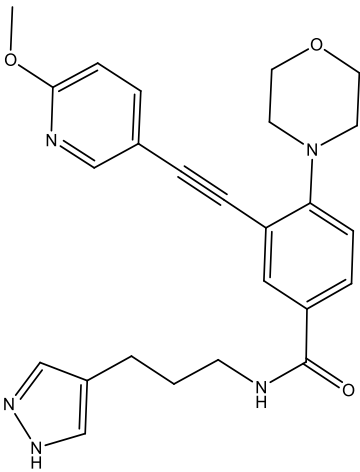
	<p>TT-03602</p>
	<p>TT-03611</p>
	<p>TT-03620</p>
	<p>TT-03623</p>

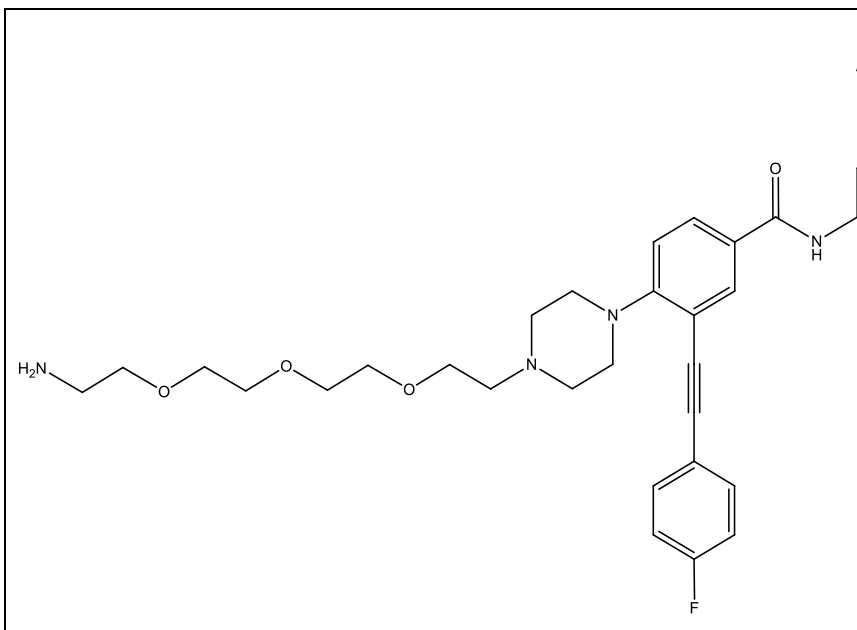
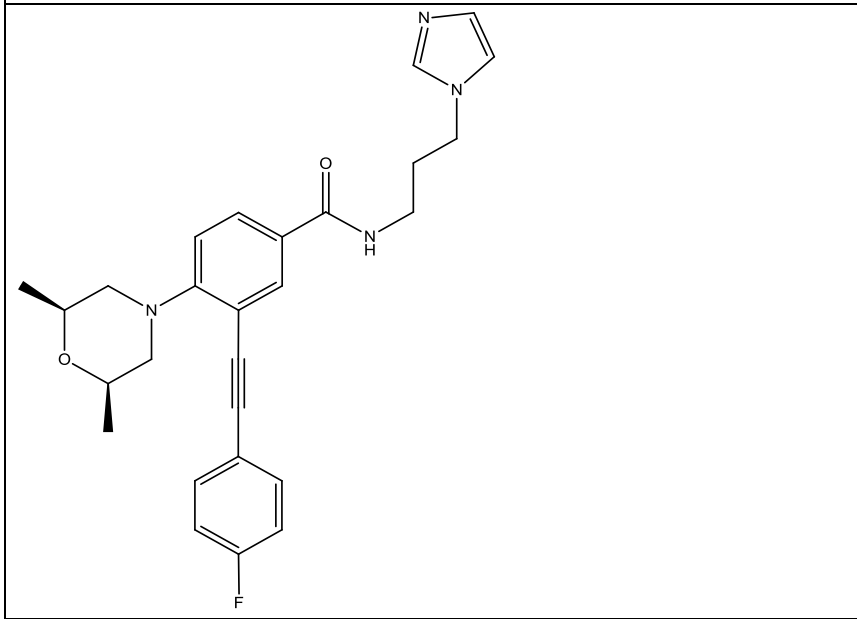
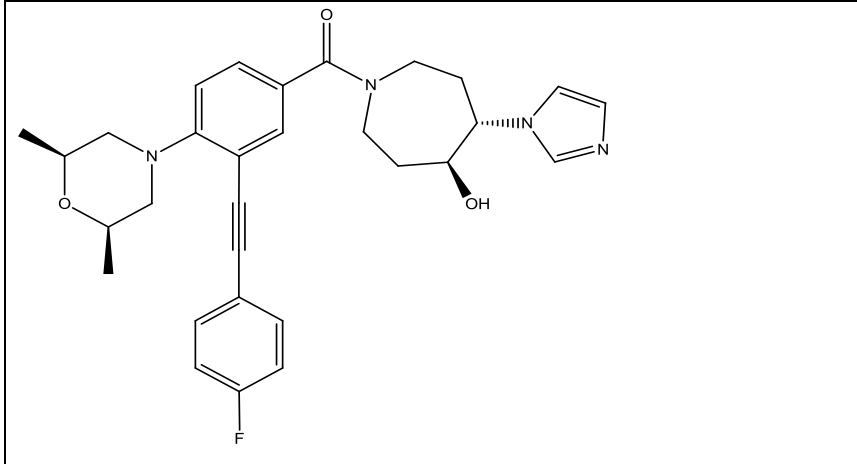
	<p>TT-03625</p>
	<p>TT-03626</p>
	<p>TT-03627</p>
	<p>TT-03630</p>

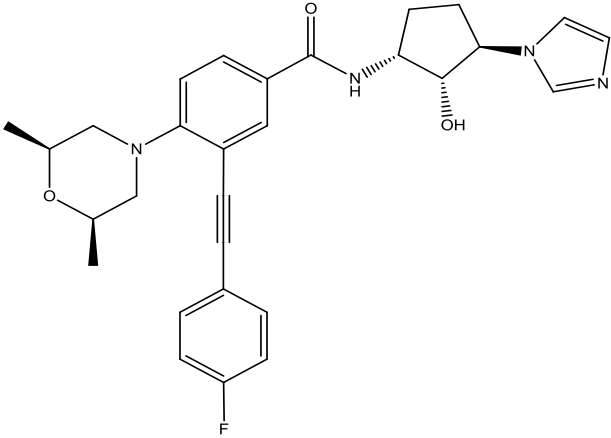
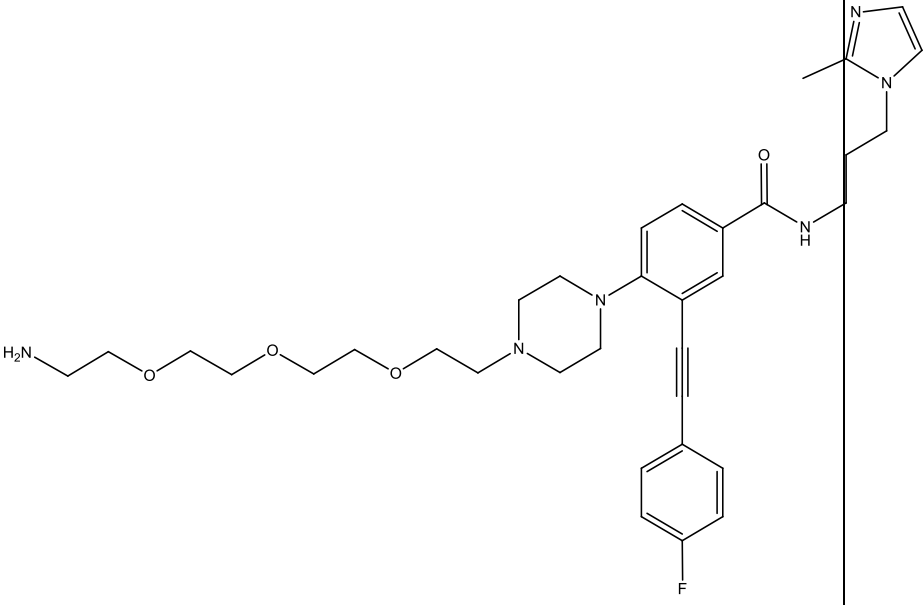
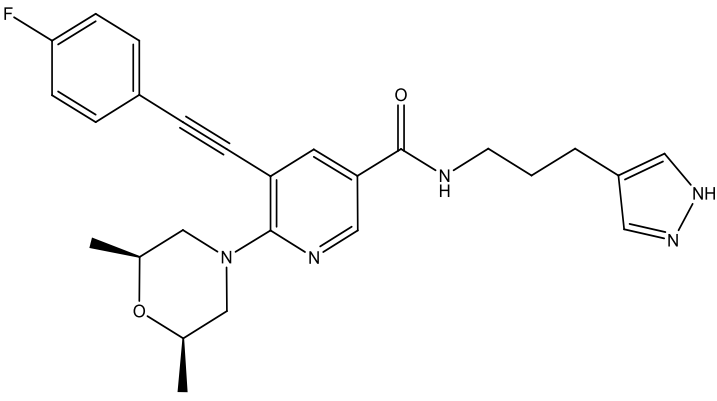


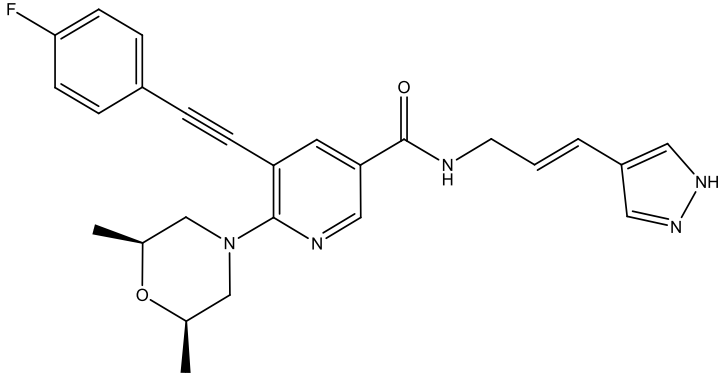
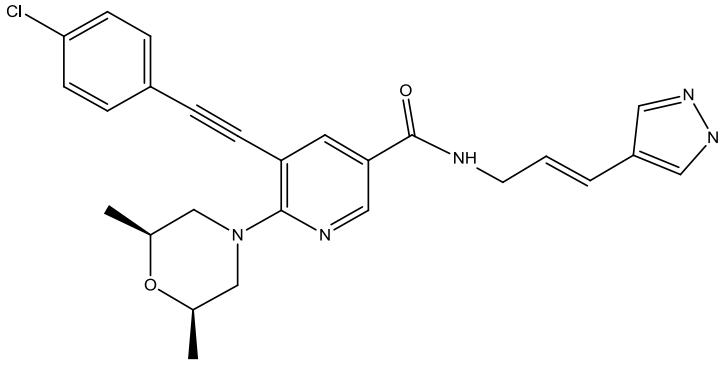
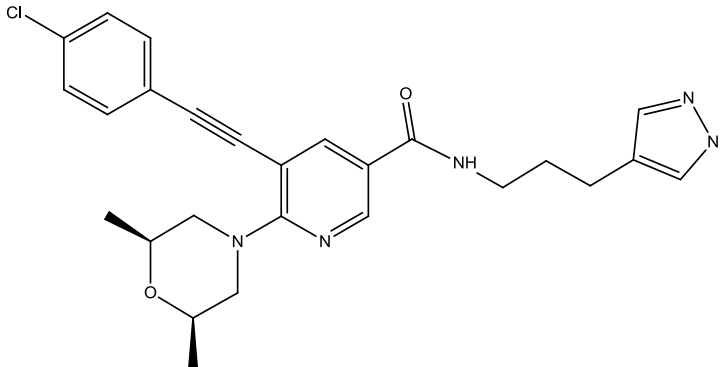
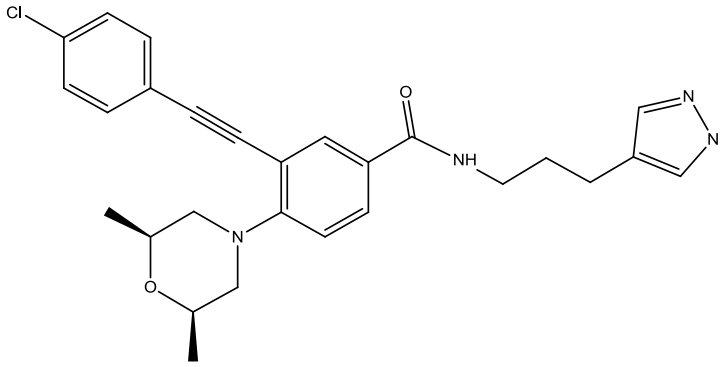
	<p>TT-03631</p>
	<p>TT-03633</p>
	<p>TT-03634</p>
	<p>TT-03655</p>

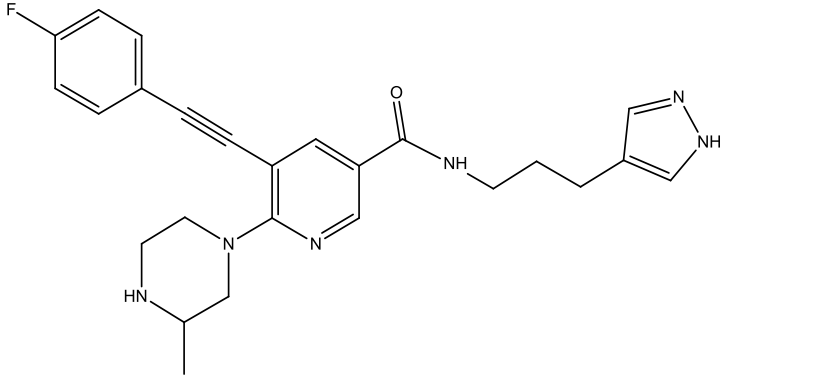
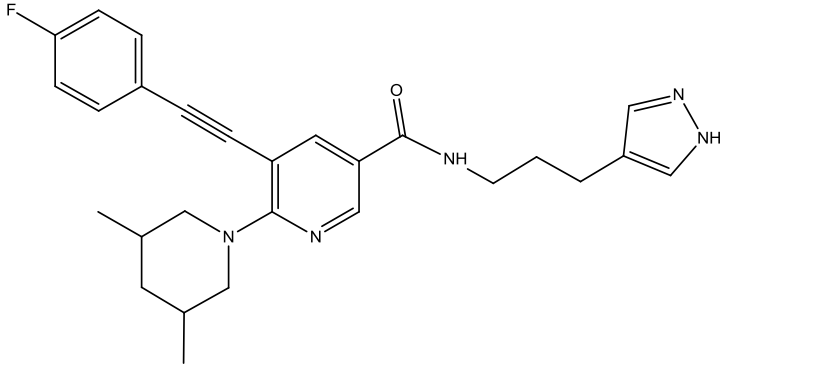
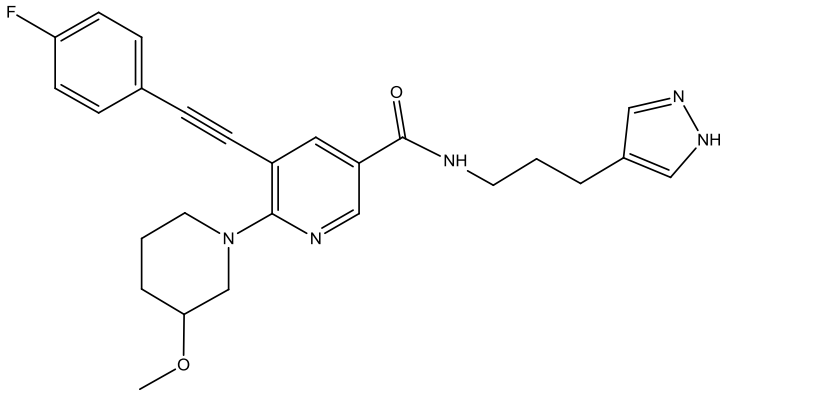
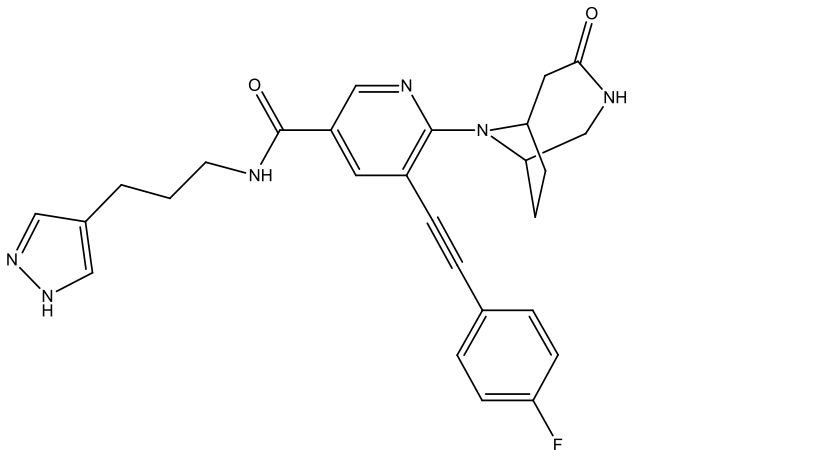
 <p>Chemical structure of compound TT-03669: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group, at the 2-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group, and at the 3-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group. The 4-position of the central benzene ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group.</p>	<p>TT-03669</p>
 <p>Chemical structure of compound TT-03670: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group, at the 2-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group, and at the 3-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group. The 4-position of the central benzene ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group.</p>	<p>TT-03670</p>
 <p>Chemical structure of compound TT-03671: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group, at the 2-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group, and at the 3-position with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group. The 4-position of the central benzene ring is substituted with a 4-(4-fluorophenyl)-1,2,3-triazole-5-yl group.</p>	<p>TT-03671</p>

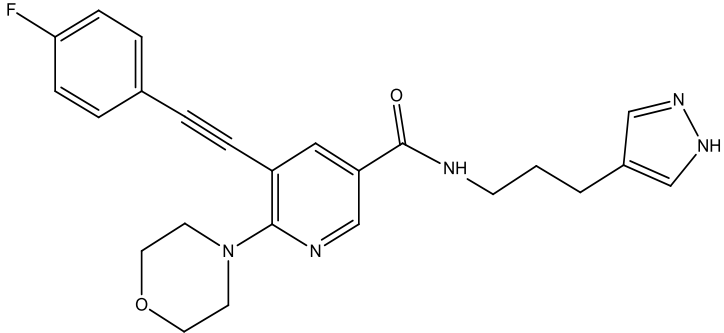
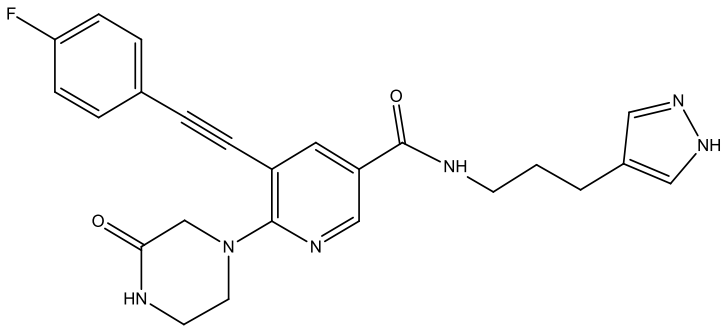
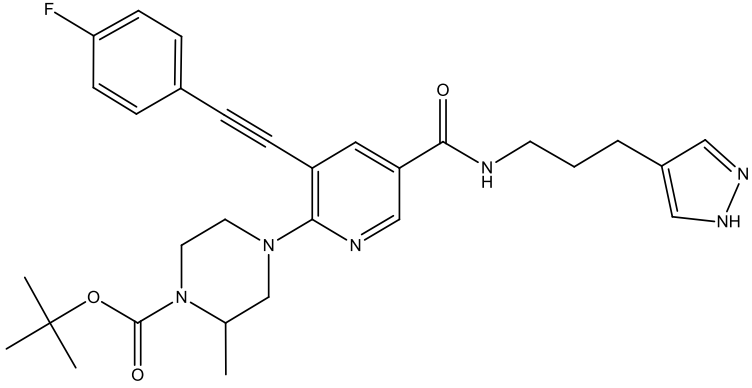
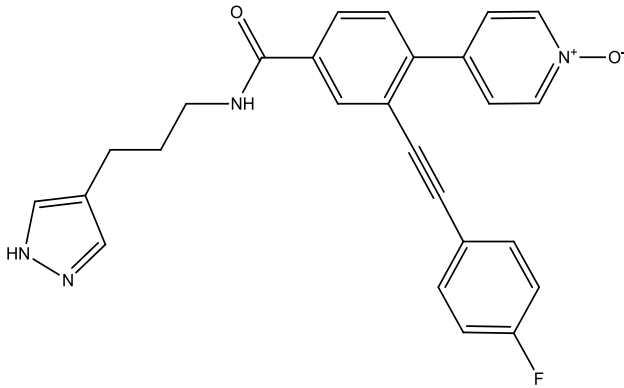
	<p>TT-03676</p>
	<p>TT-03717</p>
	<p>TT-03718</p>
	<p>TT-03720</p>

	<p>TT-03725</p>
	<p>TT-03727</p>
	<p>TT-03732</p>

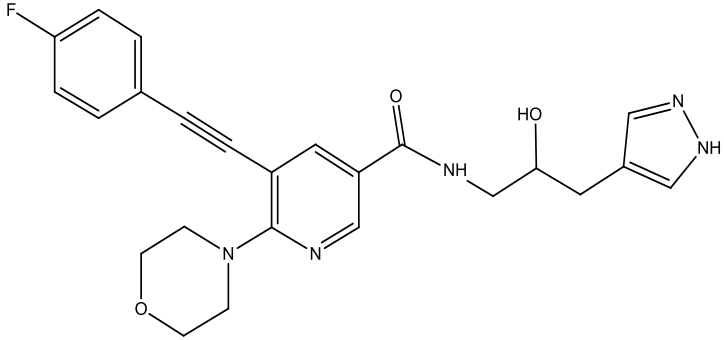
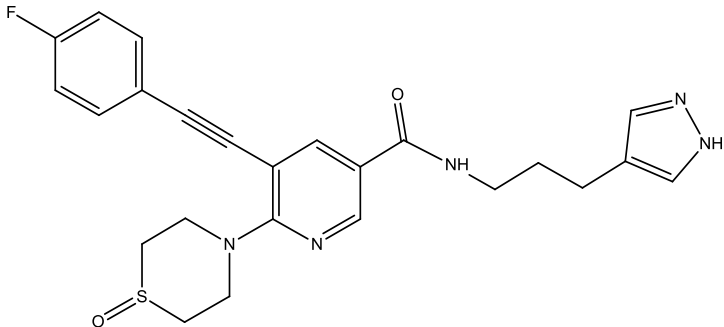
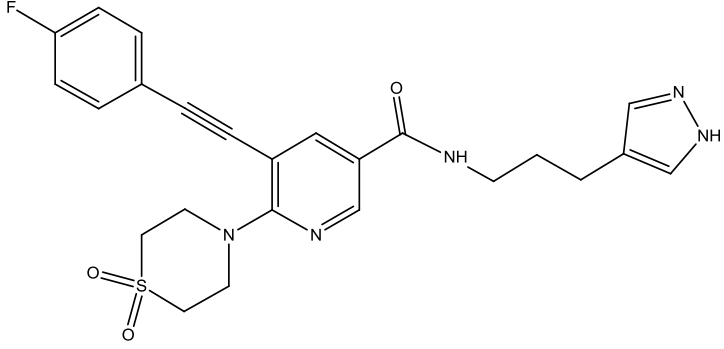
 <p>Chemical structure of compound TT-03733: A 4-fluorophenyl group is connected via an ethynyl bridge to a benzene ring. This benzene ring is substituted with a 2,6-dimethylmorpholine group and a carboxamide group. The carboxamide group is linked to a cyclopentane ring, which also features a hydroxyl group and a 1H-imidazol-2-yl group.</p>	<p>TT-03733</p>
 <p>Chemical structure of compound TT-03749: A 4-fluorophenyl group is connected via an ethynyl bridge to a benzene ring. This benzene ring is substituted with a piperidine group and a carboxamide group. The piperidine group is linked to a poly(ethylene glycol) chain ending in a primary amine (H<sub>2</sub>N). The carboxamide group is linked to a 1,2,3-trimethyl-1H-imidazole-4-ylmethyl group.</p>	<p>TT-03749</p>
 <p>Chemical structure of compound TT-03750: A 4-fluorophenyl group is connected via an ethynyl bridge to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a 2,6-dimethylmorpholine group and a carboxamide group. The carboxamide group is linked to a 1H-imidazol-4-ylmethyl group.</p>	<p>TT-03750</p>

	<p>TT-03751</p>
	<p>TT-03752</p>
	<p>TT-03753</p>
	<p>TT-03754</p>

	<p>TT-03756</p>
	<p>TT-03761</p>
	<p>TT-03762</p>
	<p>TT-03765</p>

	<p>TT-03767</p>
	<p>TT-03768</p>
	<p>TT-03772</p>
	<p>TT-03773</p>

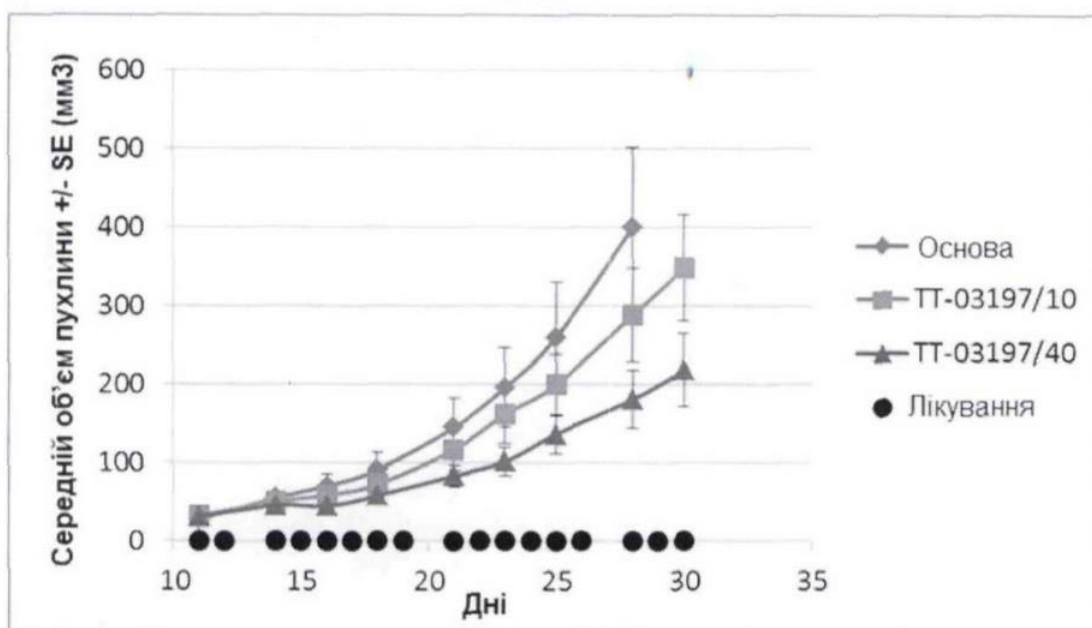


	TT-03774
	TT-03782
	TT-03783

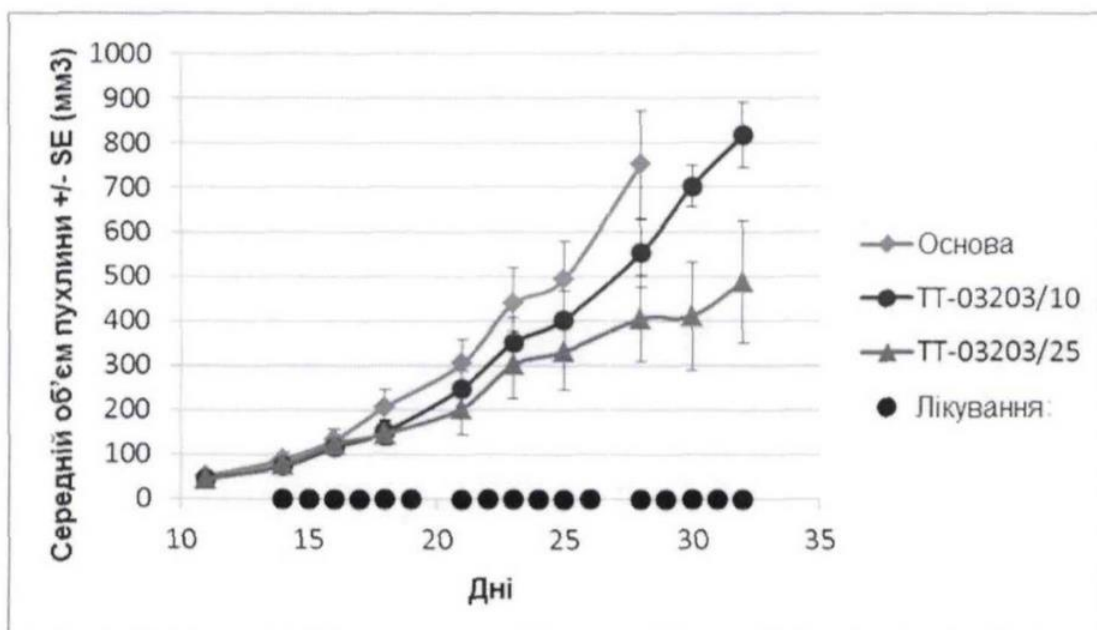
15. Спосіб лікування раку у індивідуума, у якого діагностований або у якого передбачають рак, в якому вводять індивідууму терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-14.

16. Спосіб за п. 15, в якому рак являє собою гемопоетичний рак.

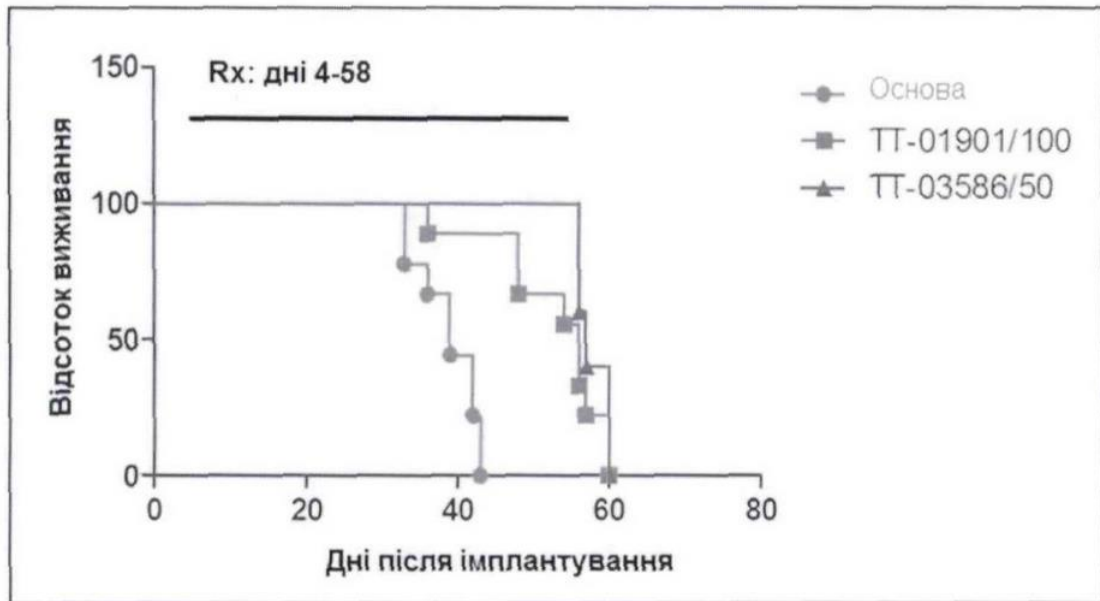
5 17. Спосіб за п. 16, в якому гемопоетичним раком є лейкоз.



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601