



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121657

(13) C2

(51) МПК

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 12223	(72) Винахідник(и):	Хуан Вей-Шен (US), Гун Юнцзін (US), Лі Фен (US), Бенчівенга Ніколас І. (US), Дальгарно Девід К. (US), Кольманн Анна (US), Шекспір Вільям К. (US), Томас Ренні М. (US), Чжу Сяотянь (US), Уест Анжела В. (US), Йонсае Уільмен (US), Чжан Юнь (US), Чжоу Тяньжун (US)
(22) Дата подання заявки:	13.05.2015	(73) Власник(и):	АРІАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2020	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/014,500	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/014448 A1, 31.01.2013 WO 2009/158571 A1, 30.12.2009 RICHARD A. WARD ET AL., "Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 56, no. 17, pages 7025-7048
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.06.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.05.2017, Бюл.№ 10		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2020, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2015/030576, 13.05.2015		

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ КІНАЗ**(57) Реферат:**

Сполуки і фармацевтичні композиції, які модулюють кіназну активність, включаючи мутантну EGFR і мутантну HER2 кіназну активність, і сполуки, фармацевтичні композиції і способи лікування захворювань і патологічних станів, пов'язаних з кіназною активністю, що включають мутантну EGFR і мутантну HER2 активність, описану в цьому документі.

UA 121657 C2

ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[1] У цій заявці заявляється пріоритет згідно з заявкою на патент США № 62/014500, поданою 19 червня 2014; повний зміст якої включено в цей опис за допомогою посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

5 [2] Вихідна заявка містить Перелік Послідовностей, який був відісланий електронним способом у форматі, і в такий спосіб включений у цей опис у повному обсязі за допомогою посилання. Вказана копія ASCII створена 12 травня 2015, названо 477APCT_SL.txt і має розмір 767 байт.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 [3] Передача біологічного сигналу стосується передачі стимулюючих або інгібуючих сигналів у та в межах клітинного керування, звичайно шляхом каскаду передачі сигналу, для біологічної відповіді в межах клітини. Вивчена більшість сигнальних шляхів і їх біологічні відповіді. Виявлено, що дефекти в різних компонентах сигнального шляху вносять вклад у велику кількість захворювань, включаючи різні форми раку, запальні захворювання, метаболічні порушення, судинні і нервові захворювання. Вказані ефекти можуть звичайно відбуватися на генетичному рівні і, де вставки, делеції або транслокації ДНК можуть, наприклад, приводити до неконтрольованого клітинного росту у випадку деяких видів раку.

20 [4] Передача сигналу звичайно опосередковується деякими білками, які називають кіназами. Загалом, кінази можуть бути класифіковані на протеїнкінази і ліпідкінази і деякі кінази, що показують подвійні специфічності. Протеїнкінази являють собою ферменти, які каталізують фосфорилування інших білків та/або самих себе (тобто автофосфорилування) і можуть у загальному бути класифіковані на основі субстратів, які вони використовують, наприклад: тирозинкінази, які переважно фосфорилують субстрати на тирозинових залишках (наприклад, KIT, erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src і abl), серин/треонінкінази які переважно фосфорилують субстрати на серинових та/або треонінових залишках (наприклад, mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), і кінази із двоїстою специфічністю, які фосфорилують субстрати на тирозинових, серинових та/або треонінових залишках.

25 [5] Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) належить до сімейства рецептора тирозинкіназ (RTK), які включають EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3, і HER4/ERBB4. Зв'язування ліганду, такого як епідермальний фактор росту (ЕФР), викликає конформаційні зміни в EGFR, які полегшують утворення гомо- або гетеродимеру рецептора, що приводить до активації тирозинкіназної активності EGFR. Активований EGFR далі фосфорилує свої субстрати, що приводить до активації множинних низхідних шляхів у межах клітини, що включають шлях PI3K-AKT-mTOR, який залучений у виживання клітини і шлях RAS-RAF-MEK-ERK у, який залучений у процес клітинного росту. (Chong et al. Nature Med. 2013;19(11):1389-1400).

30 [6] Повідомляється, що близько 10 % пацієнтів із HNPЛ у США (10000 випадків/рік) і 35 % Східної Азії мають зв'язані з пухлиною мутації EGFR. (Lynch et al. N Engl J Med. 2004;350(21):2129-39). Значна більшість випадків HNPЛ, що мають мутацію EGFR, не має мутацію в іншому онкогені (наприклад, мутації KRAS, перегрупування ALK, і тд.). Мутації EGFR у більшості випадків відбуваються в екзонах 18-21 EGFR, які кодують частину домена кінази EGFR. Мутації EGFR звичайно гетерозиготні, з ампліфікацією числа копій мутантної алелі. Близько 90 % вказаних мутацій являють собою делеції екзону 19 або точкові мутації L858R екзону 21. Вказані мутації підвищують кіназну активність EGFR, що приводить до гіперактивації низхідних потоків активації виживання. (Pao et. al. Nat Rev Cancer 2010;10:760-774).

45 [7] Невеликі делеції, вставки або точкові мутації в домені кінази EGFR каталогізовані і докладно описані в науковій літературі. Див. наприклад, Sharma, Nat Re. Cancer 2007;7:169 (мутації екзону 19, які характеризуються делеціями амінокислоти 747 у рамці зчитування, приводять до 45 % мутацій, мутації екзону 21 приводять до заміщень L858R, що вносять внесок в 40-45 % мутацій, 10 % мутацій, що і залишилися, задіюють екзон 18 і 20); Sordella et al., Science 2004;305:1163; і Mulloy et al., Cancer Res 2007;67:2325. Мутації EGFR також включають комбінацію двох або більше мутацій, таких як ті, які описані вище. Наприклад, "DT" стосується точкової мутації "воротаря" T790M в екзоні 20 і делеції п'яти амінокислот в екзоні 19 (dele746_A750). Інша комбінація, що часто зустрічається, мутацій являє собою "LT", яка включає точкову мутацію "воротаря" T790M і точкову мутацію L858R в екзоні 21.

50 [8] Повідомляють, що вставки в екзон 20 EGFR містяться в близько 4-9,2 % мутантних EGFR пухлин легень (Arcila et al. 2013;12(2):220-9; Mitsudomi і Yatabe FEBS J. 2010;277(2):301-8; Oxnard et al. J Thorac Oncol. 2013;8(2):179-84). Більшість вставок в екзоні 20 EGFR може відбуватися в регіоні, що кодує амінокислоти від 767 до 774 екзону 20, у межах петлі, яка розташована за C-спіраллю домена EGFR кінази (Yasuda et al. Lancet Oncol. 2012;13(1):e23-31).

[9] Інсерційні мутації екзону 20 EGFR, відмінні від A763_Y764insFQEA, зв'язані в доклінічних моделях, у більшості випадків, з більш низькою чутливістю до досяжних доз оборотних інгібіторів тирозинкіназ EGFR, ерлотинібу (Тарцева) і гефітинібу (Іреса) і оборотних інгібіторів тирозинкіназ EGFR нератинібу, афатинібу (Гілотриф) і дакомітинібу (Engelman et al. Cancer Res. 2007;67(24):11924-32; Li et al. Oncogene 2008;27(34):4702-11; Yasuda, et al. 2012; Yasuda et al. Sci Transl Med. 2013;5(216):216ra177; Yuza et al. Cancer Biol Ther. 2007;6(5):661-7), і мутант-селективних ковалентних інгібіторів тирозинкіназ EGFR WZ4002 (Zhou et al. Nature 2009;462(7276):1070-4) і CO-1686 (Walter et al. Cancer Discov 2013;3(12):1404-15). Аналіз кристалічної структури представника інгібітору тирозинкіназ нечутливого мутанта (D770_N771insNPG) виявив, що він має незмінену АТФ-зв'язувальну кишеню і тому, на відміну від EGFR-чутливих мутацій, він активує EGFR без підвищення його спорідненості до АТФ (Yasuda et al. 2013).

[10] Пацієнти з пухлинами, що містять інсерційні мутації в екзоні 20 EGFR, що включають амінокислоти A767, S768, D770, P772 і H773 не відповідають на дію гефітинібу або ерлотинібу (Wu et al. Clin Cancer Res. 2008;14(15):4877-82; Wu et al. Clin Cancer Res. 2011;17(11):3812-21; Yasuda et al. 2012). У ретроспективному і перспективному аналізі пацієнтів із НМРЛ, що містять типові інсерційні мутації екзону 20 EGFR, більшість показала прогресуюче захворювання в ході лікування гефітинібом або ерлотинібом або афатинібом (Yasuda et al. 2012; Yasuda et al. 2013).

[11] Повідомляється, що мутації HER2 присутні в ~2-4 % випадків НМРЛ (Buttitta et al. Int J Cancer 2006;119:2586-2591; Shigematsu et al. Cancer Res 2005;65:1642-6; Stephens et al. Nature 2004;431:525-6). Вставка в рамку зчитування екзону являє собою найбільш загальну мутацію 20. В 83 % пацієнтів, що мають HER2, зв'язаний із НМРЛ, чотирьох амінокислотна інсерційна мутація YVMA відбувається в кодоні 775 в екзоні 20 HER2. (Arcila et al. Clin Cancer Res 2012;18:4910-4918). Мутації HER2 більш часто зустрічаються серед "тих, хто ніколи не кував" (визначене як менше, ніж 100 сигарет за час життя пацієнта) з гістологією аденокарциноми (Buttitta et al. 2006; Shigematsu et al. 2005; Stephens et al. 2004). Проте, мутації HER2 також можуть бути знайдені в інших підгрупах НМРЛ, включаючи колишніх і поточних курців, також як при інших гістологіях (Buttitta et al. 2006; Shigematsu et al. 2005; Stephens et al. 2004). Вставка в екзоні 20 приводить до підвищеної кінзної активності HER2 і, активуючи низхідний сигнальний шлях, приводить до підвищеного виживання, інвазивності і онкогенності (Wang et al. Cancer Cell 2006;10:25-38). Пухлини, що містять мутацію HER2 YVMA, значно стійкі по відношенню до відомих інгібіторів EGFR. (Arcila et al. 2012).

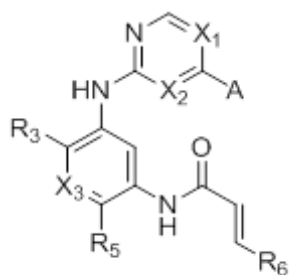
У цьому документі описані сполуки, що проявляють інгібіторну активність відносно а) мутантного EGFR, такого як EGFR, що має одну або більше вставок в екзоні 20, DT або LT і б) мутантного HER2, такого як HER2, що має YVMA інсерційну мутацію. Також описані способи одержання сполук і фармацевтичних композицій, які їх містять. Додатково описані способи інгібування мутантного EGFR, що містить інсерційну мутацію екзону 20 або що містить мутацію DT або LT і інгібування мутантного HER2, також як способи лікування захворювання, опосередкованого будь-яким з вказаних мутантних білків EGFR або HER2, включаючи випадки, коли вони є резистентними по відношенню до відомих способів лікування.

СУТЬ ВИНАХОДУ

[12] У цьому документі описані сполуки, які здатні інгібувати мутантні EGFR білки, наприклад, EGFR, що має одну або більше мутацій у домені 20 екзону. У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки, селективно інгібують мутантний EGFR, такий як EGFR, що має одну або більше мутацій в екзоні 20, серед EGFR дикого типу. В інших варіантах реалізації винаходу сполуки селективно інгібують мутантний EGFR, такий як EGFR, що має точкові мутації в екзоні 20 разом з мутаціями в екзоні 19 або екзоні 21 Такі інгібітори можуть бути ефективними для полегшення захворювань і порушень, зв'язаних з активністю мутантного EGFR.

[13] У цьому документі описані сполуки, здатні інгібувати мутантний HER2, наприклад, HER2, що має одну або більше мутацій у домені екзону 20. У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно інгібують мутантний HER2, такий як HER2, що має одну або більше мутацій в екзоні 20, серед EGFR дикого типу. Такі інгібітори можуть бути ефективними для полегшення захворювань і порушень, зв'язаних з активністю мутантного HER2.

[14] В одному аспекті даного винаходу пропонуються сполуки Формули І:



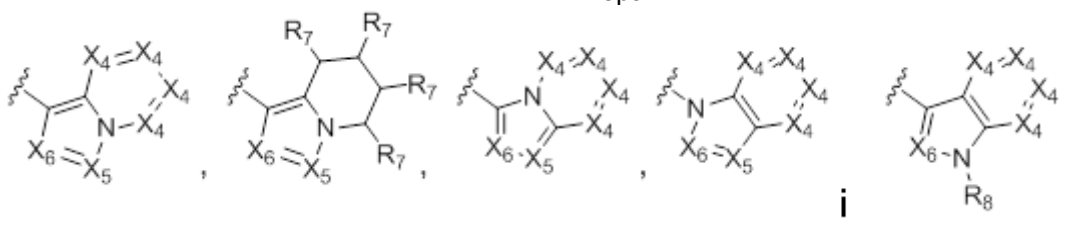
Формула I

або їх фармацевтично прийнятна форма, де:

5 A

вибраний

3



X_1 вибраний з N і CR₁;

X_2 вибраний з N і CR₂;

X_3 вибраний з N і CR₄;

10 кожний X_4 незалежно вибраний з N і CR₇;

X_5 вибраний з N і CR₈;

X_6 вибраний з N і CR₉;

R_1 вибраний з H, ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідно, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, карбоксилу, естеру, галогену, CN, NO₂, гідрокси, фосфату, фосфонату, фосфіна, фосфіноксиду, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбонілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксиду, сульфонату, сечовини, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

R_2 , R_3 і R_4 кожний незалежно вибраний з H, алкілу, алкокси, галогену, CN і NO₂, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

20 R_5 вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₁ і -SR₁₁, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂; або коли R_5 являє собою -NR₁₀R₁₁, тоді R₁₀ і R₁₁ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклічної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

25 R_4 і R_5 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільної, гетероциклічної, арильної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

R_6 вибраний з H, ацилу, алкілу, аміно, галогену, CN, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

30 кожний R_7 незалежно вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, амідно, аміно, карбонілу, естеру, галогену, CN, і NO₂, кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R₁₂; і при цьому будь-які дві суміжні R_7 групи можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільного, гетероциклічного, арильного або гетероарильного кільця, кожне з яких заміщене 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

35 R_8 вибраний з H, ацилу, алкілу, амідно, аміно, карбамату, карбонілу і сечовини, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

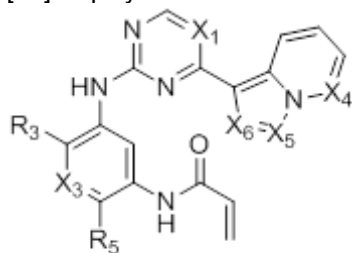
R_9 вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, аміно, амідно, естеру, галогену, CN, NO₂, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

кожний R₁₀ і R₁₁ незалежно вибрані з H, ацилу, алкілу, карбонілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂; і

40 кожний R₁₂ незалежно вибраний з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідно, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO₂, гідроксиду, фосфату, фосфонату, фосфіна, фосфіноксиду, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбонілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксиду, сульфонату, сечовини, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

[15] У наступних варіантах реалізації винаходу всі змінні знаходяться відповідно до опису Формули I та/або в іншому місці.

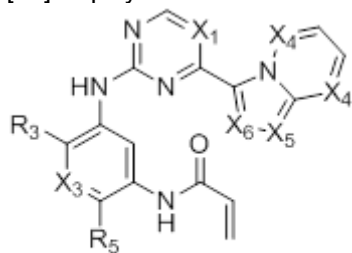
[16] Формула I включає сполуку Формули Aa:



Формула Aa

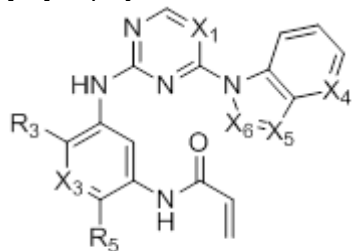
5

[17] Формула I включає сполуку Формули Ab:



Формула Ab

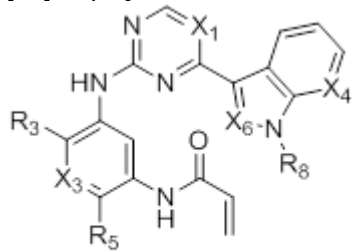
[18] Формула I включає сполуку Формули Ac:



Формула Ac

10

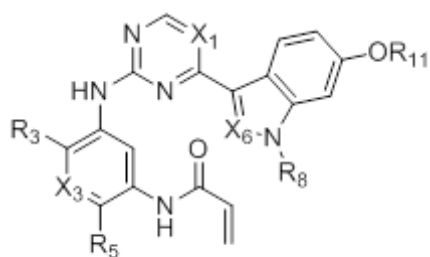
[19] Формула I включає сполуку Формули Ad:



Формула Ad

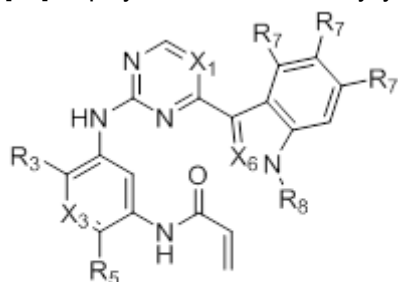
15

[20] Формула I включає сполуку Формули Ae:



Формула Ae

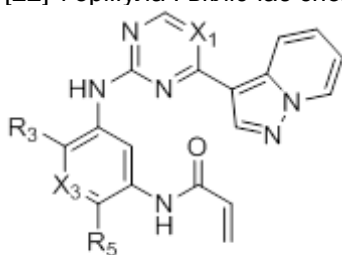
[21] Формула I включає сполуку Формули Af:



Формула Af

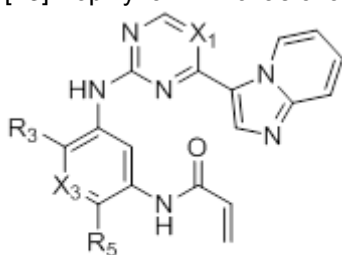
5

[22] Формула I включає сполуку Формули Ba:



Формула Ba

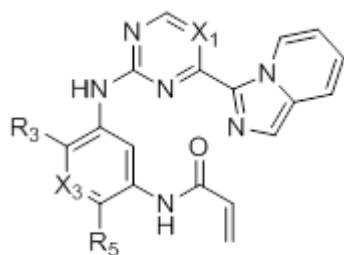
[23] Формула I включає сполуку Формули Bb:



Формула Bb

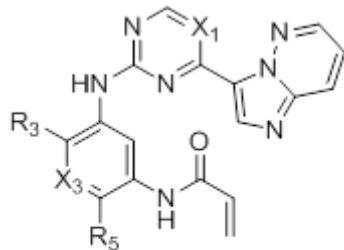
10

[24] Формула I включає сполуку Формули Bc:



Формула Bc

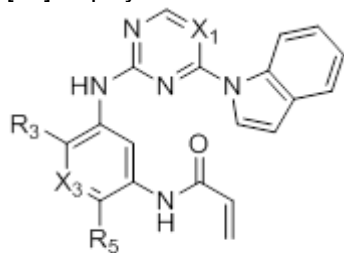
[25] Формула I включає сполуку Формули Bd:



Формула Bd

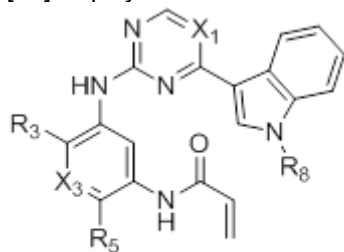
5

[26] Формула I включає сполуку Формули Be:



Формула Be

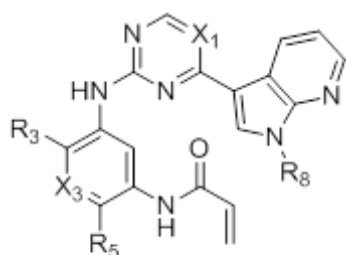
[27] Формула I включає сполуку Формули Bf:



Формула Bf

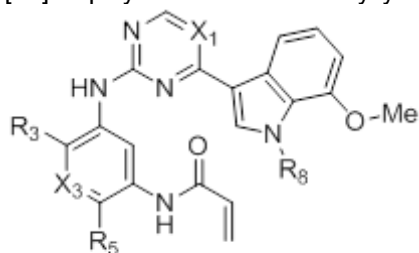
10

[28] Формула I включає сполуку Формули Bg:



Формула Bg

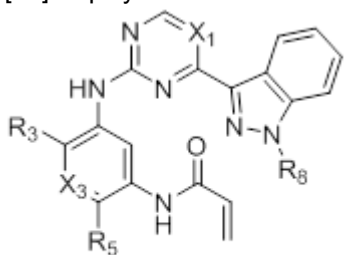
[29] Формула I включає сполуку Формули Bh:



Формула Bh

5

[30] Формула I включає сполуку Формули Bi:

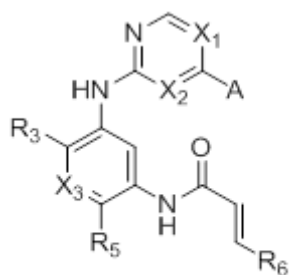


Формула Bi

[31] Також у цьому документі описаний спосіб лікування раку, зв'язаного з однією або більше інсерційних або делеційних мутацій у домені екзону 20 EGFR або HER2, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I.

[32] Також описана композиція (наприклад, фармацевтична композиція), що містить сполуку, описану в цьому документі, і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі пропонується спосіб інгібування екзону 20 мутантного EGFR, що включає приведення в контакт екзону 20 мутантного EGFR з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу пропонується спосіб інгібування екзону 20 мутантного EGFR, у якому вказаний екзон 20 мутантного EGFR присутній у клітині. Дане інгібування може бути селективним для екзону 20 мутантного EGFR у порівнянні з диким типом. В інших аспектах винаходу інгібування може відбуватися в пацієнта, що страждає від порушення, вибраного з різних видів раку, таких як, але не обмежених ними, НМРЛ, рак ободової і прямої кишки, рак підшлункової залози і рак голови і шиї. У деяких варіантах реалізації винаходу другий лікарський засіб може бути введений пацієнту.

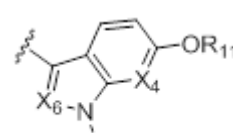
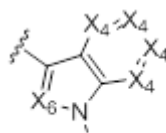
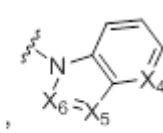
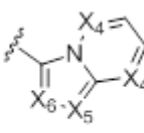
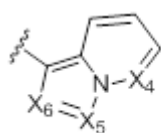
[33] В одному аспекті винаходу в цьому документі пропонується сполуки Формули I:



Формула I

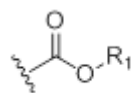
де:

A

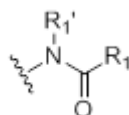


вибраний

5 3



i



;

 X_1 вибраний з X_2 вибраний з N і CR_2 ; X_3 вибраний з N і CR_4 ;кожний X_4 незалежно вибраний з N і CR_7 ;10 X_5 вибраний з N і CR_8 ; X_6 вибраний з N і CR_9 ;кожний R_1 незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; R_1' вибраний з H і алкілу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;15 R_2 , R_3 і R_4 кожний незалежно вибраний з H, алкілу, алкокси, галогену, CN і NO_2 , кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;20 R_5 вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{11}$ і $-SR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; або коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} і R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;25 R_4 і R_5 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільної, гетероциклільної, арильної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;30 R_6 вибраний з H, ацилу, алкілу, аміно, галогену, CN, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;кожний R_7 незалежно вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, амідю, аміно, карбонілу, естеру, галогену, CN, і NO_2 , кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R_{12} ; і коли будь-які дві суміжні групи R_7 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільного, гетероциклільного, арильного або гетероарильного кільця, кожне з яких заміщене 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;35 R_8 вибраний з H, ацилу, алкілу, амідю, аміно, карбамату, карбонілу і сечовини, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;кожний R_9 вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, аміно, амідю, естеру, галогену, CN, NO_2 , циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;кожний R_{10} і R_{11} незалежно вибрані з H, ацилу, алкілу, карбонілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; і40 кожний R_{12} незалежно вибраний з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідю, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO_2 , гідроксилу, фосфату, фосфонату, фосфінату, фосфіноксиду, сечовини, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

[34] У наступних варіантах реалізації винаходу всі змінні знаходяться відповідно до опису Формули I та/або в нижчеподаних додаткових аспектах винаходу даного опису.

[35] Пропонується спосіб лікування раку, зв'язаного з мутантним EGFR або мутантним HER2, що включає пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I. У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, такий як, але необмежений ним, EGFR, що має одну або більше інсерційних, точкових або делеційних мутацій у домені екзону 19, 20 та/або 21. В інших варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний HER2, такий як, але не обмежений ним, HER2, що має одну або більше інсерційних, точкових або делеційних мутацій у домені екзону 20. У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має одну або більше делеційних мутацій у домені екзону 20. В інших варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має одну або більше точкових мутацій в домені екзону 20. В інших варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має одну або більше інсерційних або делеційних мутацій у домені екзону 19. В інших варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має одну або більше інсерційних, делеційних або точкових мутацій у домені екзону 21.

[36] У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має одну, або більше інсерційних або делеційних мутацій у порівнянні з диким типом EGFR. В інших варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі, сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має точкову мутацію в екзоні 20 паралельно з делеційною мутацією в екзоні 19 або точковою мутацією в екзоні 21. У додаткових варіантах реалізації винаходу, описані сполуки селективно, модулюють мутантний EGFR, що має одну або більше делеційних мутацій в екзоні 19. В інших варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки селективно модулюють мутантний EGFR, що має точкову мутацію в екзоні 21 (наприклад, L858R). З метою приведення необмежуючого прикладу, співвідношення селективності може бути більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 10, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 20, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 30, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 40, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 50, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 60, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 70, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 80, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 100, більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 120 або більшим, ніж фактор, що дорівнює близько 150, де селективність може бути виміряна в *in vitro* дослідженнях, відомим у цій галузі техніки. Необмежуючі приклади досліджень для вимірювання селективності включають ферментний аналіз, дослідження проліферації клітин і дослідження фосфорилування EGFR. В одному варіанті реалізації винаходу селективність може бути визначена за допомогою досліджень проліферації клітин. В іншому варіанті реалізації винаходу селективність може бути визначена за допомогою дослідження фосфорилування EGFR. У деяких варіантах реалізації винаходу інгібіторна активність сполуки за даним винаходом по відношенню до мутантного EGFR може бути менше, ніж близько 1000 нМ, менше, ніж близько 100 нМ, менше, ніж близько 50 нМ, менше, ніж близько 30 нМ, або менше, ніж близько 10 нМ.

[37] У деяких варіантах реалізації винаходу пропонується композиція (наприклад, фармацевтична композиція), що містить сполуку, описану в цьому документі, і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі пропонується спосіб інгібування екзону 20 мутантного EGFR, що включає приведення в контакт, екзону 20 мутантного EGFR з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу пропонується спосіб інгібування екзону 20 мутантного EGFR, у якому вказаний екзон 20 мутантного EGFR присутній у клітині. Дане інгібування може бути селективним по відношенню до 20 мутантного EGFR у порівнянні з диким типом EGFR. В інших аспектах винаходу інгібування має місце в пацієнта, що страждає від порушення, вибраного з різних видів раку, таких як, але не обмежених ними, НМРЛ, рак ободової і прямої кишки, рак підшлункової залози, і рак голови і шиї. У деяких варіантах реалізації винаходу, пацієнту може бути введений другий лікарський засіб.

[38] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують спосіб одержання сполуки, описаної в цьому документі.

[39] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують реакційну суміш, що містить сполуку, описану в цьому документі.

[40] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують набір, що містить сполуку, описану в цьому документі.

5 [41] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують спосіб лікування захворювання або порушення, описаних у цьому документі, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі.

10 [42] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують спосіб лікування порушення в пацієнта, опосередкованого екзоном 20 мутантного EGFR, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі.

[43] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують спосіб лікування порушення в пацієнта, опосередкованого екзоном 20 мутантного HER2, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі.

15 [44] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують застосування для лікування захворювання або порушення в пацієнта, описаних у цьому документі.

[45] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують застосування для лікування порушення в екзоні 20 мутантного EGFR у пацієнта.

[46] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують застосування для лікування порушення в екзоні 20 мутантного HER2 у пацієнта.

20 [47] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують застосування для виробництва лікарських засобів для лікування захворювання або порушення в пацієнта, описаних у цьому документі.

25 [48] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують застосування для виробництва лікарських засобів для лікування порушення в пацієнта, опосередкованого екзоном 20 мутантного EGFR.

[49] Деякі варіанти реалізації винаходу пропонують застосування сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі, для виробництва лікарських засобів для лікування порушення в пацієнта, опосередкованого екзоном 20 мутантного HER2.

ВКЛЮЧЕННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОСИЛАННЯ

30 [50] Усі публікації, патенти і патентні заявки, згадані в описі, включені за допомогою посилання тією самою мірою, у якій кожна окрема публікація, патент або патентна заявка була спеціально і окремо вказана для включення за допомогою посилання. У випадку розбіжності дана заявка, включаючи будь-які визначення в ній, буде контролюватися.

ОПИС

35 [51] Один варіант реалізації даного винаходу пропонує сполуки і їх фармацевтично прийнятні форми, що включають, але необмежувані ними, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і їх ізотопно-мічені похідні.

40 [52] Інший варіант реалізації даного винаходу пропонує способи лікування та/або надання допомоги при різних захворюваннях і порушеннях, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, запропонованої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних). Необмежуючі приклади захворювань і порушень описані в цьому документі.

45 [53] Додатковий варіант реалізації винаходу пропонує способи запобігання різних захворювань і порушень, які включають введення пацієнту, що потребує такого запобігання, профілактично ефективної кількості сполуки, запропонованої в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків, і ізотопно-мічених похідних). Необмежуючі приклади захворювань і порушень описані в цьому документі.

50 [54] В інших варіантах реалізації винаходу, запропонована в цьому документі сполука, або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно-мічені похідні), можуть бути введені в комбінації з іншими ліками ("другий лікарський засобу") або лікуванням. Другі лікарські засоби включають низькомолекулярні сполуки і макромолекули (наприклад, білки і антитіла), необмежуючі приклади яких пропонуються в
55 цьому документі, також як і стовбурові клітини. Інші способи або терапії, які можуть бути застосовані в комбінації із введення сполук, запропонованих у цьому документі, включають, але не обмежуються ними, операцію, переливання крові, імунотерапію, біологічну терапію, променеви терапію і інші, не засновані на застосуванні ліків, терапії, використовувани в цей час для лікування, запобігання або надання допомоги при різних порушеннях, описаних у цьому
60 документі.

[55] Також у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції (наприклад, одиничні стандартні лікарські форми), які можуть бути застосовані в способах, описаних у цьому документі. В одному варіанті реалізації винаходу фармацевтичний композиції містять сполуку, запропоновану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну форму (наприклад, солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні) і необов'язково один або більше

других лікарських засобів.

[56] Хоча специфічні варіанти реалізації винаходу були розглянуті, цей опис є тільки ілюстративним і необмежуваним. Більшість варіацій даного відкриття будуть очевидні фахівцям у цій галузі техніки при розгляді даного опису.

[57] Якщо не вказане інше, усі технічні і наукові терміни, використані в цьому документі, мають те ж значення, що і загальноприйняте значення, зрозуміле фахівцям у цій галузі техніки, до якого цей опис належить.

Визначення

[58] Відповідно до опису і формулою винаходу форма однини включає всі форми множини, якщо в контексті ясно не вказане інше.

[59] У контексті даного документа "засіб" або "біологічно активний засіб" або "другий лікарський засіб" стосується біологічної, фармацевтичної або хімічної сполуки або іншого фрагменту. Необмежуючі приклади включають прості або комплексні органічні або неорганічні молекули, пептид, білок, олігонуклеотид, антитіло, похідне антитіла, фрагмент антитіла, вітамін, похідне вітаміну, вуглеводень, токсин або хіміотерапевтичну сполуку і їх метаболіти. Різні сполуки можуть бути синтезовані, наприклад, низькомолекулярні сполуки і олігомери (наприклад, олігопептиди і олігонуклеотиди) і синтетичні органічні сполуки на основі різних загальних структур. Додатково, активні речовини можуть бути отримані з різних природних джерел, таких як рослинні або тваринні екстракти, і т. п. Фахівець у цій галузі техніки може легко зрозуміти, що в цьому описі немає обмеження структурній природі засобів.

[60] Терміни "антагоніст" і "інгібітор" використані взаємозамінно і стосуються сполуки або засобу, що має здатність інгібувати біологічну функцію цільового білка або поліпептиду, таку як інгібування активності або експресії цільового білка або поліпептиду. Відповідно, терміни, "антагоніст" і "інгібітор" визначені в контексті біологічної ролі цільового білка або поліпептиду. Хоча деякі антагоністи в цьому документі специфічно взаємодіють із (наприклад, зв'язуються з) метою, сполуки, які інгібують біологічну активність цільового білка або поліпептиду шляхом взаємодії з іншими членами сигнального шляху цільового білка або поліпептиду, також специфічно включені в обсяг даного визначення. Необмежуючі приклади біологічної активності, які інгібується антагоністами, включають види, зв'язані з розвитком, ростом або поширенням пухлини або небажаної імунної відповіді, що проявляється при аутоімунному захворюванні.

[61] "Протираковий засіб", "протиопухлинний засіб" або "хіміотерапевтичний засіб" стосується будь-якого засобу, придатного для лікування неопластичного захворювання. Один із класів протиракових засобів включає хіміотерапевтичні засоби. "Хіміотерапія" означає введення одного або більше хіміотерапевтичних ліків та/або інших засобів раковому хворому різними способами, що включають внутрішньовенний, пероральний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний, внутрішньоміхуровий, підшкірний, трансдермальний, букальний або за допомогою інгаляції або у формі супозиторію.

[62] Термін "проліферація клітин" стосується феноменів, при якому число клітин змінилося в результаті ділення клітин. Цей термін охоплює клітинний ріст, при якому морфологія клітини змінилася (наприклад, збільшилася в розмірі) відповідно до проліферативних сигналів.

[63] "Введення" описаної сполуки охоплює доставку хворому сполуки відповідно до даного опису або проліків або іншої її фармацевтично прийнятної похідної, використовуючи будь-які придатні препарати або шляхи введення відповідно до даного опису.

[64] Термін "комбіноване призначення", "введений у комбінації з" і інші граматичні еквіваленти, відповідно до даного опису, охоплюють введення двох або більше засобів хворому для того, щоб обидва засоби та/або їх метаболіти були присутні у хворому в один і той же час. Комбіноване призначення включає одночасне введення в різних композиціях, введення в різний час у різних композиціях або введення в композиції, у якій присутні обидва засоби.

[65] Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки або фармацевтичної композиції, описаних у цьому документі, яке є достатньою для того, щоб здійснити бажане застосування, що включає, але не обмежене, лікуванням захворювання, проілюстрованого нижче. У деяких варіантах реалізації винаходу, кількість являє собою таку, яке ефективна для того, щоб, що виявляється вбити або інгібувати ріст або поширення ракових клітин; розмір або число пухлин; або іншого вимірювання рівня прогресії стадії або тяжкості раку. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися залежно

від бажаного застосування (in vitro або in vivo) або хворого і патологічного стану, що піддається лікуванню, наприклад, маси і віку хворого, тяжкості хворобливого стану, способу введення, і т. ін., які можуть бути легко визначені середнім фахівцем у цій галузі техніки. Термін також застосовується до дози, яка буде викликати конкретну відповідь у цільових клітинах, наприклад, зменшення міграції клітин. Специфічна доза буде змінюватися залежно від, наприклад, конкретно вибраної сполуки, видів хворих і їх віку/існуючого стану здоров'я або ризику захворювання, дотримуваного режиму доз, тяжкості захворювання, залежно від того чи вводиться вона в комбінації з іншими засобами, часу введення, тканини, у яку вводять і системи фізичної доставки, у якій вона доставляється.

[66] У контексті даного документу терміни "лікування", "лікуючий", "тимчасово полегшуючий", "що надає допомогу" і "полегшуючий" у цьому документі використовуються взаємозамінно. Вказані терміни стосуються підходу для одержання сприятливих або бажаних результатів, що включають, але не обмежуючись ними, лікувальний ефект та/або профілактичний ефект. Під лікувальним ефектом розуміють ліквідацію або полегшення вибікового захворювання, що лежить в основі. Також лікувальний ефект досягається ліквідацією або полегшенням одного або більше фізіологічних симптомів, зв'язаних із захворюванням, яке є їх основою, таких як спостереження поліпшення в пацієнта, навіть за умови, що основне захворювання може усе ще турбувати пацієнта. Для профілактичного ефекту фармацевтичні сполуки та/або композиції можуть бути введені пацієнту з ризиком розвитку конкретного захворювання або пацієнту в якого виявлено один або більше фізіологічних симптомів захворювання, навіть якщо діагноз захворювання може ще бути не встановлений.

[67] Використовуваний у контексті даного документу термін "лікувальний ефект," охоплює лікувальний ефект та/або профілактичний ефект, як описано вище. Профілактичний ефект включає затримку або усунення ознак появи захворювання або патологічного стану, затримку або усунення симптомів маніфестації захворювання або патологічного стану, уповільнення, зупинку або зворотний розвиток захворювання або патологічного стану, або будь-яку їх комбінацію.

[68] "Передача сигналу" це процес, під час якого стимулюючі або інгібуючі сигнали передаються в і в межах клітини, викликаючи внутрішньоклітинну відповідь. "Модулятор" шляху передачі сигналу стосується сполуки, яка модулює активність одного або більше клітинних білків, що належить до того ж специфічного шляху передачі сигналу. Модулятор може збуджувати (агоніст) або пригнічувати (антагоніст) активність сигнальної молекули.

[69] Термін "селективне інгібування" або "інгібує селективно" у застосуванні до біологічно активного засобу, стосується здатності засобу селективно знижувати цільову сигнальну активність у порівнянні з нецільовою сигнальною активністю, шляхом безпосередньої взаємодії або впливу на мету. Наприклад, сполука, яка селективно інгібує екзон 20 мутантного EGFR у порівнянні з EGFR дикого типу, має активність принаймні близько 2х проти мутуючого EGFR відносно активності сполуки проти ізоформи EGFR дикого типу (наприклад, принаймні близько 3х, близько 5х, близько 10х, близько 20х, близько 50х або близько 100х).

[70] "Радіаційна терапія" означає зазнати пацієнтом, використовуючи звичайні методи і композиції, відомі практикуючому лікарю, дії джерел випромінювання, таких як, але не обмежуючись ними, радіонукліди, що випускають альфа-частинки (наприклад, радіонукліди актинію і торію), джерела випромінювання з низкою лінійною передачею енергії (LET) (тобто джерела бета-випромінювання), джерела конверсійних електронів (наприклад, стронцій-89 і самарій-153-EDTMP) або випромінювання високої енергії, включаючи без обмеження рентгенівське випромінювання, гамма-випромінювання і нейтрони.

[71] "Пацієнт" для якого передбачено лікування включає, але не обмежується ними, людей (тобто чоловіка або жінку будь-якої вікової групи, наприклад, педіатричного пацієнта (наприклад, немовля, дитина, підліток) або дорослого пацієнта (наприклад, молодого, середніх років або літнього) та/або інших приматів (наприклад, макак-крабодів, макак-резусів); ссавців, включаючи комерційно доступних ссавців, таких як велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, коти та/або собаки; та/або птахи, включаючи комерційно доступних птахів, таких як кури, качки, гуси, перепели та/або індики.

[72] Термін "in vivo" стосується події, яка відбувається в тілі пацієнта. In vivo також включає події, що відбуваються в гризунів, таких як щури, миші, морські свинки, і т. п.

[73] Термін "in vitro" стосується події, яка відбувається за межами тіла пацієнта. Наприклад, in vitro дослідження охоплює будь-яке дослідження, проведене не в пацієнті. In vitro дослідження охоплюють дослідження на основі клітин, у яких використовуються живі або мертві, клітини. In vitro дослідження також охоплюють безклітинне дослідження, у якому цілі клітини не використовуються.

[74] У контексті даного документа, "фармацевтично прийнятна похідна" означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, естер, етер енолу або сіль такого естеру, такої сполуки, або будь-який інший аддукт або похідну, яка при введенні пацієнту здатна надати, (прямо або побічно) сполуку далі описану в цьому документі, або її метаболіт або її залишок (MW близько >300).

[75] У контексті даного документа, "фармацевтично прийнятний естер" стосується естерів, які гідролізують *in vivo* і включаючи ті, які легко розпадаються в людському тілі, вивільняючи первинну сполуку або її сіль. Такі естери можуть виступати як проліки відповідно до визначень із цього документу. Фармацевтично прийнятні естери включають, але не обмежуються ними, алкіловий, алкенілові, алкінілові, арилові, аралкілові і циклоалкілові естери кислотних груп, що включають, але не обмежуються ними, карбонові кислоти, фосфорні кислоти, фосфінові кислоти, сульфонові кислоти, сульфоніві кислоти і боронові кислоти. Приклади естерів включають форміати, ацетати пропіонати, бутирати, акрилати і етилсукцинати. Естери можуть бути утворені з гідроксильною або карбоксильною групою вихідної сполуки.

[76] У контексті даного документа, "фармацевтично прийнятні етери енолів" включають, але не обмежуються ними, похідні формули $-C=C(OR)$, де R може бути вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу аралкілу і циклоалкілу. Фармацевтично прийнятні естери енолів включають, але не обмежуються ними, похідні формули $-C=C(OC(O)R)$, де R може бути вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, аралкілу і циклоалкілу.

[77] У контексті даного документа "фармацевтично прийнятна форма" описаної сполуки включає, але не обмежується ними, фармацевтично прийнятні солі, гідрати сольвати, ізомери, проліки і ізотопно-мічені похідні описаних сполук. В одному варіанті реалізації винаходу "фармацевтично прийнятна форма" включає, але не обмежується ними фармацевтично прийнятні солі, ізомери, проліки і ізотопно-мічені похідні описаних сполук. У деяких варіантах реалізації винаходу "фармацевтично прийнятна форма" включає, але не обмежується ними, фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери, проліки і ізотопно-мічені похідні описаних сполук.

[78] У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтично прийнятна форма являє собою фармацевтично прийнятну сіль. У контексті даного документа термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, які, у межах відомих медичних уявлень, є придатними для застосування при використанні в контакт з тканинами пацієнтів неспецифічної токсичності, подразнення, алергічних реакцій, і т. п., і є порівнянними зі співвідношенням раціональна перевага/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в цій галузі техніки. Наприклад, Berge et al. детально описує фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтично прийнятні солі сполук, запропонованих у цьому документі, включають отримані з підходящих неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади фармацевтично прийнятних нетоксичних кислотно-адитивних солей являють собою солі за аміно-групою, утворені з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або маленова кислота або за допомогою інших методів, використовуваних у цій галузі техніки. таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, безилатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюкогептонатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідройодидні, 2-гідрокси-етансульфонатні, лактобінатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталінсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, 3-фенілпропіонатні, фосфатні, пікратні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, ундеканоатні, валератні солі, і т. п. У деяких варіантах реалізації винаходу органічний кислоти, з котрих можуть бути отримані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколієву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, молочну кислоту, трифтороцтову кислоту, малеїнову кислоту, маленову кислоту, янтарну кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту, і т. п.

[79] Солі можуть бути отримані *in situ* у процесі виділення і очищення описаних сполук або безпосередньо шляхом введення в реакцію вільної основи або вільної кислоти первинної сполуки з підходящою основою або кислотою відповідно. Фармацевтично прийнятні солі,

отримані з підходящих основ, включають солі лужних металів, лужно-земельних металів, амонієві і $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})^4$. Представники солей лужних або лужноземельних металів включають натрій, літій, калій, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній, і т. п. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають, коли це доцільно, нетоксичні амонієві, четвертинні амонієві катіони і катіони амінів, утворені за допомогою протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат. Органічні основи з яких отримані солі включають, наприклад, первинні, вторинні, і третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі, основні іонообмінні смоли, і т. п, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін і етаноламін. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтично прийнятна основно-адитивна сіль може бути вибрана з амонієвих, калієвих, натрієвих, кальцієвих і магнієвих солей.

[80] У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтично прийнятна форма являє собою "сольват" (наприклад, гідрат). У контексті даного документа термін "сольват" стосується сполук, які додатково включають стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними зв'язками. Сольват може являти собою сольват описаної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі. Коли розчинник являє собою воду, сольват являє собою "гідрат". Фармацевтично прийнятні сольвати і гідрати являють собою комплекси, які, наприклад, можуть включати від 1 до близько 100, або від 1 до близько 10, або від 1 до близько 2, близько 3 або близько 4 молекул розчинника або води. Зрозуміло, що термін "сполука" у контексті даного документа охоплює сполуку і сольвати сполуки, також як і їх суміші.

[81] У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтично прийнятна форма являє собою проліки. У контексті даного документа, термін "проліки" стосується сполук, які трансформуються *in vivo* з утворенням описаної сполуки або фармацевтично прийнятної форми сполуки. Проліки може бути неактивними при введенні пацієнту, але перетворюватися *in vivo* в активну діючу речовину, наприклад, шляхом гідролізу (наприклад, гідроліз у крові). У деяких випадках проліки поліпшили фізичні властивості та/або доставку в порівнянні з вихідною сполукою. Проліки можуть підвищувати біодоступність сполуки при введенні пацієнту (наприклад, дозволяючи підвищити абсорбцію в кров після перорального введення) або які відносно вихідної сполуки поліпшують доставку в біологічний компартмент, що представляє інтерес (наприклад, мозок або лімфатичну систему). Ілюстративні приклади проліків включають похідні описаної сполуки з підвищеною розчинністю у воді або активним транспортом через мембрану кишечника, відносно вихідної сполуки.

[82] Сполуки проліків звичайно пропонують переваги в розчинності, тканинній сумісності або уповільненого вивільнення в організмі ссавця (див., наприклад, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Пропонується обговорення лікарських засобів в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association і Pergamon Press, 1987, обидві з яких включені в цей опис у повному обсязі за допомогою посилання. Ілюстративні приклади переваг проліків можуть включати, але не обмежуються ними, їх фізичні властивості, такі як підвищена розчинність у воді для випадку парентерального введення при фізіологічному рН у порівнянні з вихідною сполукою, або може включати підвищення абсорбції із травного тракту або стійкість ліків при довгостроковим зберіганні.

[83] Мається на увазі, що термін "проліки" включає будь-які ковалентно-зв'язані носії, які вивільняють активно-діючу речовину *in vivo*, коли такі ліки вводять пацієнту. Проліки активно-діючої речовини, відповідно до опису в цьому документі, можуть бути отримані шляхом модифікації функціональних груп, що присутні в активно-діючій речовині, таким чином, щоб модифікації розщеплювалися як, при звичайній процедурі або *in vivo*, у вихідну активно-діючу речовину. Проліки включають сполуки, у яких гідрокси-, аміно- або меркапто група зв'язана з будь-якою групою яка, коли проліки активно-діючої речовини вводять пацієнту, розщеплюється з утворенням вільної гідрокси-, вільної аміно- або вільної меркапто-групи, відповідно. Приклади проліків включають, але не обмежуються ними, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спирту або ацетамідні, формамідні і бензамідні похідні функціональної аміно-групи в активно-діючій речовині і т. п. Інші приклади проліків включає сполуки, які містять $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ або $-ONO_2$ групи. Звичайно проліки одержують, використовуючи широко відомі методи, такі як описані в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995), і Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985).

[84] Наприклад, якщо описувана сполука або фармацевтично прийнятна форма сполуки містить функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть складатися з фармацевтично прийнятного естеру, утвореного шляхом заміни атома водню в кислотній групі на групу, таку як $(C_{1-8})\text{алкіл}$, $(C_{1-12})\text{алканойлоксиметил}$, 1- (алканойлокси)етил, що має від 4 до 9 атомів вуглецю,

1-метил-1-(алканоїлокси)-етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл) амінометил, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-кртонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ди-N,N-(C₁₋₂)алкіламіно(C₂₋₃)алкіл (такий як [3-диметиламіноетил], карбамоїл-(C₁₋₂)алкіл, N,N-ди(C₁₋₂)алкілкарбамоїл-(C₁₋₂)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂₋₃)алкіл.

[85] Аналогічно, якщо описувана сполука або фармацевтично прийнятна форма сполуки містить спиртову функціональну групу, проліки можуть бути отримані шляхом заміни атома водню в спиртовій групі на групу, таку як (C₁₋₆)алканоїлоксиметил, 1-((C₁₋₆) алканоїлокси)етил, 1-метил-1-((C₁₋₆) алканоїлокси)етил, (C₁₋₆)алкоксикарбонілооксиметил, N-(C₁₋₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁₋₆)алканол, α-аміно(C₁₋₄)алканол, ариацил і α-аміноацил, або α-аміноацил-α- аміноацил, де кожна α-аміноацильна група незалежно вибрана з L-амінокислот, що зустрічаються в природі, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)алкіл)₂ або глікозилу (радикала, отриманого шляхом видалення гідроксильної групи в геміацетальній формі вуглеводу).

[86] Якщо описана сполука або фармацевтично прийнятна форма сполуки містить функціональну аміно-групу, проліки можуть бути отримані шляхом заміни атома водню в аміно-групі на групу, таку як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R і R' кожний незалежно вибрано з (C₁₋₁₀)алкілу, (C₃₋₇)циклоалкілу, бензилу, природного α-аміноацилу або природного α-аміноацил-природного-α-аміноацилу, -C(OH)C(O)OY¹, де Y¹ являє собою H, (C₁₋₆)алкіл або бензил; -C(OY²)Y³, де Y² являє собою (C₁₋₄)алкіл і Y³ являє собою (C₁₋₆)алкіл, карбокси(C₁₋₆)алкіл, аміно(C₁₋₄)алкіл або моно-N- або ди-N,N- (C₁₋₆)алкіламіноалкіл; і -C(Y⁴)Y⁵, де Y⁴ являє собою H або метил і Y⁵ являє собою моно-N- або ди-N-(C₁₋₆)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл.

[87] У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтично прийнятна форма являє собою ізомер. "Ізомери" являють собою різні сполуки, що мають ту саму формулу. "Стереοізомери" являють собою ізомери, які відрізняються тільки способом, у який розміщені атоми. У контексті даного документа термін "ізомер" включає будь-які і усі геометричні ізомери і стереοізомери. Наприклад, "ізомери" включають геометричні цис- і транс-ізомери за подвійним зв'язком, які також називаються E- і Z-ізомерами; R- і S-енантіомери; діастереомери, (d)-ізомери і (l)-ізомери, їх рацемічні суміші; і інші їх суміші, що знаходяться у межах обсягу даного опису.

[88] Геометричні ізомери можуть бути представлені символом ----, який позначає зв'язок, який може бути одинарним, подвійним або потрійним відповідно до опису в цьому документі. У цьому документі пропонуються різні геометричні ізомери і їх суміші, отримані в результаті розташування замісників навколо подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку або розташування замісників навколо карбоциклічного кільця. Замісники навколо подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку позначають як такі, що знаходяться в "Z" або "E" конфігурації, причому терміни "Z" і "E" використовують відповідно до стандартів IUPAC. Якщо не вказане інше, структури, що ілюструють подвійні зв'язки, охоплюють як "E", так і "Z" ізомери.

[89] Замісники навколо подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку альтернативно можуть називатися "цис" або "транс," де "цис" представляє замісники по одну сторону від подвійного зв'язку і "транс" представляє замісники із протилежних сторін подвійного зв'язку. Розташування замісників навколо карбоциклічного кільця також може бути позначене "цис" або "транс." Термін "цис" представляє замісники по одній стороні від площини кільця і термін "транс" представляє замісники по різні сторони площини кільця . Суміші сполук, у яких замісники розташовані на обох одній і протилежній сторонах площини кільця позначають як "цис/транс."

[90] "Енантіомери" являти собою пару стереοізомерів, які являють собою зеркальні зображення, що не суміщаються. Суміш пари енантіомерів у будь-якій пропорції може бути названа "рацемічною" сумішшю. Термін "(±)" використовують де необхідно для позначення рацемічної суміші. "Діастереомери" являють собою стереοізомери, що мають принаймні два асиметричних атоми, але які не являють собою дзеркальні відображення один одного. Абсолютна стереохімія вказана відповідно до R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Коли сполука являє собою енантіомер стереохімія при кожному хіральному атомі вуглецю може бути визначена як R, так і S. Розділені сполуки, чия абсолютна конфігурація залишається невідомою, можуть бути позначені як (+) або (-), залежно від напрямку (право- або лівообертальні) у якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі D лінії натрію. Деякі описані в цьому документі сполуки містять один або більше асиметричних центрів і в такий спосіб можуть приводити до утворення енантіомерів, діастереомерів і інших стереοмерних форм, які можуть

бути визначені в термінах абсолютної стереохімічної конфігурації при кожному асиметричному атомі, як (R)- або (S)-. Зрозуміло, що хімічні об'єкти за даним документом, фармацевтичні композиції і способи включають усі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично суттєво чисті форми і суміші проміжних сполук. Оптично активні (R)- і (S)-ізомери можуть бути

отримані, наприклад, використовуючи хіральні синтони або хіральні реагенти, або розділені з використанням традиційно прийнятих способів.

[91] "Енантіомерний надлишок" або " % енантіомерного надлишку" композиції може бути розрахований, використовуючи рівняння, наведене нижче. У наведеному нижче прикладі композиція містить 90 % одного енантіомера, наприклад, S енантіомера, і 10 % іншого енантіомера, наприклад, R енантіомера.

$$en = (90 - 10) / 100 = 80 \%.$$

[92] Тому, композицію, що містить 90 % одного енантіомера і 10 % іншого енантіомера називають такою, що має енантіомерний надлишок 80 %. Деякі описані в цьому документі композиції містять енантіомерний надлишок принаймні близько 50 %, близько 75 %, близько 90 %, близько 95 %, або близько 99 % S енантіомера. Іншими словами, композиції містять енантіомерний надлишок S відносно R енантіомера. В інших варіантах реалізації винаходу деякі описані в цьому документі композиції містять енантіомерний надлишок принаймні близько 50 %, близько 75 %, близько 90 %, близько 95 % або близько 99 % R енантіомера. Іншими словами, композиції містять енантіомерний надлишок R відносно S енантіомера.

[93] Наприклад, ізомер/енантіомер може, у деяких варіантах реалізації винаходу, бути запропонованим суттєво очищеним від відповідного енантіомера і може також називатися "оптично збагаченим," "енантіомерно збагаченим," "енантіомерно чистим" і "нерацемічним," як взаємозамінно використано в контексті даного документа. Дані терміни стосуються композицій, у яких масова частка одного енантіомера більше, ніж кількість даного енантіомера в контрольній суміші рацемічної композиції (наприклад, більше, ніж 1:1 за масою). Наприклад, енантіомерно збагачений препарат S енантіомера означає препарат сполуки, що має більше, ніж близько 50 % за масою S енантіомера відносно R енантіомера, такі як меншій мері близько 75 % за масою, додатково такі як принаймні близько 80 % за масою. У деяких варіантах реалізації винаходу, збагачення може бути ще більшим, ніж близько 80 % за масою, що дозволяє одержати "суттєво енантіомерно збагачений," "суттєво енантіомерно чистий" або "суттєво нерацемічний препарат, який стосується препаратів, композиції якого містять принаймні близько 85 % за масою одного з енантіомерів відносно іншого енантіомера, такі як принаймні близько 90 % за масою, і додатково такі як принаймні близько 95 % за масою. У деяких варіантах реалізації винаходу в деяких варіантах реалізації винаходу запропонована в цьому документі сполука може складатися із принаймні близько 90 % за масою одного енантіомера. В інших варіантах реалізації винаходу сполука може складатися з близько 95 %, близько 98 %, або близько 99 % за масою одного енантіомера.

[94] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука являє собою рацемічну суміш (S)- і (R)-ізомерів. В інших варіантах реалізації в цьому винаході пропонується суміш сполук, у якій індивідуальні компоненти суміші знаходяться переважно в (S)- або (R)-ізомерній конфігурації. Наприклад, суміш сполук має (S)-енантіомерний надлишок, більше, ніж близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 % або більше. В інших варіантах реалізації винаходу суміш сполук має (S)-енантіомерний надлишок, більше, ніж близько 55 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 60 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 65 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 70 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 75 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 80 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 85 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 90 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 95 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 96 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 97 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 98 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 99 % до близько 99,5 % або більше. В інших варіантах реалізації винаходу суміш сполук має (R)-енантіомерну чистоту більше, ніж близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 % або більше. У деяких інших варіантах реалізації винаходу суміш сполук має (R)-енантіомерний надлишок більше, ніж близько 55 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 60 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 65 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 70 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 75 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 80 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 85 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 90 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 95 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 96 % до близько 99,5 %, більше, ніж

близько 97 % до близько 99,5 %, більше, ніж близько 98 % до більше, ніж близько 99,5 %, більше, ніж близько 99 % до близько 99,5 % або більше.

[95] В інших варіантах реалізації винаходу суміш сполуки містить ідентичні хімічні сполуки, але у відмінних стереохімічних орієнтаціях, а саме (S)- або (R)-ізомери. Наприклад, якщо описана в цьому документі сполука має фрагмент -CH(R)- і R не являє собою водень, тоді -CH(R)- знаходиться в (S)- або (R)-стереохімічній орієнтації для кожної ідентичної хімічної сполуки. У деяких варіантах реалізації винаходу, суміш ідентичних хімічних сполук являє собою рацемічну суміш (S)- і (R)-ізомерів. В іншому варіанті реалізації винаходу суміш ідентичних хімічних сполук (крім їх стереохімічних орієнтацій), містить переважно (S)-ізомери або переважно (R)-ізомери. Наприклад, (S)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук присутні в кількості близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 %, або більше відносно (R)-ізомерів. У деяких варіантах реалізації винаходу (S)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук присутні в (S)-енантіомерному надлишку більшому, ніж від близько 55 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 60 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 65 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 70 % до близько 99,5 %, більшому, чим від близько 75 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 80 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 85 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 90 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 95 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 96 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 97 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 98 % до більшого, ніж близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 99 % до близько 99,5 % або більше.

[96] В іншому варіанті реалізації винаходу (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук (крім їх стереохімічних орієнтацій), присутні в кількості близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 %, близько 80 %, близько 85 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 96 %, близько 97 %, близько 98 %, близько 99 %, близько 99,5 %, або більш, відносно (S)-ізомерів. У деяких варіантах реалізації винаходу (R)-ізомери в суміші ідентичних хімічних сполук (крім їх стереохімічних орієнтацій), присутні в (R)-енантіомерному надлишку, більшому, ніж від близько 55 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 60 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 65 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 70 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 75 % до близько 99,5 %, більше ніж близько 80 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 85 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 90 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 95 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 96 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 97 % до близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 98 % до більше, ніж близько 99,5 %, більшому, ніж від близько 99 % до близько 99,5 %, більше.

[97] Енантіомери можуть бути ізольовані з рацемічних сумішей за допомогою методів, відомих фахівцям у цій галузі техніки, включаючи хіральну вискоєфективну хроматографію (ВЕРХ), утворення і кристалізацію хіральних солей, одержання за допомогою асиметричних синтезів. Див., наприклад, *Enantiomers, Racemates i Resolutions* (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E. L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962); *i Tables of Resolving Agents i Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Elm, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972).

[98] Оптичні ізомери можуть бути отримані розділенням рацемічних сумішей згідно із традиційно прийнятими способами, наприклад, шляхом утворення діастереомерних солей шляхом обробки оптично активною кислотою або основою. Приклади підходящих кислот включають, але не обмежуються ними, винну, діацетилвинну, дибензоїлвинну, дитолуоїлвинну і камфорсульфо кислоту. Поділ суміші діастереомерів за допомогою кристалізації з наступним вивільненням оптично активних основ із вказаних солей дозволяє розділити ізомери. Інший спосіб включає синтез ковалентних діастереомерних молекул введенням у реакцію описаних сполук з оптично чистою кислотою в активованій формі або оптично чистим ізоціанатом. Синтезовані діастереомери можуть бути розділені традиційно прийнятими методами, такими як хроматографія, перегонка, кристалізація або сублімація, і потім прогідролізовані з вивільненням енантіомерно збагаченої сполуки. Оптично активні сполуки можуть бути отримані, використовуючи активні вихідні сполуки. У деяких варіантах реалізації винаходу вказаний сполуки можуть знаходитися у формі вільної кислоти, вільної основи, естеру або солі.

[99] У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтично прийнятна форма являє собою таутомер. У контексті даного документа термін "таутомер" являє собою тип ізомеру, який включає дві або більше несумісних сполук, отриманих шляхом принаймні однієї формальної міграції атома водню і принаймні однієї зміни у валентності (наприклад, одинарний зв'язок на подвійний зв'язок, потрійний зв'язок на одинарний зв'язок або навпаки). "Таутомеризація"

включає прототропну або таутомеризацію при зсуві протону, яка вважається підвидом хімії кислотно-основної рівноваги. "Прототропна таутомеризація" або "таутомеризація при зсуві протону" включає міграцію протону, що супроводжується змінами в порядку зв'язку. Точне співвідношення таутомерів залежить від декількох факторів, включаючи температуру, розчинник і рН. Коли таутомеризація можлива (наприклад, у розчині), хімічна рівновага таутомерів може бути досягнута. Таутомеризації (тобто реакції, що приводять до утворення пари таутомерів) можуть каталізуватися кислотою або основою або можуть протікати без дії або присутності зовнішнього агента. Ілюстративні приклади таутомеризацій включають, але не обмежуються ними, кето-енольну; амід-імідну; лактам-лактимну; енамін-імінову і енамін-(різний) енамін таутомеризації. Конкретний приклад кето-енольної таутомеризації являє собою взаємоперетворення таутомерів пентан-2,4-діону і 4-гідроксипент-3-ен-2-ону. Інший приклад таутомеризації представляє кето-енольну таутомерію. Конкретний приклад кето-енольної таутомерії представляє перетворення таутомерів піридин-4-олу і піридин-4(1H)-ону.

[100] Якщо не вказане інше, вказані в цьому документі структури також призначені, щоб включити сполуки, які відрізняються тільки наявністю одного або більше ізотопно-збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають дані структури, крім заміни водню на дейтерій або тритій, або заміни вуглецю на ^{13}C - або ^{14}C -збагачений вуглець знаходяться у межах обсягу опису даного винаходу.

[101] Опис також охоплює фармацевтично прийнятні форми, які являють собою "ізотопно-мічені похідні" які являють собою сполуки ідентичні до тих, які згадувалися в цьому документі, крім одного або декількох атомів, які замінені на атом, що має атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа атома, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в описані сполуки включають ізотопи водню вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Деякі ізотопно-мічені описані сполуки (наприклад, мічені ^3H і ^{14}C) придатні в дослідженнях розподілу речовини та/або субстрату. Тритієві (тобто ^3H) і вуглець-14 (тобто ^{14}C) ізотопи можуть дозволити полегшити приготування і виявлення. Додаткове заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H) може дозволити одержати сприятливий лікувальний ефект, отриманий у результаті більшої метаболічної стійкості (наприклад, підвищений час напівжиття *in vivo* або знижені вимоги дозування). Ізотопно-мічені описані сполуки можуть у загальному бути отримані заміщенням в ізотопно-неміченому реактиві за допомогою ізотопно-міченого реактиву. У деяких варіантах реалізації винаходу, пропонуються сполуки, які також можуть містити неприродні співвідношення ізотопів атома при одному або більше атомах, що утворюють дані сполуки. Усі ізотопні варіації сполук, описаних у цьому документі, незалежно від того радіоактивні вони чи ні, охоплюються обсягом даного опису. У деяких варіантах реалізації винаходу, мічені радіоактивними ізотопами, сполуки придатні для вивчення метаболізму та/або розподілу в тканинах сполук або для зміни швидкості або шляхи метаболізму або інших аспектів біологічного функціонування.

[102] "Фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" включає всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби, ізотонічні засоби і засоби, що сповільнюють абсорбцію і т. п. Фармацевтично прийнятний носій або допоміжна речовина не порушує фармакологічну активність описаної сполуки і є нетоксичним при введенні в дозах достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки. Застосування таких середовищ і засобів для фармацевтично активних речовин добре відомо в цій галузі техніки. Виключаючи будь-якого традиційно використовувано середовище і засіб, не сумісний з активною діючою речовиною, його застосування у лікарських композиціях, відповідно до опису в цьому документі. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних носіїв і допоміжних речовин включають цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; олія какао і супозиторні воски; масла, такі як арахісова олія, бавовняна олія, соняшникова олія, сезамова олія, маслинова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як поліетиленгліколь і пропіленгліколь; естери, такі як етилолеат і етиллаурат; агар-агар; буферні засоби, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінова кислота; фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; фосфатні буферні розчини; нетоксичні сумісні змащувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію; барвники; антиадгезиви; покриваючі засоби; підсолоджувачі, смакові добавки і ароматизатори; консерванти; антиоксиданти; іонообмінні смоли; глинозем; стеарат алюмінію; лецитин; самоемулгуювальні системи доставки ліків (SEDDS), такі як d-атокоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат; поверхнево-активні речовини, використовувані у фармацевтичних готових

лікарських формах, таких як Твіни або інші аналогічні полімерні матриці доставки; сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини; гліцин; сорбінову кислоту; сорбат калію; суміші часткових гліцеридів насичених рослинних жирних кислот; воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, моногідрофосфат натрію, дигідрофосфат калію, хлорид натрію і солі цинку; колоїдний силікагель; трисилікат магнію; полівінілпіролідон; речовини на основі целюлози; поліакрилати; воски; і поліетилен-поліпропілен-блок-співполімери. Циклодекстрини, такі як α -, β -, і γ -циклодекстрин або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропіл-циклодекстрини або інші солюбілізовані похідні також можуть бути використані для підвищення доставки сполук, описаних у цьому документі.

[103] Визначення конкретних функціональних груп і хімічні терміни детально описані нижче. Хімічні елементи ідентифіковані відповідно до Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed., inside cover, і конкретні функціональні групи в загальному визначені в описі даного документа. Додатково, загальні принципи органічної хімії, також як конкретні функціональні фрагменти і реакційна здатність описані в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sansalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; і Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[104] Коли перерахований діапазон значень, вважають, що він охоплює кожне значення і піддіапазон у межах діапазону. Наприклад, уважають, що " C_{1-6} алкіл" охоплює, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} і C_{5-6} алкіл.

[105] "Алкіл" стосується нормального або розгалуженого вуглеводневого ланцюгу, що містить винятково вуглецеві і водневі атоми, що не містить ненасичених фрагментів, що має від одного до десяти атомів вуглецю (наприклад, C_{1-10} алкіл). Де б це не з'явилося, числовий діапазон "1 до 10" стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, "1 до 10 атомів вуглецю" означає, що алкільна група може складатися з 1 атома вуглецю, 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, і т. д. до і включаючи 10 атомів вуглецю, хоча дане визначення також покриває випадки вживання терміну "алкіл", де числовий діапазон не вказаний. У деяких варіантах реалізації винаходу "алкіл" може являти собою C_{1-6} алкільну групу. У деяких варіантах реалізації винаходу алкільні групи мають від 1 до 10, 1 до 8, 1 до 6 або від 1 до 3 атомів вуглецю. Представники насиченого нормального ланцюга алкілів включають, але не обмежуються ними, -метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил і н-гексил; при тому, що насичені розгалужені алкіли включають, але не обмежуються ними, ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, ізопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил і т.п. Алкіл прикріплений до вихідної молекули одинарним зв'язком. Якщо в описі не вказано інше, алкільна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовини, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ або $-O-P(=O)(OR^a)_2$ де кожен R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, арбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень в цьому документі. У необмежуючому варіанті реалізації винаходу заміщений алкіл може бути вибраний з фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, 2-фторетилу, 3-фторпропілу, гідроксиметилу, 2-гідроксіетилу, 3-гідроксипропілу, бензилу і фенетилу.

[106] "Пергалогеналкіл" стосується алкільної групи, у якій усі атоми водню замінені на галоген, вибраний з фтору, хлору, бромі і йоду. У деяких варіантах реалізації винаходу, усі атоми водню заміщені фтором. У деяких варіантах реалізації винаходу, усі атоми водню заміщені хлором. Приклади пергалогеналкільних груп включають $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CFCl_2$, $-CF_2Cl$ і т. п.

[107] "Алкіл-циклоалкіл" стосується -(алкіл)циклоалкільного радикала, у якому алкіл і циклоалкіл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаних як підходящі замісники для алкілу і циклоалкілу відповідно. "Алкіл-циклоалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через алкільну групу. Терміни

"алкеніл-циклоалкіл" і "алкініл-циклоалкіл" відповідають вказаному вище опису "алкіл циклоалкілу", причому термін "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно і "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[108] "Алкіл-арил" стосуються -(алкіл)арильного радикала, у якому арил і алкіл відповідають опису у цьому документі й, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаних як підходящі замісники арилу і алкілу відповідно. "Алкіларил" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через алкільну групу. Терміни "(алкеніл)арил" і "(алкініл)арил" відповідають вказаному вище опису "(алкіл)арилу", причому термін "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно і "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[109] "Алкіл-гетероарил" стосується (алкіл)гетероарильного радикала, у якому гетероарил і алкіл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаних як підходящі замісники для гетероарилу і алкілу відповідно. "Алкілгетероарил" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через алкільну групу. Терміни "(алкеніл)гетероарил" і "(алкініл)гетероарил" відповідають вказаному вище опису "(алкіл)гетероарилу", причому термін "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно, і "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[110] "Алкіл-гетероцикліл" стосується -(алкіл)гетероциклільному радикала, у якому алкіл і гетероцикліл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаних як підходящі замісники для гетероциклілу і алкілу відповідно. "Алкіл-гетероцикліл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через алкільну групу. Терміни "-(алкеніл)гетероцикліл" і "-(алкініл)гетероцикліл" відповідають вказаному вище опису "-(алкіл) гетероциклілу", при тому, що термін "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно і "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[111] "Алкеніл" стосується групи радикала нормального або розгалуженого вуглеводневого ланцюгу, що складається винятково з атомів вуглецю і водню, що містить принаймні один подвійний зв'язок, що і має від двох до десяти атомів вуглецю (тобто C_{2-10} алкеніл). У всіх випадках, коли це з'являється в цьому документі, числовий діапазон, такий як " від 2 до 10", стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, " від 2 до 10 атомів вуглецю", означає, що алкенільна група може складатися з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, і т. д. до і включаючи 10 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації винаходу алкеніл складається з від двох до десяти атомів вуглецю. В інших варіантах реалізації винаходу алкеніл складається з від двох до шести атомів вуглецю (наприклад, C_{2-6} алкеніл). Алкеніл прикріплений до вихідної молекулярної структури за допомогою одинарного зв'язку, наприклад, етенілу (тобто вінілу), про-1-енілу (т.е. алілу), бут-1-енілу, пент-1-енілу, пента-1,4-дієнілу і т. п. Один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків може бути внутрішнім (такий, як в 2-бутенілі) або термінальним (такий, як в 1-бутенілі). Приклади C_{2-4} алкенільних груп включають етеніл (C_2), 1-пропеніл (C_3), 2-пропеніл (C_3), 1-бутеніл (C_4), 2-бутеніл (C_4), 2-метилпроп-2-еніл (C_4), бутадієніл (C_4) і т. п. Приклади C_{2-6} алкенільних груп включають вищезгадані C_{2-4} алкенільні групи, також як пентеніл (C_5), пентадієніл (C_5), гексеніл (C_6), 2,3-диметил-2-бутеніл (C_6) і т. п. Додаткові приклади алкенілів включають гептеніл (C_7), октеніл (C_8), октатриєніл (C_8) і т. п. Якщо в описі не вказано інше, алкенільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути замінений відповідно до опису в цьому документі.

[112] "Алкініл" стосується групи радикала нормального або розгалуженого вуглеводневого ланцюгу, що складається винятково з атомів вуглецю і водню, що містить принаймні один потрійний зв'язок, що має від двох до десяти атомів вуглецю (тобто C_{2-10} алкініл). У всіх випадках, коли це з'являється в цьому документі, числовий діапазон, такий як " від 2 до 10", стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, " від 2 до 10 атомів вуглецю" означає, що алкінільна група може складатися з 2 атомів вуглецю, 3 атомів вуглецю, і т. д., до і включаючи 10 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації винаходу алкініл містить

від двох до десяти атомів вуглецю. В інших варіантах реалізації винаходу алкініл має від двох до шести атомів вуглецю (наприклад, C_{2-6} алкініл). Алкініл прикріплений до вихідної молекулярної структури за допомогою одинарного зв'язку, наприклад, етинілу, пропінілу, бутинілу, пентинілу, 3-метил-4-пентенілу, гексинілу і т. п. Якщо в описі не вказано інше, алкінільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовини, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до опису у цьому документі.

[113] "Алкокси" стосується $-O$ -алкільної групи, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю нормальної, розгалуженої, насиченої циклічної конфігурації і їх комбінації, прикріпленої до вихідної молекулярної структури за допомогою кисню. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, t -бутокси, пентокси, циклопропілокси, циклогексилокси і т. п. "Нижчий алкокси" стосується алкоксигруп, що містять від одного до шести атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації винаходу C_{1-4} алкокси являє собою алкоксигуппу, яка охоплює ланцюги алкілів як нормальної, так і розгалуженої будови від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо в описі не вказано інше, алкоксигрупа необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовини, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі. Терміни "алкенокси" і "алкінокси" відповідають вказаному вище опису "алкокси", у яких префікс "алк" замінений на "алкен" або "алкін" відповідно, і батьківські терміни "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[114] Термін "алкоксикарбоніл" стосується групи формули $(алкокси)(C=O)-$, прикріпленої до вихідної молекулярної структури за допомогою карбонільного вуглецю, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Тому C_{1-6} алкоксикарбонільна група являє собою алкоксигрупу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, прикріплену через свій атом кисню до карбонільного лінкеру. Значення C_{1-6} не включає карбонільний вуглець у числі атомів. "Нижчий алкоксикарбоніл" стосується радикала алкоксикарбонільної групи, у якій алкільна частина алкоксигрупи являє собою нижчу алкільну групу. У деяких варіантах реалізації винаходу C_{1-4} алкокси являє собою алкоксигрупу, яка охоплює алкокси групи як нормальної, так і розгалуженої будови від 1 до 4 атомів вуглецю. Якщо в описі не вказано інше, алкоксикарбонільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, етероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл і, кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі. Терміни "алкеноксикарбоніл" і "алкіноксикарбоніл" відповідають вказаному вище

опису "алкоксикарбонілу", при тому що префікс "алк" замінений на "алкен" або "алкін" відповідно, і батьківські терміни "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[115] "Ацил" стосується груп $R-C(O)-$, таким як, але не обмежуючись ними, (алкіл)- $C(O)-$, (алкеніл)- $C(O)-$, (алкініл)- $C(O)-$, (арил)- $C(O)-$, (циклоалкіл)- $C(O)-$, (гетероарил)- $C(O)-$, (гетероалкіл)- $C(O)-$, і (гетероциклоалкіл)- $C(O)-$, у яких група прикріплена до вихідної молекулярної структури за допомогою карбонільної функціональної групи. У деяких варіантах реалізації винаходу C_{1-10} ацильний радикал стосується всього числа атомів у ланцюзі і кільці, наприклад, алкільної, алкенільної, алкінільної, арильної, циклогексильної, гетероарильної або гетероциклоалкільної частини плюс карбонільному атому вуглецю ацилу. Наприклад, C_4 -ацил має три інші кільцеві або ланцюгові атоми плюс карбоніл. Якщо R радикал являє собою гетероарил або гетероциклоалкіл, то атоми в гетероциклічному кільці або ланцюгові атоми вносять вклад у сумарне число ланцюгових або кільцевих атомів. Якщо в описі не вказано інше, "R" ацилоксигрупи необов'язково можуть бути заміщено одним або більше замісників, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, где кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[116] "Ацилокси" стосується радикала $R(C=O)O-$, у якому "R" може являти собою алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, циклогексил, гетероарил або гетероциклоалкіл, які відповідати визначеннями в цьому документі. Ацилокси група прикріплена до вихідної молекулярної структури за допомогою кисневої функціональної групи. У деяких варіантах реалізації винаходу ацилокси-група являє собою C_{1-4} ацилокси-радикал, який відповідає сумарному числу ланцюгових або кільцевих атомів алкільної, алкенільної, алкінільної, арильної, циклогексильної, гетероарильної або гетероциклоалкільної частини ацилокси групи плюс вуглецю карбонільного ацилу, тобто, C_4 -ацилокси має три інші кільцеві або ланцюгові атоми плюс карбоніл. Якщо R радикал являє собою гетероарил або гетероциклоалкіл, атоми гетероциклічного кільця або ланцюги вносять вклад у сумарне число ланцюгових або кільцевих атомів. Якщо в описі не вказано інше, "R" ацилоксигрупи необов'язково можуть бути заміщено одним або більше замісників, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[117] "Аміно" або "амін" стосується радикала $-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-R^b$ або $-R^bN(R^b)R^b$ груп, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного за допомогою атома вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів сам по собі необов'язково заміщений відповідно до опису в цьому документі. Коли група $-N(R^b)_2$ має два R^b відмінних від водню, вони можуть бути об'єднані з атомом нітрогену з утворенням 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. Наприклад, під $-N(R^b)$ розуміють, що включає, але не обмежуваний ними, 1-піролідиніл і 4-морфолініл. Якщо в описі не вказано інше аміно-група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси,

ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[118] Терміни "амін" і "аміно" також стосуються N-оксидів груп $-\text{N}^+(\text{H})(\text{R}^a)\text{O}-$ і $-\text{N}^+(\text{R}^a)(\text{R}^a)\text{O}-$, R^a відповідно до опису вище, де N-оксид зв'язаний з первинною молекулярною структурою через атом N. N-оксиди можуть бути отримані, як шляхом обробки відповідної аміногрупи, наприклад, пероксидом водню або м-хлорпероксибензойною кислотою. Фахівець у цій галузі техніки знаком з умовами реакції для проведення N-окиснення.

[119] "Амід" або "амідо" стосується хімічного фрагмента формули $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ або $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})-$, де R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу вказаний радикал являє собою C_{1-4} амідно або амідний радикал, який включає амідний карбоніл у сумарне число атомів вуглецю в радикалі. Коли $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ має два R^b відмінних від водню, то вони можуть бути об'єднані з атомом нітрогену з утворенням 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членного кільця. Наприклад, вважається, що частина $\text{N}(\text{R}^b)_2$ радикала $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)$ включає, але не обмежується ними, 1-піролідініл і 4-морфолініл. Якщо в описі не вказано інше, амідно група R^b необов'язково може бути заміщено одним або більше замісників, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амідно, амідино, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожен R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[120] Термін "амід" або "амідо" є таким, що включає молекули амінокислоти або білка. Будь-який амін, гідрокси або карбоксил у бічному ланцюзі в сполуках, описаних у цьому документі, може бути перетворений в амідну групу. Методика і конкретні групи для одержання таких амідів відомі фахівцям у цій галузі техніки і можуть бути легко знайдені в джерелах, на які даються посилання, такому як Greene and Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, який включений у цей опис у повному обсязі за допомогою посилання.

[121] "Амідино" стосуються як радикалів $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{N}(\text{R}^b)$, так і $-\text{радикалам } \text{N}(\text{R}^b)-\text{C}(=\text{NR}^b)-$, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[122] "Ароматичний" або "арил" стосується радикала з від 6 до 14 кільцевих атомів (наприклад, ароматичному C_{6-14} або арилу C_{6-14}), який має принаймні одне кільце, що має сполучену систему π -електронів, яка є карбоциклічною (наприклад, феніл, флуореніл і нафтил). У деяких варіантах реалізації винаходу арил являє собою арильну групу C_{6-10} . Наприклад, бівалентні радикали, утворені із заміщених похідних бензолу і які мають при кільцевих атомах вільні валентності, називають заміщеними феніленовими радикалами. В інших варіантах реалізації винаходу бівалентні радикали, отримані з одновалентних поліциклічних вуглеводневих радикалів, чиї назви закінчуються на "-іл" шляхом видалення одного атома

водню при атомі вуглецю з вільною валентністю, називають, додаючи "-іден" до імені відповідного одновалентного радикала, наприклад, нафтильну групу із замісниками, приєднаними у двох місцях, називають нафтиліденовою. У всіх випадках, коли це з'являється в цьому документі, числовий діапазон, такий як "арил від 6 до 14" стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, "від 6 до 14 кільцевих атомів" означає, що арильна група може складатися з 6 кільцевих атомів, 7 кільцевих атомів, і т. д. до і включаючи 14 кільцевих атомів. Термін включає моноциклічні або конденсовані поліциклічні групи (тобто кільця, у яких є спільною пара кільцевих атомів). Поліциклічні арильні групи включають біцикли, трицикли, тетрацикли, і т. п. У поліциклічній групі, необхідно, щоб тільки одне кільце було ароматичним, так групи, такі як інданіл охоплюються визначенням арилу. Необмежуючі приклади арильних груп включають феніл, феналеніл, нафталеніл, тетрагідронафтил, фенантренил, антраценіл, флуореніл, індоліл, інданіл, і т. п. Якщо в описі не вказано інше, будь-який арильний фрагмент необов'язково може бути заміщений одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний з вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[123] "Арилокси" стосується групи -О-арил, що включає від 6 до 14 атомів вуглецю ароматичної конфігурації і їх комбінаціям, прикріплених до вихідної молекулярної структури за допомогою кисню. Арил відповідати визначенням в цьому документі. Приклади включають фенокси, феналенілокси, нафталенілокси, тетрагідронафтилокси, фенантренилокси, антраценілокси, флуоренілокси, індолілокси, інданілокси і т. п. "Нижчий арилокси" стосується арилоксильних груп, що містять від 6 до 10 атомів вуглецю. Якщо в описі не вказано інше, алкоксильна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі. Терміни "алкенокси" і "алкінокси" відповідають вказаному вище опису "алкокси", у яких префікс "алк" замінений на "алкен" або "алкін" відповідно, і батьківські терміни "алкеніл" або "алкініл" відповідати визначенням в цьому документі.

[124] "Аралкіл" або "арилалкіл" стосується радикала $-(\text{алкіл})\text{арил}$, де арил і алкіл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для арилу і алкілу відповідно. "Аралкіл/арилалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через алкільну групу. Терміни "аралкеніл/арилалкеніл" і "аралкініл/арилалкініл" відповідають вказаному вище опису "аралкілу/арилалкілу", у яких "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно, і терміни "алкеніл" або "алкініл" відповідати визначенням в цьому документі.

[125] "Карбамат" стосується наступних радикалів: $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ і $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^b$, у яких кожний R^b незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[126] "Карбонат" стосується радикала $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$.

- [127] "Карбоніл" стосується радикала $-(C=O)-$.
 [128] "Карбоксальдегід" стосується радикала $-(C=O)H$.
 [129] "Карбоксил" стосується радикала $-(C=O)OH$.
 [130] "Ціано" стосується радикала $-CN$.

5 [131] "Циклоалкіл" і "карбоцикліл" кожний стосується моноциклічного або поліциклічного радикала, який складається тільки з вуглецю і водню і може бути насиченим або частково ненасиченим. Частково ненасиченими циклоалкільними групами можуть називати "циклоалкеніл", якщо карбоцикл містить принаймні один подвійний зв'язок або "циклоалкініл", якщо карбоцикл містить принаймні один потрійний зв'язок. Циклоалкільні групи включають групи, що мають від 3 до 13 кільцевих атомів (тобто, C_{3-13} циклоалкіл). У всіх випадках, коли це з'являється в цьому документі, числовий діапазон, такий як "від 3 до 10", стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, "від 3 до 13 атомів вуглецю" означає, що циклоалкільна група може складатися з 3 атомів вуглецю, 4 атомів вуглецю, 5 атомів вуглецю, і т. д., до і включаючи 13 атомів вуглецю. Термін "циклоалкіл" також включає містчкові і конденсовані спіроциклічні структури, що не містять гетероатомів. Термін також включає моноциклічні або конденсовані поліциклічні групи (тобто кільця, які спільно використовують прилеглу пару кільцевих атомів). Поліциклічні арильні групи включають біцикли, трицикли, тетрацикли, і т. п. У деяких варіантах реалізації винаходу, "циклоалкіл" може являти собою C_{3-8} циклоалкільний радикал. У деяких варіантах реалізації винаходу, "циклоалкіл" може являти собою C_{3-5} циклоалкільний радикал. Ілюстративні приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються наступними фрагментами: C_{3-6} карбоциклільні групи, що включають без обмеження циклопропіл (C_3), циклобутил (C_4), циклопентил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексеніл (C_6), циклогексادیєніл (C_6) і т. п. Приклади C_{3-7} карбоциклільних груп включають норборніл (C_7). Приклади карбоциклільних груп C_{3-8} включають вищезгадані карбоциклільні групи C_{3-7} , також як циклогептил (C_7), циклогептадієніл (C_7), циклогептатриєніл (C_7), циклооктил (C_8), біцикло[2,2,1]гептаніл, біцикло[2,2,2]октаніл і т. п. Приклади C_{3-13} карбоциклільних груп включають вищезгадані карбоциклільні групи C_{3-8} , також як октагідро-1H-інденіл, декагідронафталеніл, спіро[4,5]деканіл і т. п. Якщо в описі не вказано інше, циклоалкільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі. Терміни "циклоалкеніл" і "циклоалкініл" відповідають вказаному вище опису "циклоалкілу", причому префікс "алк" замінений на "алкен" або "алкін" відповідно, і батьківські терміни "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі. Наприклад, циклоалкенільна група може мати від 3 до 13 кільцевих атомів, також як від 5 до 8 кільцевих атомів. У деяких варіантах реалізації винаходу циклоалкінільна група може мати від 5 до 13 кільцевих атомів.

45 [132] "Циклоалкіл-алкіл" стосується $-(\text{циклоалкіл})\text{алкільного}$ радикала, у якому циклоалкіл і алкіл відповідають опису у цьому документі й, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для циклоалкілу і алкілу відповідно. "Циклоалкіл-алкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через циклоалкільну групу. Терміни "циклоалкіл-алкеніл" і "циклоалкіл-алкініл" відповідають вказаному вище опису "циклоалкіл-алкілу", причому термін "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно, і "алкеніл" або "алкініл" відповідає визначенням в цьому документі.

50 [133] "Циклоалкіл-гетероциклоалкіл" стосується $-(\text{циклоалкіл})\text{гетероцикліалкільного}$ радикала, у якому циклоалкіл і гетероциклоалкіл відповідають опису у цьому документі й, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероциклоалкілу і циклоалкілу відповідно. "Циклоалкіл-гетероциклоалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через циклоалкільну групу.

60 [134] "Циклоалкіл-гетероарил" стосується $-(\text{циклоалкіл})\text{гетероарильного}$ радикала, у якому циклоалкіл і гетероарил відповідають опису у цьому документі й, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероарилу і

циклоалкілу відповідно. "Циклоалкілгетероарил" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через циклоалкілну групу.

[135] У контексті даного документу "ковалентний зв'язок" або "безпосередній зв'язок" стосується одинарного зв'язку, що з'єднує дві.

5 [136] "Естер" стосується радикала формули $-C(O)OR^b$ або $-R^bOC(O)-$, де R^b вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарила (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу. Будь-який амін, гідрокси або карбоксил у бічному ланцюзі сполук, описаних у цьому документі, може бути естерифікований. Способи і конкретні групи для одержання таких естерів відомі фахівцям у цій галузі техніки і можуть легко бути знайдені в джерелах, таких як Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, який включений у цей опис у повному обсязі за допомогою посилання. Якщо в описі не вказано інше, естерна група необов'язково може бути заміщена одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідино, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, або $-O-P(=O)(OR^a)_2$, де кожен R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[137] "Етер" стосується радикала $-O-R^b-O-$, у якому кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарила (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкіл, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[138] "Галогено", "галогеніл" або інакше, "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Терміни "галогеналкіл", "галогеналкеніл", "галогеналкініл" і "галогеналкокси" включають алкільні, алкенільні, алкінільні і алкоксильні структури, заміщені однією або більше груп галогенів або їх комбінаціями. Наприклад, терміни "фторалкіл" і "фторалкокси" включають галогеналкільні і галогеналкоксильні групи, відповідно, у яких галоген являє собою фтор, такі як, але не обмежуючись ними, трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторетил, 1-фторметил-2-фторетил і т. п. Кожна з алкільних, алкенільних, алкінільних і алкоксильних груп знаходиться відповідно до визначень у цьому документі і можуть бути додатково заміщені відповідно до визначень в цьому документі.

[139] "Гетероалкіл", "Гетероалкеніл" і "гетероалкініл" включають алкільні, алкенільні і алкінільні радикали, відповідно, які мають одну або більше скелетних ланцюжків атомів, вибраних з відмінних від вуглецю, наприклад, кисню, азоту, сірки, фосфору або їх комбінацій. Числовий діапазон може бути заданий, наприклад, C_{1-4} гетероалкілом, який стосується сумарної довжини ланцюга, який у цьому прикладі становить 4 атоми. Наприклад, радикал $-CH_2OCH_2CH_3$ стосується " C_4 " гетероалкілу, який включає гетероатомний центр в описі довжини ланцюгу атомів. Зв'язок з первинною молекулярною структурою може бути здійснений як через гетероатом, так і або вуглець у гетероалкільному ланцюгу. Наприклад, N-вмісний гетероалкільний фрагмент стосується групи, у якій принаймні один з скелетних атомів являє собою атом азоту. Один або більше гетероатомів у гетероалкільному радикалі необов'язково можуть бути окиснені. Один або більше атомів азоту, якщо присутні, також необов'язково можуть бути кватернізовані. Наприклад, гетероалкіл також включає скелетні ланцюги, заміщені одним або більше N-оксидних замісників ($-O-$). Ілюстративні приклади гетероалкільних груп включають без обмеження, етери, такі як метоксіетаніл ($-CH_2CH_2OCH_3$), етоксиметаніл ($-CH_2OCH_2CH_3$), (метоксиметокси)етаніл ($-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$), (метоксиметокси) метаніл ($-CH_2OCH_2OCH_3$) і (метоксіетокси)метаніл ($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$) і т. п.; аміни, такі як ($-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$) і т. п. Гетероалкіл, гетероалкеніл, і гетероалкінільні групи кожна необов'язково може бути заміщено одним або більше замісників, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил,

циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[140] "Гетероалкіл-арил" стосується -(гетероалкіл)арильного радикала, у якому гетероалкіл і арил у знаходяться відповідно до опису у цьому документі й, які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероалкілу і арилу відповідно. "Гетероалкіл-арил" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через атом гетероалкільної групи.

[141] "Гетероалкіл-гетероарил" стосується -(гетероалкіл)гетероарильного радикала, у якому гетероалкіл і гетероарил знаходяться відповідно до опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероалкілу і гетероарилу відповідно. "Гетероалкілгетероарил" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через атом гетероалкільної групи.

[142] "Гетероалкіл-гетероциклоалкіл" стосується -(гетероалкіл)гетероциклоалкільного радикала, у якому гетероалкіл і гетероциклоалкіл знаходяться відповідно до опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероалкілу і гетероциклоалкілу відповідно. "Гетероалкіл-гетероциклоалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через атом гетероалкільної групи.

[143] "Гетероалкіл-циклоалкіл" стосується -(гетероалкіл) циклоалкільного радикала, у якому гетероалкіл і циклоалкіл знаходяться відповідно до опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероалкілу і циклоалкілу відповідно. "Гетероалкілциклоалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через атом гетероалкільної групи.

[144] "Гетероарил" або інакше "гетероароматичний" стосується радикала 5-18-членної моноциклічної або поліциклічної (наприклад, біциклічної, трициклічної, тетрациклічної і т. п.) ароматичної кільцевої системи (наприклад, що має 6, 10 або 14 п електронів, які спільно використовуються у кільці), що має кільцеві атоми вуглецю і 1-6 кільцевих гетероатомів, в ароматичній кільцевій системі, у якій кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-18-членний гетероарил"). Гетероарильні поліциклічні кільцеві системи можуть включати один або більше гетероатомів в одному або більше кільці. У всіх випадках, коли це з'являється в цьому документі, числовий діапазон, такий як "від 5 до 18" стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, "від 5 до 18 кільцевих атомів" означає, що гетероарильна група може складатися з 5 кільцевих атомів, 6 кільцевих атомів, і т.д., до і включаючи 18 кільцевих атомів. У деяких випадках гетероарил може мати від 5 до 14 кільцевих атомів. У деяких варіантах реалізації винаходу, гетероарил має, наприклад, бівалентні радикали, отримані з одновалентних радикалів, назви яких закінчуються на "-іл" шляхом видалення одного з атомів водню від атома з вільною валентністю називаються, додаючи "-ен" до назви відповідного одновалентного радикала, наприклад, піридинільна група з замісниками, прикріпленими у двох точках являє собою піридинен.

[145] Наприклад, N-вмісний "гетероароматичний" або "гетероарильний" фрагмент стосується радикала ароматичної групи, у якій принаймні один з скелетних атомів кільця являє собою азот. Один або більше гетероатомів у гетероарильному радикалі необов'язково можуть бути окиснені. Один або більше атомів азоту, якщо присутні, також необов'язково можуть бути кватернізовані. Гетероарил також включає кільцеві системи з одним або більше N-оксидних замісників (-O-), таких як піридинільні N-оксиди. Гетероарил прикріплений до вихідної молекулярної структури за допомогою через будь-який кільцевий атом.

[146] "Гетероарил" також включає кільцеві системи, у яких гетероарильне кільце, відповідно до визначень вище, конденсоване з однією або більше арильних груп, причому точка прикріплення до вихідної молекулярної структури знаходиться як в арильному так і гетероарильному кільці, або в якому гетероарильне кільце, відповідно до визначень вище, конденсоване з однією або більше циклоалкільних або гетероциклільних груп, у яких причому точка прикріплення до вихідної молекулярної структури знаходиться в гетероарильному кільці. Для поліциклічних гетероарильних груп, у яких одне кільце не містить гетероатома (наприклад,

індоліл, хінолініл, карбазоліл і т. п.), точка прикріплення до вихідної молекулярної структури може знаходитися в кожному кільці тобто, як у кільці, що містить гетероатом (наприклад, 2-індоліл), так і кільце не містить гетероатома (наприклад, 5-індоліл). У деяких варіантах реалізації винаходу, гетероарильна група являє собою 5-10 членну ароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів в ароматичній циклічній системі, у якій кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-10 членний гетероарил "). У деяких варіантах реалізації винаходу, гетероарильна група являє собою 5-8 членну ароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів в ароматичній циклічній системі, у якій кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-8 членний гетероарил "). У деяких варіантах реалізації винаходу, гетероарильна група являє собою 5-6 членну ароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів, в ароматичній циклічній системі, у якій кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-6 членний гетероарил"). У деяких варіантах реалізації винаходу, 5-6 членний гетероарил має 1-3 кільцевих гетероатома вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах реалізації винаходу, 5-6 членний гетероарил має 1-2 кільцевих гетероатоми, вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах реалізації винаходу, 5-6 членний гетероарил має 1 кільцевий гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки.

[147] Приклади гетероарилів включають, але не обмежуються ними, азепаїніл, акридиніл, бензимидазоліл, бензіндоліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензо [d]тіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо [b][1,4]діоксепініл, бензо [b][1,4]оксазиніл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензооксазоліл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензопіраноніл, бензофуразаніл, бензотіазоліл, бензотієніл(бензотіофеніл), бензотієно[3,2-d] піримідиніл, бензотриазоліл, бензо [4,6]імідазо[1,2-a]піридиніл, карбазоліл, цинолініл, циклопента[d] піримідиніл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d] піримідиніл, 5,6-дигідробензо[h]хіназолініл, 5,6-дигідробензо[h]цинолініл, 6,7-дигідро-5Hбензо[6,7]циклопента[1,2-c]піридазиніл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фуразаніл, фураноніл, фуоро[3,2 -c]піридиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піримідиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта [d]піридазиніл, 5,6,7,8,9,10- гексагідроциклоокта [d]піридиніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохінолініл, індолізиніл, ізоксазоліл, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, нафтаридиніл 1,6-нафтаридиноніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-окстагідробензо[h]хіназолініл, 1-феніл-1H-піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піроліл, піразоліл, піразоло[3,4-d] піримідиніл, піридиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[3,4-d] піримідиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піроліл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d] піримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,5-c]піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіапіраніл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тієно[2,3-d] піримідиніл, тієно[3,2-d]піримідиніл, тієно[2,3-c]піридиніл, і тіофеніл (тобто тієніл). Якщо в описі не вказано інше гетероарильний фрагмент необов'язково може бути заміщений одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (де t дорівнює 1 або 2), -P(=O)(R^a)(R^a), або -O-P(=O)(OR^a)₂, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоциклілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[148] "Гетероарил-алкіл" стосується -(гетероарил)алкільного радикала, у якому гетероарил і алкіл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероарилу і алкілу відповідно. "Гетероарилалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через будь-який атом гетероарильної групи.

[149] "Гетероарил-гетероциклоалкіл" стосується радикала - (гетероарил)гетероциклоалкільного радикала, у якому гетероарил і гетероциклоалкіл

відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероарилу і гетероциклоалкілу відповідно. "Гетероарил-гетероциклоалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через будь-який атом гетероарильної групи.

5 [150] "Гетероарил-циклоалкіл" стосується -(гетероарил)циклоалкільного радикала, у якому гетероарил і циклоалкіл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероарилу і циклоалкіл відповідно. "гетероарилциклоалкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через будь-який атом гетероарильної групи.

10 [151] "Гетероцикліл", "гетероциклоалкіл" або "гетерокарбоцикліл" кожний стосується кожного від 3 до 18-членного неароматичного моноциклічного або поліциклічного фрагмента, що містить принаймні один гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки. Гетероциклільна група може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, у якій поліциклічне кільце може бути конденсованою, місточною або спіро-циклічною системою. Гетероциклільні поліциклічні кільцеві системи включають один або більше гетероатомів в одному або обох кільцях. Гетероциклільна група може бути насиченою або частково ненасиченою. Частково ненасичені гетероциклоалкільні групи можуть називатися "гетероциклоалкеніалкенільними", якщо гетероцикліл містить один подвійний зв'язок або "гетероциклоалкінільними", якщо гетероцикліл містить принаймні один

20 потрібний зв'язок. У всіх випадках, коли це з'являється в цьому документі, числовий діапазон, такий як "від 5 до 18", стосується кожного цілого числа в цьому діапазоні; наприклад, "від 5 до 18 кільцевих атомів" означає, що гетероциклільна група може складатися з 5 кільцевих атомів, 6 кільцевих атомів, і т. д., до і включаючи 18 кільцевих атомів. Наприклад, бівалентні радикали, отримані з одновалентних гетероциклільних радикалів, назви яких закінчуються на "-іл" шляхом видалення одного атома водню від атома з вільною валентністю, називають, додаючи "-ен" до назви відповідного моновалентного радикала, наприклад, піперидинова група із замісниками, прикріпленими у двох місцях називається піперидиленовою.

[152] N-вмісний гетероциклільний фрагмент стосується радикала неароматичної групи, у якій принаймні один з кільцевих атомів являє собою атом азоту гетероатома(ів) у гетероциклільному радикалі необов'язково можуть бути окиснені. Один або більше атомів азоту, якщо присутні, необов'язково можуть бути кватернізовані. Гетероцикліл також включає кільцеві системи, заміщені одним або більше N-оксидних (-O-) замісників, таких як N-оксиди піперидинілу. Гетероцикліл прикріплений до вихідної молекулярної структури за допомогою будь-якого з кільцевих атомів.

35 [153] "Гетероцикліл" також включає кільцеві системи, у яких гетероциклільне кільце, що знаходиться відповідно до визначень вище, конденсоване з однією або більше карбоциклільних груп, при тому що точка прикріплення знаходиться як у карбоциклільному, так і гетероциклільному кільці або кільцевих системах при тому що гетероциклільне кільце, що знаходиться відповідно до визначень вище, конденсоване з однією або більше арильних або

40 гетероарильних груп, при тому, що точка прикріплення до вихідної молекулярної структури знаходиться в гетероциклільному кільці. У деяких варіантах реалізації винаходу, гетероциклільна група являє собою 5-14 членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів, при тому, що кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-14 членний гетероцикліл"). У деяких

45 варіантах реалізації винаходу гетероциклільна група являє собою 3-10-членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів, при тому, що кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("3-10-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклільна група являє собою 5-8-членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих

50 гетероатомів, причому кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-8-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах реалізації винаходу гетероциклільна група являє собою 5-6-членну неароматичну кільцеву систему, що має кільцеві атоми вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів, причому кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки ("5-6-членний гетероцикліл"). У деяких варіантах реалізації винаходу, 5-6-членний гетероцикліл має 1-3 кільцевих гетероатомів, вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах реалізації винаходу 5-6 членний гетероцикліл має 1-2 кільцевих гетероатомів, вибраних з азоту, кисню, фосфору і сірки. У деяких варіантах реалізації винаходу 5-6-членний гетероцикліл має 1 кільцевий гетероатом вибраний з азоту, кисню, фосфору і сірки.

60 [154] Ілюстративні приклади 3-членних гетероциклілів, що містять 1 гетероатом, включають без обмеження, азиридиніл, оксираніл і тіофеніл. Ілюстративні приклади 4-членних

гетероциклів, що містять 1 гетероатом включають без обмеження, азетидиніл, оксетаніл і тістаніл. Ілюстративні приклади 5-членних гетероциклів, що містять 1 гетероатом включають без обмеження, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дигідротіофеніл, піролідиніл, дигідропіроліл і піроліл-2,5-діон. Ілюстративні приклади 5-членних гетероциклів, що містять 2 гетероатоми включають без обмеження, діоксоланіл, оксатіоланіл, тіазолідиніл і дитіоланіл. Ілюстративні приклади 5-членних гетероциклів, що містять 3 гетероатоми включають без обмеження, триазолініл, діазолоніл, оксадіазолініл, і тіадіазолініл. Ілюстративні приклади 6-членних гетероциклів, що містять 1 гетероатом включають без обмеження, піперидиніл, тетрагідропіраніл, дигідропіридиніл, і тіаніл. Ілюстративні приклади 6-членних гетероциклів, що містять 2 гетероатома включають без обмеження, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дитіаніл, діоксаніл, і триазинаніл. Ілюстративні приклади 7-членних гетероциклів, що містять 1 гетероатом включають без обмеження, азепаніл, оксепаніл і тиепаніл. Ілюстративні приклади 8-членних гетероциклів, що містять 1 гетероатом включають без обмеження, азоканіл, аксеканіл і тіоканіл. Ілюстративні приклади біциклічних гетероциклів, що включають без обмеження, індолініл, ізоіндолініл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, тетрагідробензотієніл, тетрагідробензофураніл, бензоксаніл, бензопіролідиніл, бензопіперидиніл, бензоксаланіл, бензотіоланіл, бензотіаніл, тетрагідроіндолілтетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, декагідроізохінолініл, 3-1Н-бензимидазол-2-он, (1-заміщений)-2-оксо-бензимидазол-3-іл, октагідрохроменіл, октагідроізохроменіл, декагідронафтиридиніл, декагідро-1,8-нафтиридиніл, октагідропіроло[3,2-б]пірол, фенантридиніл, індолініл, фталімідил, нафталімідил, хроманіл, хроменіл, 1Н-бензо[е] [1,4]діазепініл, 1,4,5,7-тетрагідропірано[3,4-б]піроліл, 5,6-дигідро-4Н-фууро[3,2-б]піроліл, 6,7-дигідро-5Н-фууро[3,2-б]піраніл, 5,7-дигідро-4Н-тієно[2,3-с]піраніл, 2,3-дигідро-1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, гідрофууро[2,3-б] піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідрофууро[3,2-с] піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-б] піридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,6-нафтиридиніл, і т. п.

[155] Якщо в описі не вказано інше, гетероциклічний фрагмент необов'язково може бути заміщений одним або більше замісниками, які незалежно включають: ацил, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкіларил, циклоалкіл, аралкіл, арил, арилокси, аміно, амід, амідіно, іміно, азид, карбонат, карбамат, карбоніл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гідрокси, ціано, галоген, галогеналкокси, галогеналкіл, естер, етер, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоніл, нітро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфінат, силіл, сульфініл, сульфоніл, сульфонамідил, сульфоксил, сульфонат, сечовину, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний із вказаних фрагментів може необов'язково бути заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[156] "Гетероцикліл-алкіл" стосується -(гетероцикліл)алкільного радикала, у якому гетероцикліл і алкіл відповідають опису у цьому документі і які необов'язково заміщені одним або більше замісниками, описаними як підходящі замісники для гетероциклілу і алкілу відповідно. "Гетероцикліл-алкіл" зв'язаний з первинною молекулярною структурою через будь-який атом гетероциклільної групи. Терміни "гетероцикліл-алкеніл" і "гетероцикліл-алкініл" відповідають вказаному вище опису "гетероцикліл-алкілу", причому термін "алкіл" замінений на "алкеніл" або "алкініл" відповідно, і "алкеніл" або "алкініл" відповідають опису у цьому документі.

[157] "Іміно" стосується радикала $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}^b$, де R^b вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[158] "Фрагмент" стосується специфічного сегмента або функціональної групи молекули. Хімічні фрагменти часто хімічні частинки вставлені в або приєднані до молекули.

[159] "Нітро" стосується радикала $-\text{NO}_2$.

[160] "Окса" стосується радикала $-\text{O}-$.

[161] "Оксо" стосується радикала $=\text{O}$.

[162] "Фосфат" стосується радикала $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу

(зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний з фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу, коли R^b являє собою водень і залежно від рН, водень може бути замінений підходяще зарядженим протиіоном.

[163] "Фосфонат" стосується радикала $-O-(P=O)(R^b)(OR^b)$, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу, коли R^b являє собою водень і залежно від рН, водень може бути замінений підходяще зарядженим протиіоном.

[164] "Фосфінат" стосується радикала $-P(=O)(R^b)(OR^b)$, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу, коли R^b являє собою водень і залежно від рН, водень може бути замінений підходяще зарядженим протиіоном.

[165] "Фосфіноксид" стосується радикала $-P(=O)(R^b)(R^b)$, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу, коли R^b являє собою водень і залежно від рН, водень може бути замінений підходяще зарядженим протиіоном.

[166] "Силіл" стосується радикала $Si(R^b)_3$, де кожний R^b незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[167] "Сульфаніл", "сульфід" і "тіол" кожний стосується радикала $-S-R^b$, де R^b вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. Наприклад, "алкілтіол" стосується радикала "алкіл-S-" і "арилтіол" стосується радикала "арил-S-", кожний з яких зв'язаний з первинною молекулярною групою через атом S. Терміни "сульфід", "тіол", "меркапто" і "меркаптан" кожний може стосуватися групи $-R^bSH$.

також
[168] "Сульфініл" або "сульфоксид" стосуються радикала $-S(O)-R^b$, у якому для "сульфініл" R^b являє собою H і для "сульфоксиду" R^b вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів яких сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[169] "Сульфоніл" або "сульфон" стосуються радикала $-S(O_2)-R^b$, у якому R^b вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного з допомогою вуглецевого ланцюгу зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю зв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний з яких фрагментів сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[170] "Сульфонамідил" або "сульфонамідо" стосуються наступних радикалів: $-S(=O)_2-(R^b)_2$, $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$, $-S(=O)_2-N(R^b)-$ або $-N(R^b)-S(=O)_2-$, де кожний R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецьзв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецьзв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі. Групи R^b в $-S(=O)_2-(R^b)_2$ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням 4-, 5-, 6-, або 7-членного гетероциклічного кільця. У деяких варіантах реалізації винаходу термін позначає C_{1-4} сульфонамідо, при тому, що кожний R^b у сульфонамідо містить 1 вуглець, 2 вуглецю, 3 вуглецю або 4 вуглецю в цілому.

[171] "Сульфоксил" або "сульфоксид" стосується радикала $-S(=O)_2OH$.

[172] "Сульфонат" стосується радикала $-S(=O)_2-OR^b$, при тому, що R^b вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкілу, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецьзв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецьзв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[173] "Тіокарбоніл" стосується $-(C=S)-$ радикала.

[174] "Сечовина" стосується $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$ або $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)-$ радикала, де кожний R^b незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу (зв'язаного через атом вуглецю ланцюгу), циклоалкілу, циклоалкілалкілу, арилу, аралкіл, гетероциклоалкілу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), гетероциклоалкілалкілу, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецьзв'язаного через кільцевий атом вуглецю) або гетероарилалкілу, якщо в описі не вказано інше, кожний із фрагментів сам по собі може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому документі.

[175] Де групи замісників вказані в їх прийнятих хімічних Формулах, написаних зліва направо, так само охоплюють хімічно ідентичні замісники, які могли б бути написані справа наліво, наприклад, $-CH_2O-$ є еквівалентом $-OCH_2-$.

[176] "Група або атом, яка вилучається" являє собою будь-яку групу або атом, який, в умовах реакції, відщеплюється від вихідного матеріалу, викликаючи в такий спосіб реакцію в вказаному місці. Підходящі необмежуючі приклади таких груп, якщо не вказане інше, включають атоми галогенів, мезилокси, п-нітробензолсульфонілокси, трифторметилокси і тозилкоксигрупи.

[177] "Захисна група" має традиційно прийняте значення зв'язане з ним в органічному синтезі тобто група, яка селективно блокує одне або більше реакційно-здатних місць у поліфункціональній сполуці, така, що хімічна реакція може бути проведена селективно за іншим незахищеним реакційно-здатним місцем і така, що група може бути легко вилучена після того як селективна реакція завершена. Необмежуючі варіанти реалізації функціональних груп, які можуть бути сховані за допомогою захисної групи, включають амін, гідрокси, тіол, карбонову кислоту і альдегід. Наприклад, гідрокси-захиснена форма, коли принаймні одна з гідрокси-груп, присутні у сполуці, захищена гідрокси-захисною групою. Різноманітність захисних груп описано, наприклад, в Т. H. Greene and R. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999), включеної в цей опис у повному обсязі за допомогою посилання. Додаткову інформацію про методи захисних груп (матеріали, методи і стратегії протекції і депротекції) і інших перетворень в органічній хімії, придатних в одержанні сполук, описаних у цьому документі, див. в R. Larock, Comprehensive organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., John Wiley і Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). Вказані посилання включені в цей опис у повному обсязі за допомогою посилання.

[178] Терміни "заміщений" або "заміщення" означають, що принаймні один атом водню, присутній у групі атома (наприклад, вуглецю або атом азоту) замінений допустимим замісником, наприклад, замісник, який при заміщенні водню приводить до стійкої сполуки наприклад, сполука, яка не зазнає спонтанного перетворення шляхом, таким як перегруповування циклізація, відщиплення або іншої реакції. Якщо не вказане інше, "заміщена" група може мати замісник в одному або більше заміщуваних положеннях групи і коли більше, ніж одне

положення в будь-якій узятій структурі заміщена, замісник являє собою аналогічний або відмінний від нього в кожному положенні. Підходящі замісники включають одну або більше груп(у) індивідуально і незалежно вибраних з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкіларилу, циклоалкілу, аралкілу, арилу, арилокси, аміно, амідно, амідино, іміно, азиду, карбонату, карбамату, карбонілу, гетероалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу, гідрокси, ціано, галогену, галогеналкокси, галогеналкілу, естеру, етеру, меркапто, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбонілу, нітро, оксо, фосфату, фосфонату, фосфіна, силілу, сульфінілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфокси, сульфонату, сечовини, $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ або $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, де кожний R^a незалежно являє собою незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, карбоцикліл, карбоцикліалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл і кожний із вказаних фрагментів може бути необов'язково заміщений відповідно до визначень у цьому описі. Наприклад, циклоалкільний замісник може мати галоген, заміщений при або більше кільцевих атомів вуглецю, і т.п. Захисні групи, які можуть утворювати захисні похідні вищевказаних похідних, відомі фахівцям у цій галузі техніки і можуть бути знайдені в посиланнях вище, таких як Greene і Wuts.

[179] Підходящі замісники включають, але не обмежуються ними галогеналкіл і тригалогеналкіл, алкоксилалкіл, галогенфеніл, $-\text{M}$ -гетероарил, $-\text{M}$ -гетероцикл, $-\text{M}$ -арил, $-\text{M}-\text{OR}^a$, $-\text{M}-\text{SR}^a$, $-\text{M}-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{OR}^a$, $-\text{M}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^a)_2$, $\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{M}-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{M}-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{M}-\text{C}(=\text{S})\text{R}^a$, $-\text{M}-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $-\text{M}-\text{NR}^a\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{M}-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{MC}(\text{O})\text{SR}^a$, $-\text{M}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{M}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{MCO}_2\text{R}^a$, $-\text{MC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{M}-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^a)_2$ і $-\text{M}-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^a)_2$ (де M являє собою C_{1-6} алкілну групу).

[180] Коли кільцева система (наприклад, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил) заміщена числом замісників, що відрізняються в широко вказаних межах, зрозуміло, що сумарне число замісників не перевищує звичайно доступної валентності в існуючих умовах. Тому, наприклад, фенільне кільце, заміщене "р" замісниками (де "р" знаходиться в межах від 0 до 5), може мати від 0 до 5 замісників, причому, зрозуміло, що кільце піридинного залишку, заміщене "р" замісниками має число замісників, що знаходиться в межах від 0 до 4. Максимальне число замісників, яке група в описаних сполуках може мати, може бути легко визначене. Заміщена група охоплює тільки ті комбінації замісників і змінних, які приводять до утворення стійкої або хімічно можливої сполуки. Стійка або хімічно можлива речовина являє собою, серед інших факторів, речовину, що має стійкість достатню, щоб дозволити її одержання і виявлення. У деяких варіантах реалізації винаходу, описані сполуки є досить стійкими для того, щоб не суттєво змінюватися при зберіганні при температурі 40 °C або менше, за відсутності вологи (наприклад, менше, ніж близько 10 %, менше, ніж близько 5 %, менше, ніж близько 2 %, менше, ніж близько 1 % або менше, ніж близько 0,5 %) або інших хімічно реакційних умовах, наприклад, принаймні близько 3 днів, принаймні близько тижня, принаймні близько 2 тижнів, принаймні близько 4 тижнів або принаймні близько 6 тижнів.

[181] Терміни "змішувати, що змішує, змішати, змішування" стосуються дії додавання принаймні однієї хімічної речовини до іншої(их) хімічної(их) речовини(н) як послідовно, так і одночасно. У деяких варіантах реалізації винаходу приведення вказаних речовин у контакт може привести до перетворення вихідних хімічних речовин в одну або більше відмінних від них хімічних речовин. Дане перетворення може відбутися шляхом однієї або більше хімічних реакцій, наприклад, коли ковалентні зв'язки утворюються, розриваються, перегруповуються і т.п. Необмежуючий приклад включає гідроліз естеру в спирт і карбонову кислоту, який може бути здійснений при комбінації естеру з підходящою основою. В іншому необмежуючому прикладі арилфторид може бути змішаний з аміном з одержанням ариламину способом заміщення. Вказані терміни також включають зміни в асоціації хімічних речовин, що містять заряджені фрагменти і створення хімічних речовин, що містять заряджені фрагменти, таких як, але не обмежуючись ними, утворення N-оксиду, утворення солі приєднання кислоти, утворення солі приєднання основи, і т.п. Вказані терміни включають створення та/або перетворення речовин радикальної природи і ізотопно-мічених хімічних речовин.

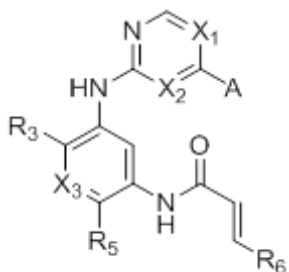
[182] Терміни "перетворювати, що перетворюється, перетворити, перетворення" стосуються різновиду "комбінації" і її граматичних еквівалентів, у яких дія одного або більше реагентів перетворює одну або більше функціональних груп у хімічній речовині в іншу(і) функціональну(і) групу(и). Наприклад, перетворення включає, але не обмежується ними, перетворення функціональної нітро-групи в хімічній речовині в амін під дією відновлювального

агента. Перетворення також включають зміни в хімічних речовинах, що містять заряджені фрагменти, хімічних речовинах радикальної природи і ізотопно-мічених хімічних речовинах. Проте, термін, "перетворити." не включає заміну стабільних зв'язків в описаних класах і сполуках.

5 Сполуки

[183]

В одному аспекті винаходу в цьому документі пропонуються сполуки Формули I:



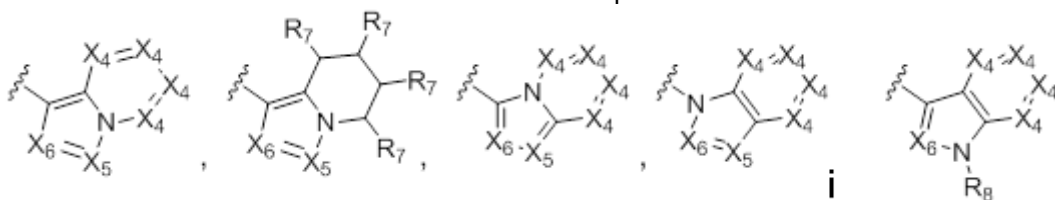
Формула I

10

де:
A

вибраний

3



X₁ вибраний з N і CR₁;

X₂ вибраний з N і CR₂;

X₃ вибраний з N і CR₄;

кожний X₄ незалежно вибраний з N і CR₇;

X₅ вибраний з N і CR₈;

X₆ вибраний з N і CR₉;

R₁ вибраний з H, ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідо, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, карбоксилу, естеру, галогену, CN, NO₂, гідрокси, фосфату, фосфонату, фосфіну, фосфіноксиду, меркапто, тіо, алкілтіо, арилу, тіокарбонілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксилу, сульфонату, сечовини, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R₁₂;

R₂, R₃, і R₄ кожний незалежно вибраний з H, алкілу, алкокси, галогену, CN, і NO₂, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

R₅ вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, -NR₁₀R₁₁, -OR₁₁, і -SR₁₁, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂; або коли R₅ являє собою -NR₁₀R₁₁, тоді R₁₀ і R₁₁ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклічної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

R₄ і R₅ можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільної, гетероциклічної, арильної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2, або 3 R₁₂;

R₆ вибраний з H, ацилу, алкілу, аміно, галогену, CN, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

кожний R₇ незалежно вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, амідо, аміно, карбонілу, естеру, галогену, CN і NO₂, кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R₁₂; і при цьому будь-які дві суміжні R₇ групи можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільного, гетероциклічного, арильного або гетероарильного кільця, кожне з яких заміщене 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

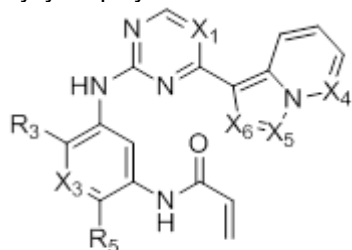
R₈ вибраний з H, ацилу, алкілу, амідо, аміно, карбамату, карбонілу і сечовини, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

R₉ вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, аміно, амідо, естеру, галогену, CN, NO₂, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

кожний R_{10} і R_{11} незалежно вибрані з Н, ацилу, алкілу, карбонілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; і

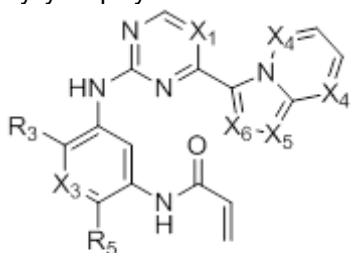
кожний R_{12} незалежно вибраний з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідо, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO₂, гідроксилу, фосфату, фосфонату, фосфінату, фосфіноксиду, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбонілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксилу, сульфонату, сечовини, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

[184] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Aa:



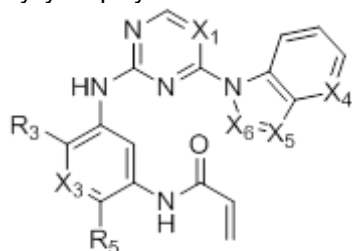
Формула Aa

[185] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Ab:



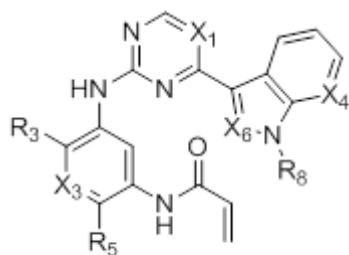
Формула Ab

[186] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Ac:



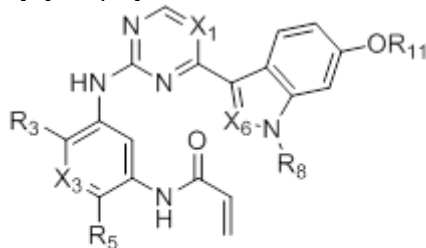
Формула Ac

[187] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Ad:



Формула Ad

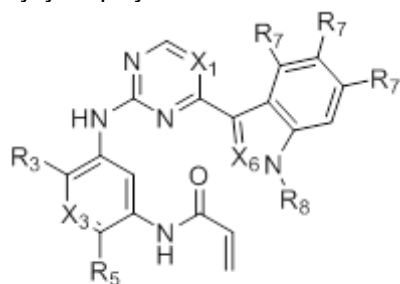
[188] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Ae:



Формула Ae

5

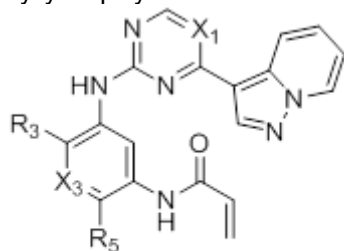
[189] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Af:



Формула Af

10

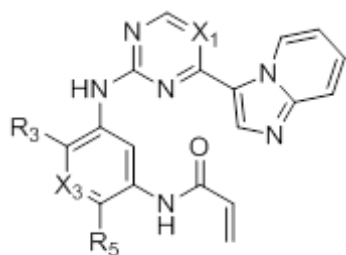
[190] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Ba:



Формула Ba

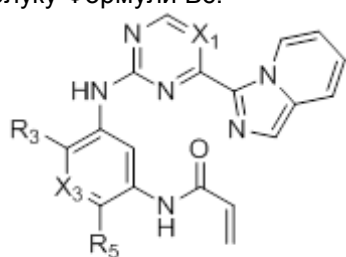
[191] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Bb:

15



Формула Bb

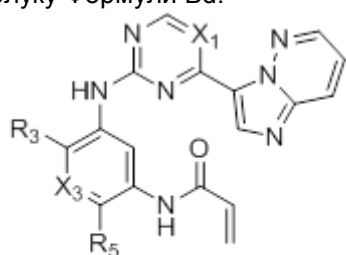
[192] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Bc:



Формула Bc

5

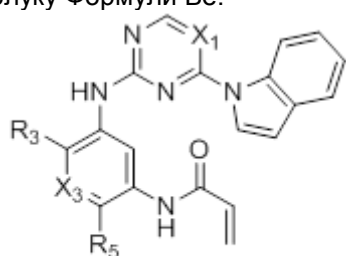
[193] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Bd:



Формула Bd

10

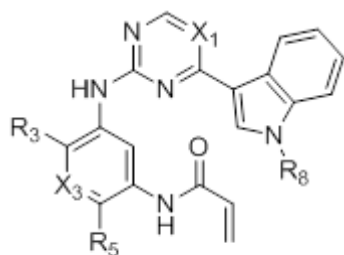
[194] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Be:



Формула Be

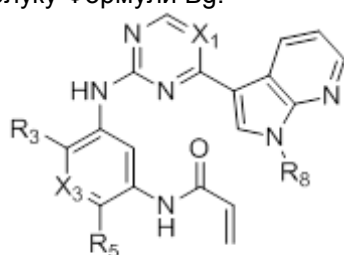
15

[195] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Bf:



Формула Bf

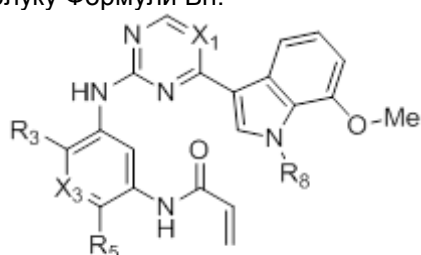
[196] У деяких варіантах реалізації винаходу, сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Bg:



Формула Bg

5

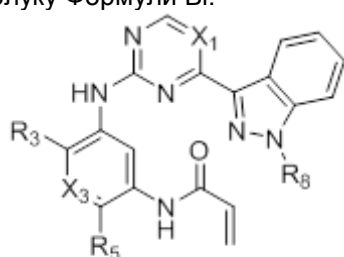
[197] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Bh:



Формула Bh

10

[198] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може являти собою сполуку Формули Vi:



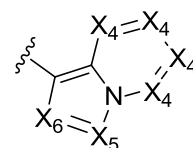
Формула Ві

15 [199] Наступні варіанти реалізації застосовні до будь-якої і усіх сполук Формули І, включаючи, але не обмежуючись ними, Формули Аа, Ab, Ac, Ad, Ae, Af, Ba, Bb, Bc, Bd, Be, Bf, Bg, Bh і Bi.

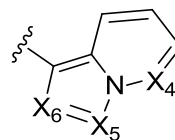
[200] У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 . У деяких варіантах реалізації винаходу X_2 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу X_2 може являти

собою CR_2 , де R_2 являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою N і X_2 може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 і X_2 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою N і X_2 може являти собою CR_2 , де R_2 являє собою Н. У додаткових варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , і X_2 може являти собою CR_2 , де R_2 являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу X_3 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , X_2 може являти собою N і X_3 може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , X_2 може являти собою N і X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою Н. У додаткових варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою N, X_2 може являти собою N і X_3 може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу, X_1 може являти собою N, X_2 може являти собою N і X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою Н.

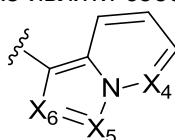
15 [201] У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою . У



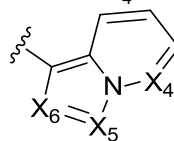
деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою . У деяких варіантах



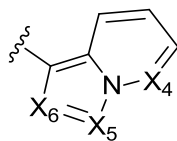
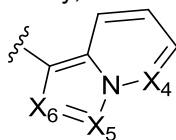
реалізації винаходу, А може являти собою і X_4 може являти собою N. У деяких



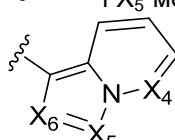
варіантах реалізації винаходу А може являти собою і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 вибраний з Н алкілу, алкокси, амідо і CN. У додаткових варіантах реалізації винаходу А



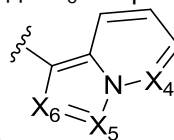
20 може являти собою і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою алкокси і алкокси являє собою $-OMe$. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою



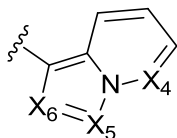
і X_5 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу А може являти



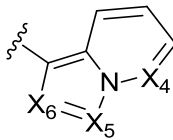
собою і X_5 може являти собою CR_8 , де R_8 вибраний з Н і алкілу. У додаткових

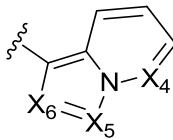


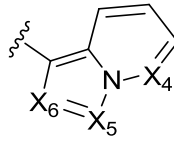
25 варіантах реалізації винаходу А може являти собою , X_5 може являти собою CR_8 , де R_8 являє собою алкіл і алкіл являє собою Me. У деяких варіантах реалізації винаходу, А



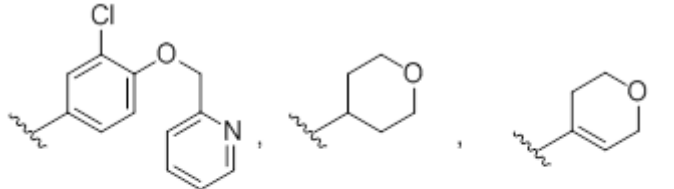
може являти собою , і X_6 може являти собою N. В інших варіантах реалізації



винаходу А може являти собою , і X_6 може являти собою CR_9 , де R_9 вибраний з Н, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1 або 2 R_{12} . В інших варіантах



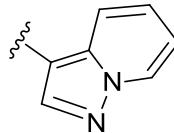
реалізації винаходу А може являти собою , X_6 може являти собою CR_9 , де R_9



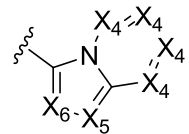
вибраний з

і

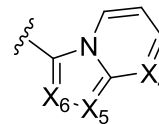
. У деяких варіантах



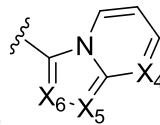
5 реалізації винаходу А може являти собою

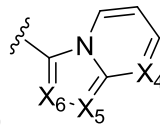


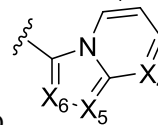
[202] У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою . у

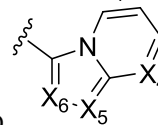


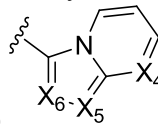
деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою . У деяких варіантах

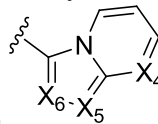


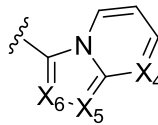
реалізації винаходу А може являти собою , і X_4 може являти собою N. У деяких

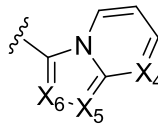


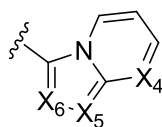
10 варіантах реалізації винаходу А може являти собою , і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 вибраний з Н алкілу, алкокси, амідо і CN. . У додаткових варіантах реалізації винаходу А



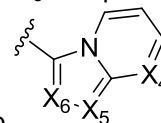
може являти собою , і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою алкокси, і алкокси являє собою $-OMe$. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти



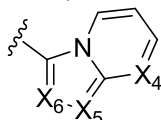
собою , і X_5 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу А може



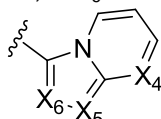
являти собою , і X_5 може являти собою CR_8 , де R_8 вибраний з H і алкілу. У



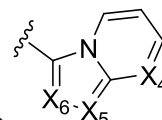
додаткових варіантах реалізації винаходу А може являти собою , X_5 може являти собою CR_8 , де R_8 являє собою алкіл, і алкіл являє собою Me. У деяких варіантах реалізації



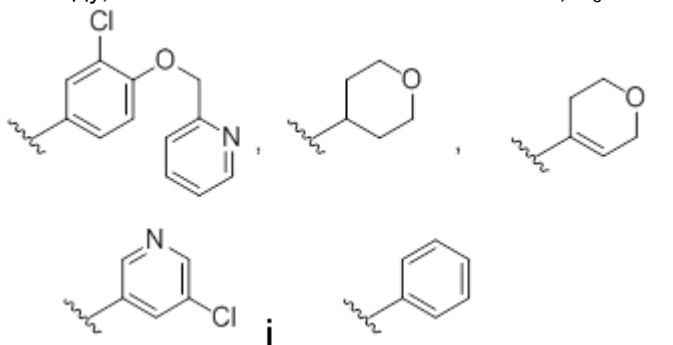
винаходу А може являти собою , і X_6 може являти собою N. В інших варіантах



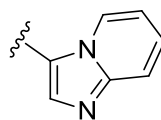
- 5 реалізації винаходу А може являти собою , і X_6 може являти собою CR_9 , де R_9 вибраний з H, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1 або 2 R_{12} . В



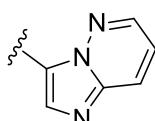
інших варіантах реалізації винаходу, А може являти собою , X_6 може являти собою



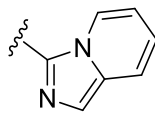
CR_9 , де R_9 вибраний з . У деяких



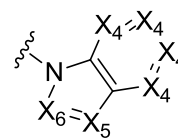
варіантах реалізації винаходу А може являти собою . В інших варіантах реалізації



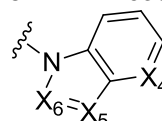
- 10 винаходу А може являти собою . У додаткових варіантах реалізації винаходу А



може являти собою .

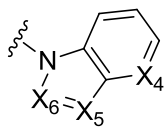


[203] У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою . У



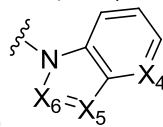
деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою . У деяких варіантах

реалізації винаходу А може являти собою



, і X_4 може являти собою N. У деяких

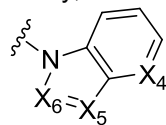
варіантах реалізації винаходу А може являти собою



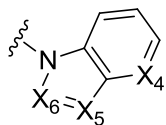
, і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 вибраний з Н алкілу, алкокси, амідо і CN. У додаткових варіантах реалізації винаходу А

5

може являти собою

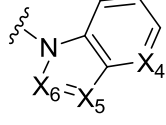


і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою алкокси і алкокси являє собою -OMe. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою



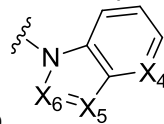
і X_5 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу А може являти

собою



і X_5 може являти собою CR_8 , де R_8 вибраний з Н і алкілу. У додаткових

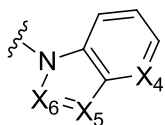
варіантах реалізації винаходу, А може являти собою



, X_5 може являти собою CR_8 , де R_8 являє собою алкіл і алкіл являє собою Me. У деяких варіантах реалізації винаходу А може

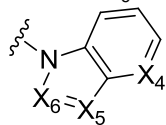
10

являти собою



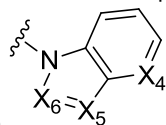
і X_6 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу А

може являти собою

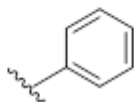
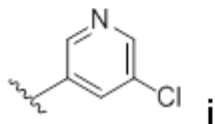
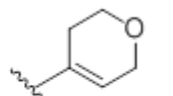
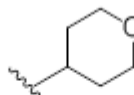
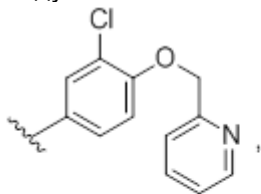


, і X_6 може являти собою CR_9 , де R_9 вибраний з Н, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1 або 2 R_{12} . В інших варіантах

реалізації винаходу А може являти собою



, X_6 може являти собою CR_9 , де R_9



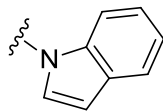
вибраний з

і

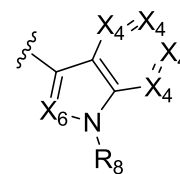
. У деяких варіантах

15

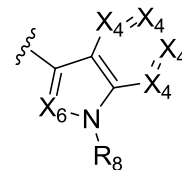
реалізації винаходу, А може являти собою



.

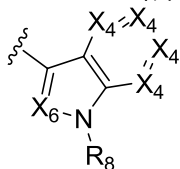


[204] У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою

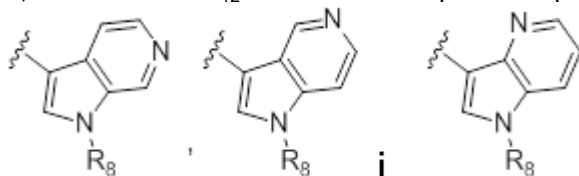


. у

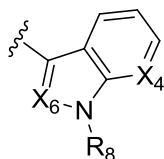
деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою і кожний X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою Н. В інших варіантах реалізації винаходу А може являти



5 собою, X_4 може являти собою CR_7 , де будь-які дві суміжні групи R_7 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільного, гетероциклільного, арильного, або гетероарильного кільця, кожне з яких може бути заміщено 0, 1, 2 або 3 R_{12} . В інших варіантах реалізації винаходу А може бути вибраний з

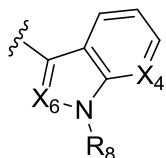


. У деяких варіантах реалізації винаходу А може



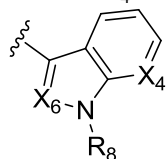
являти собою

. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою

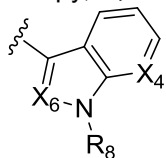


10

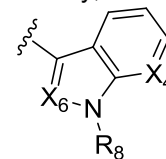
і X_4 може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти



собою і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 вибраний з Н алкіл, алкокси, амід, естеру, циклогексилу і CN. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою

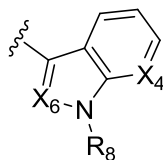


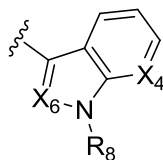
і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 вибраний з Н алкілу, алкокси, амід і CN. У

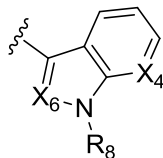


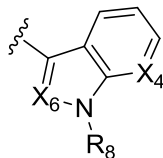
15

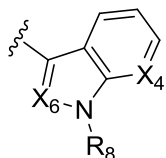
додаткових варіантах реалізації винаходу А може являти собою і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою алкокси, і алкокси являє собою $-OMe$. В інших варіантах

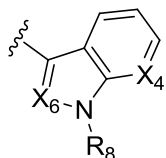


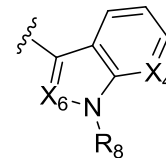
реалізації винаходу А може являти собою  і R_8 може бути вибраний з Н і алкілу, де алкіл заміщений 0 або 1 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно. У додаткових варіантах реалізації

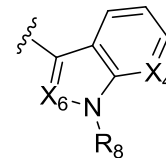


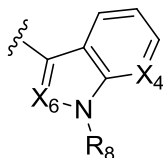
винаходу А може являти собою  і R_8 може являти собою алкіл, де алкіл являє собою Me або Et. У додаткових варіантах реалізації винаходу А може являти собою

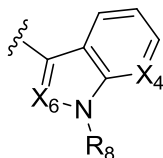


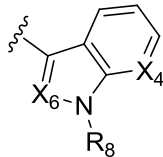
5  і R_8 може являти собою алкіл, де алкіл заміщений 0 або 1 R_{12} , де R_{12} являє собою

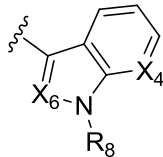


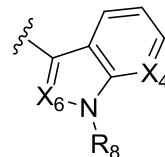
амідо або гідрокси. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою  і R_8 може являти собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти

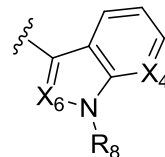


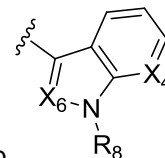
собою , і X_6 може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу А може



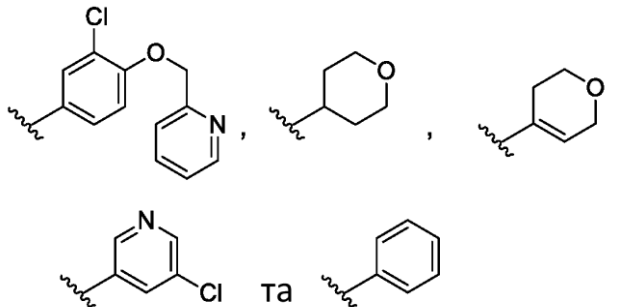
10 являти собою  і X_6 може являти собою CR_9 , де R_9 вибраний з Н, CN, алкілу, естеру, амідо, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1 або 2 R_{12} . В



інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою  і X_6 може являти собою CR_9 , де R_9 вибраний з Н, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, або



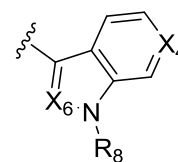
2 R_{12} . В інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою , X_6 може являти



собою CR_9 , де R_9 вибраний з

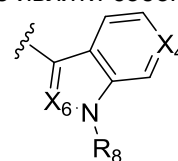
[205]

У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою

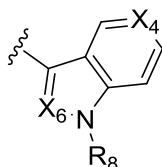


. у

деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою

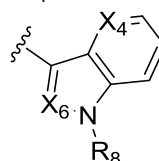


і X_4 являє собою CR_7 , і R_7 вибраний з ціано, естеру, і гетероарилу. В інших варіантах реалізації винаходу А може



являти собою

і X_4 являє собою CR_7 і R_7 являє собою естер. У додаткових

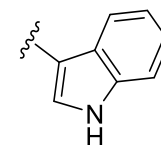


5 варіантах реалізації винаходу А може являти собою
являє собою естер.

і X_4 являє собою CR_7 і R_7

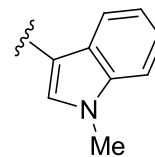
[206]

У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою



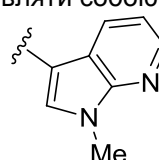
. В

інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою

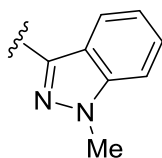


. У додаткових варіантах

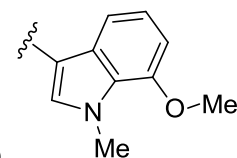
10 реалізації винаходу А може являти собою



. У додаткових варіантах реалізації



винаходу А може являти собою

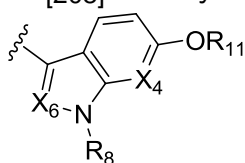


[207]

В інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою

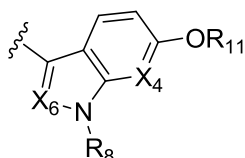
[208]

У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою

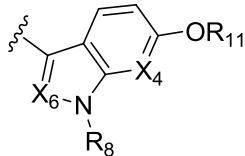


15

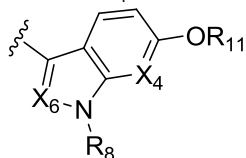
. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою



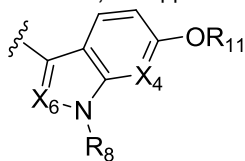
. У деяких варіантах реалізації винаходу А може являти собою



і X_4 може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу А може

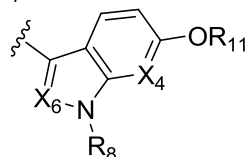


являти собою , і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 вибраний з Н алкілу, алкокси, амідо і CN. У додаткових варіантах реалізації винаходу А може являти собою

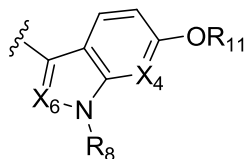


5

і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою алкокси. У додаткових

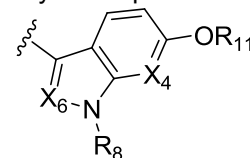


варіантах реалізації винаходу А може являти собою і X_4 може являти собою CR_7 , де R_7 являє собою алкокси, і алкокси являє собою $-OMe$. В інших варіантах



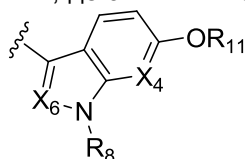
реалізації винаходу А може являти собою

і R_8 і може бути вибраний з Н і



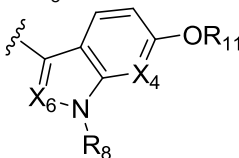
алкілу. У додаткових варіантах реалізації винаходу А може являти собою і R_8 може являти собою алкіл, де алкіл являє собою Me. У деяких варіантах реалізації винаходу

10

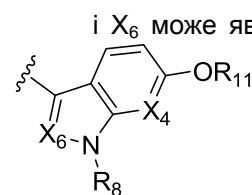


А може являти собою

і R_8 може являти собою Н. У деяких варіантах

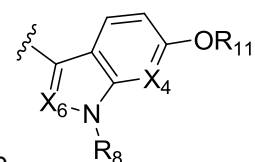


реалізації винаходу А може являти собою



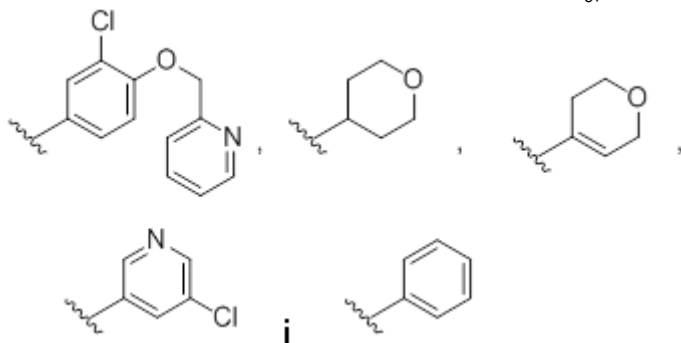
і X_6 може являти собою N. В

інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою і X_6 може являти собою CR_9 , де R_9 вибраний з Н, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений О,

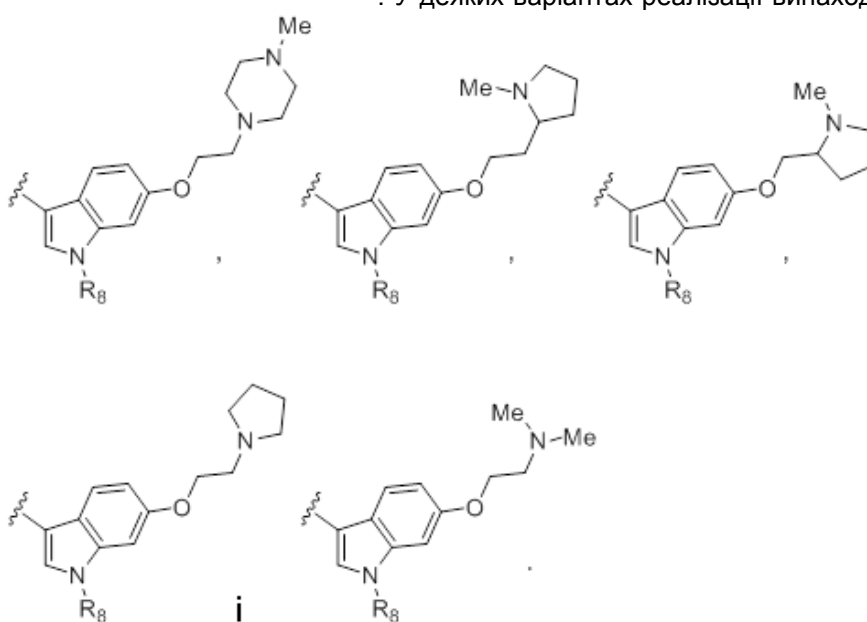


1 або 2 R₁₂. В інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою
може являти собою CR₉, де R₉

вибраний, X₆
3

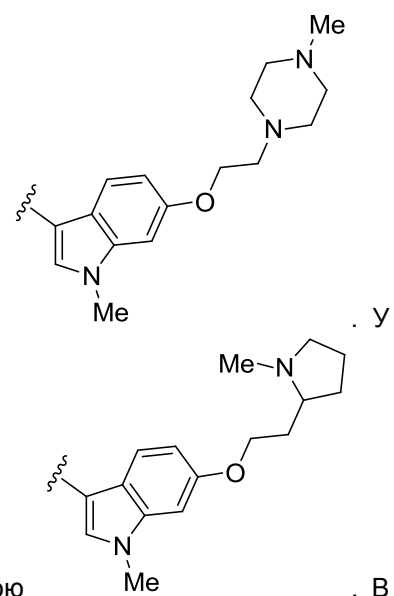


. У деяких варіантах реалізації винаходу



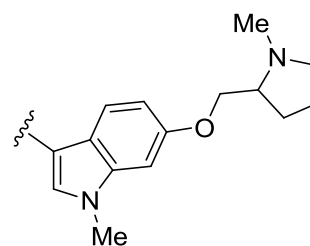
А може бути вибраний з

5 В інших варіантах реалізації винаходу А може являти собою



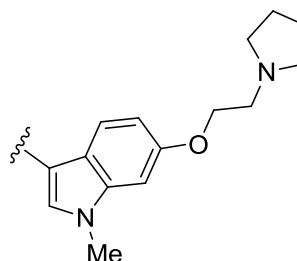
додаткових варіантах реалізації винаходу А може являти собою

. В



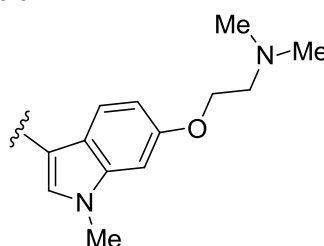
інших варіантах реалізації винаходу, А може являти собою

. У деяких



варіантах реалізації винаходу А може являти собою

. У додаткових



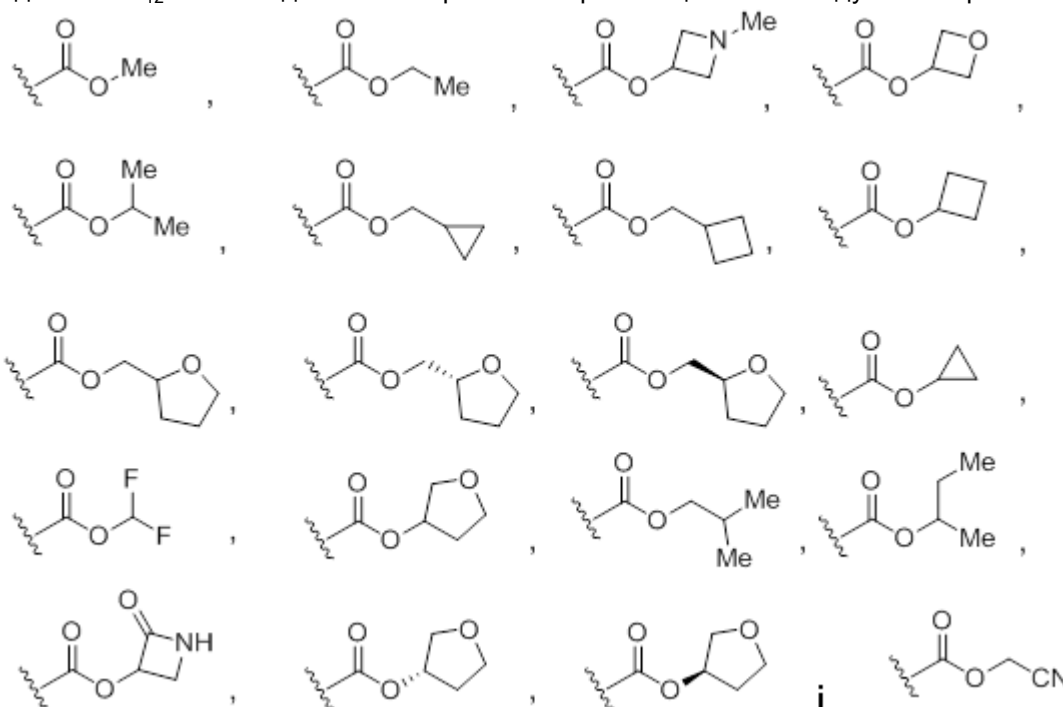
варіантах реалізації винаходу А може являти собою

[209]

- 5 У деяких варіантах реалізації винаходу R_1 може бути вибраний з Н, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, аміно, естеру, галогену, CN, циклоалкілу, сечовини, фосфіноксиду, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} . У деяких варіантах реалізації винаходу R_1 може бути вибраний з Н, алкілу, алкенілу, алкінілу, амідю, аміно, естеру, галогену, CN, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} . В інших варіантах реалізації винаходу R_1 може бути вибраний з Н, алкілу, амідю, естеру, галоген і CN, кожний з яких заміщений 0, 1 або 2 R_{12} . У додаткових
- 10 варіантах реалізації винаходу R_1 може являти собою естер або амідю, кожний з яких заміщений 1 або 2 R_{12} .

[210]

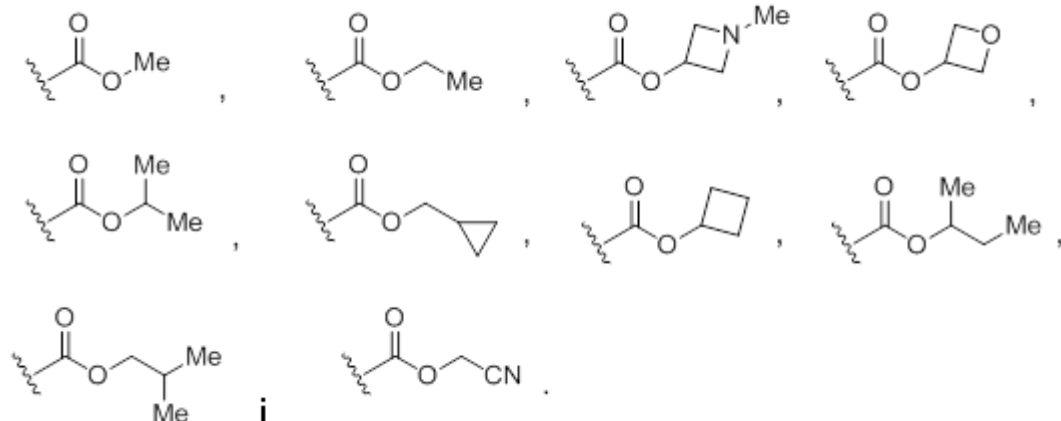
У деяких варіантах реалізації винаходу R_1 може являти собою естер, заміщений одним R_{12} . У деяких варіантах реалізації винаходу естер вибраний з



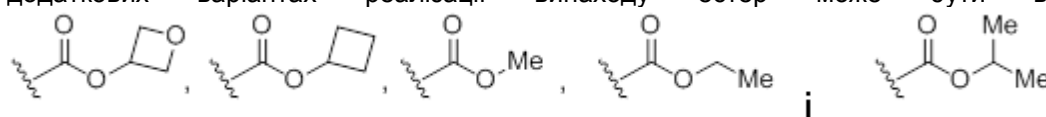
15

. В інших

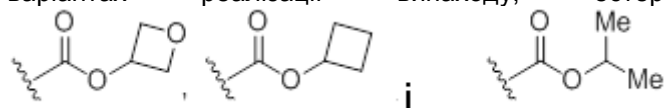
варіантах реалізації винаходу естер γ може бути вибраний з



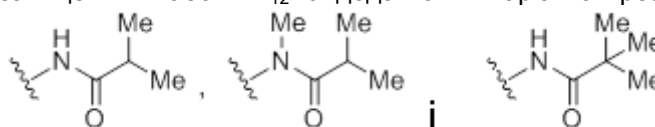
додаткових варіантах реалізації винаходу естер може бути вибраний з



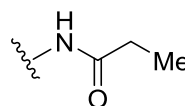
5 варіантах реалізації винаходу, естер може бути вибраний з



. В інших варіантах реалізації винаходу R_1 може являти собою амід, заміщений 1 або 2 R_{12} . У додаткових варіантах реалізації винаходу



амід може бути вибраний з . У додаткових



варіантах реалізації винаходу амід може являти собою

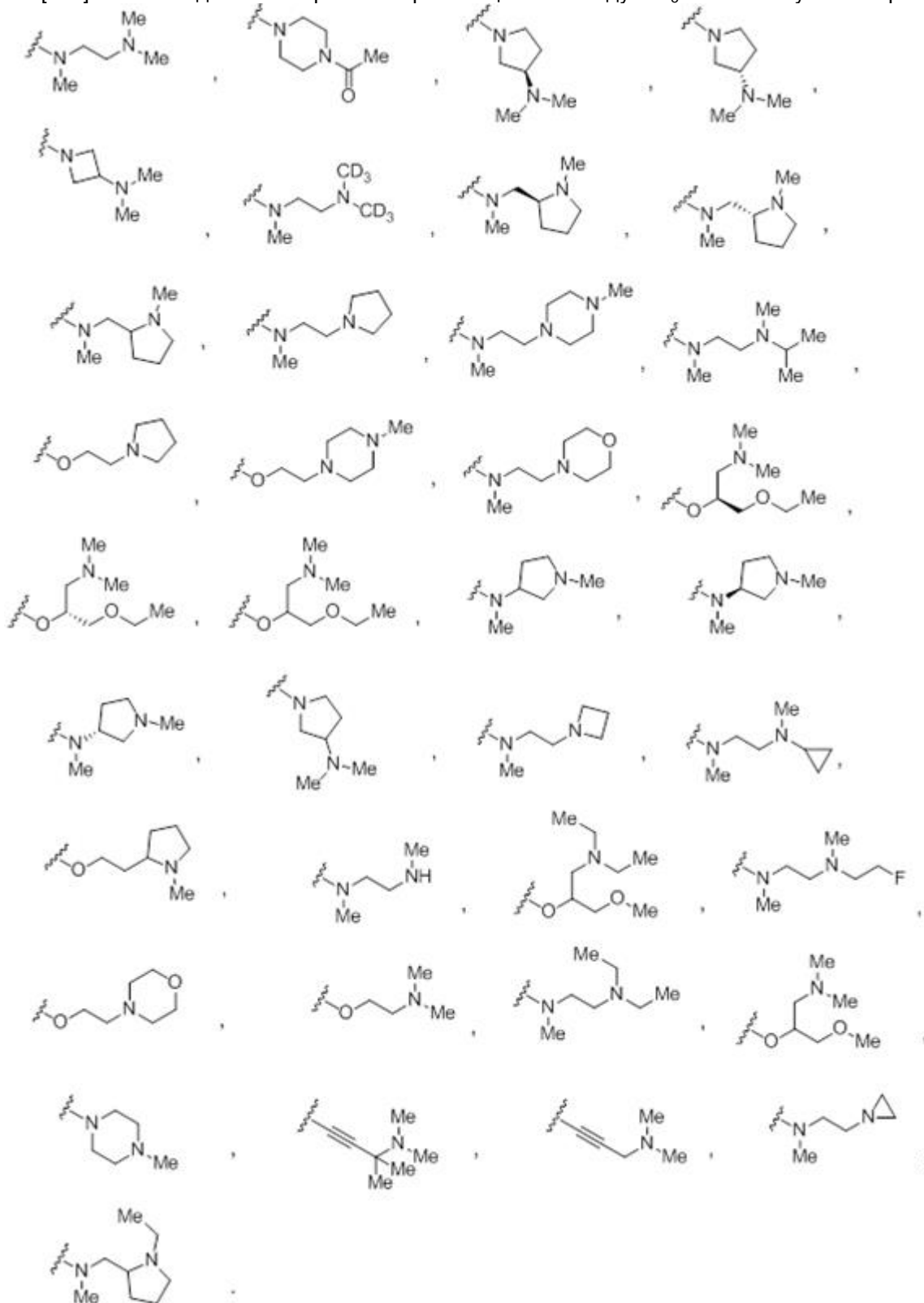
10 [211] У деяких варіантах реалізації винаходу R_3 може бути вибраний з H, алкілу, алкокси і галогену. В інших варіантах реалізації винаходу R_3 може являти собою алкокси. У додаткових варіантах реалізації винаходу R_3 може являти собою алкокси, де алкокси являє собою –OMe.

15 [212] У деяких варіантах реалізації винаходу R_5 може бути вибраний з H, алкінілу, – $NR_{10}R_{11}$, і – OR_{11} , кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; або коли R_5 являє собою – $NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} і R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} . В інших варіантах реалізації винаходу R_5 може являти собою – $NR_{10}R_{11}$, де R_{10} являє собою алкіл, R_{11} являє собою алкіл, заміщений 1 або 2 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно або гетероцикліл. У

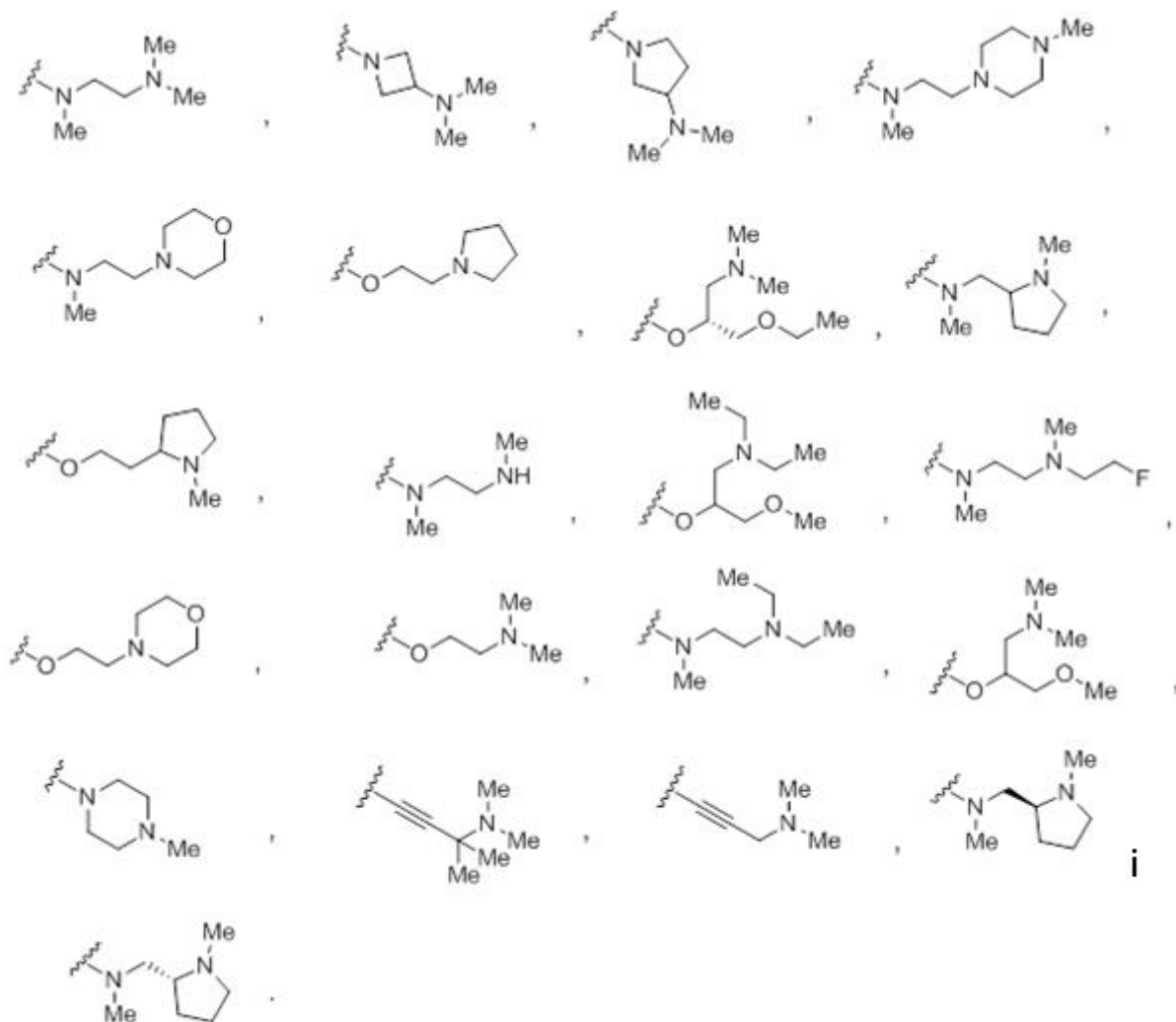
20 деяких варіантах реалізації винаходу, R_5 може являти собою – $NR_{10}R_{11}$, і R_{10} і R_{11} узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, заміщеної 0 або 1 R_{12} . В інших варіантах реалізації винаходу R_5 може являти собою – OR_{11} , де R_{11} являє собою алкіл, заміщений 0, 1 або 2 R_{12} , і кожний R_{12} незалежно вибраний з гетероциклілу, гетероциклілалкілу, алкоксилалкілу і аміноалкілу. У додаткових варіантах

25 реалізації винаходу R_5 може являти собою алкініл, де алкініл заміщено одним R_{12} , і R_{12} алкіламіно.

[213] У деяких варіантах реалізації винаходу R_5 може бути вибраний з

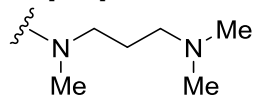


[214] В інших варіантах реалізації винаходу R_5 може бути вибраний з

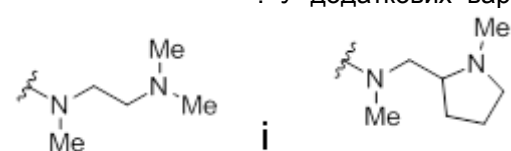


i

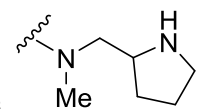
[215] У деяких варіантах реалізації винаходу R_5 може бути вибраний з



5

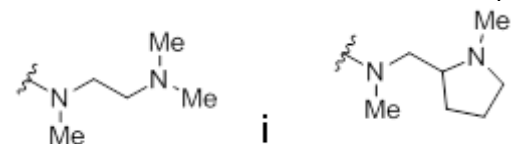


i



i

У додаткових варіантах реалізації винаходу R_5 може бути вибраний з

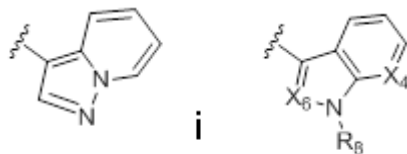


[216] У деяких варіантах реалізації винаходу R_6 може являти собою Н або алкіл, заміщений 0 або 1 R_{12} . У деяких варіантах реалізації винаходу R_6 може являти собою Н. В інших варіантах реалізації винаходу R_6 може являти собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою аміно. В інших варіантах реалізації винаходу R_6 може являти собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою гетероцикліл. У деяких варіантах реалізації винаходу R_6 може бути вибраний з алкілу, CN і галогену.

[217] У деяких варіантах реалізації винаходу кожний R_7 може бути незалежно вибраний з Н, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, амідно, аміно, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO_2 і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R_{12} ; і при цьому будь-які дві суміжні групи R_7 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням

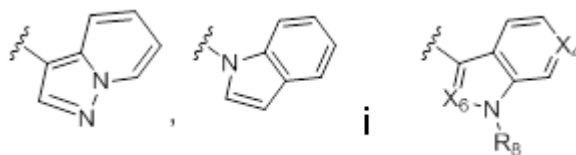
циклоалкільного, гетероциклільного, арильного, або гетероарильного кільця, кожне з яких заміщене 0, 1, 2 або 3 R_{12} . В інших варіантах реалізації винаходу R_8 може бути вибраний з H, ацилу, алкілу, циклоалкілу, амідю, аміно, карбамату, карбонілу і сечовини, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} .

5 [218] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



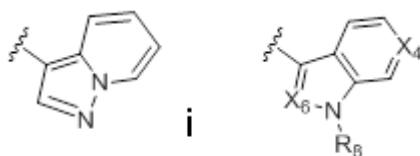
А вибраний з ;
 X_1 вибраний з N і CR_1 ;
 X_2 являє собою N;
 X_3 являє собою CR_4 ;
 X_4 вибраний з N і CR_7 ;
 X_6 являє собою CR_9 ;
 R_1 вибраний з H, алкілу і естеру;
 R_3 являє собою алкокси;
 R_4 являє собою H;
 R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$;
 R_6 являє собою H;
 R_7 вибраний з H і алкокси;
 R_8 вибраний з H і алкілу;
 R_9 вибраний з H, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0 або 1 R_{12} , і R_{12} являє собою галоген;
 R_{10} являє собою алкіл; і
 R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} заміщений аміно або гетероциклілом.

25 [219] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



А вибраний з ;
 X_1 являє собою CR_1 ;
 X_2 являє собою N;
 X_3 являє собою CR_4 ;
 X_4 являє собою CR_7 ;
 X_6 являє собою CR_9 ;
 R_1 вибраний з H, естеру, галогену і CN;
 R_3 являє собою алкокси;
 R_4 являє собою H;
 R_5 вибраний з H, алкінілу, $-NR_{10}R_{11}$, і $-OR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1 або 2 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно, алкокси або гетероцикліл або коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} і R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 1 R_{12} , і R_{12} являє собою алкіл або аміно;
 R_6 являє собою H;
 R_7 вибраний з H і алкокси, заміщеного одним R_{12} , і R_{12} являє собою аміно або гетероцикліл;
 R_8 являє собою алкіл;
 R_9 вибраний з H і арилу, заміщеного 2 R_{12} , і R_{12} являє собою алкокси або галоген; і
 R_{10} і R_{11} кожний незалежно являє собою алкіл, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1 або 2 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно, алкокси або гетероцикліл.

[220] У деяких аспектах винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



A вибраний з ;

X_1 вибраний з N і CR_1 ;

X_2 являє собою N;

X_3 являє собою CR_4 ;

5 X_4 являє собою CR_7 ;

X_6 являє собою CR_9 ;

R_1 вибраний з H, естеру, галогену і CN;

R_3 являє собою алкокси;

R_4 являє собою H;

10 R_5 вибраний з H, алкіліу, $-NR_{10}R_{11}$, і $-OR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1 або 2 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно, алкокси або гетероциклі; або коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} і R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклічної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 1 R_{12} , і R_{12} являє собою алкіл або аміно;

15 R_6 являє собою H;

R_7 вибраний з H і алкокси;

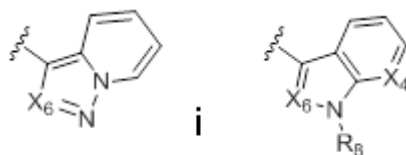
R_8 вибраний з H і алкілу;

R_9 вибраний з H, гетероциклілу і арилу;

R_{10} і R_{11} кожний незалежно являє собою алкіл, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1 або

20 2 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно, алкокси або гетероциклі.

[221] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



A вибраний з ;

X_1 являє собою CR_1 ;

25 X_2 являє собою N;

X_3 являє собою CR_4 ;

X_4 вибраний з N і CR_7 ;

X_6 являє собою CR_9 ;

R_1 вибраний з H, алкілу і естеру;

30 R_3 являє собою алкокси;

R_4 являє собою H;

R_5 вибрано з $-NR_{10}R_{11}$ і $-OR_{11}$.

R_6 являє собою H;

R_7 являє собою алкокси;

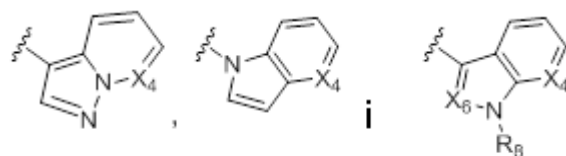
35 R_8 вибраний з H і алкілу;

R_9 вибраний з H, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0 або 1 R_{12} , і R_{12} являє собою галоген;

R_{10} являє собою алкіл; і

40 R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} заміщений алкокси, аміно або гетероциклі.

[222] В інших варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



A вибраний з ;

- X_1 являє собою CR_1 ;
 X_2 являє собою N ;
 X_3 являє собою CR_4 ;
 X_4 являє собою CR_7 ;
 5 X_6 являє собою CR_9 ;
 R_1 вибраний з H , естеру, амідю, галогену і CN ;
 R_3 являє собою алкокси;
 R_4 являє собою H ;
 R_5 вибраний з H , алкілілу, $-NR_{10}R_{11}$ і $-OR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений $0, 1$ або 2
 10 R_{12} , і R_{12} являє собою аміно, алкокси або гетероциклі; або коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді
 R_{10} і R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням
 гетероциклічної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена $1 R_{12}$, і R_{12} являє собою алкіл
 або аміно;
 R_6 являє собою H ;
 15 R_7 вибраний з H і алкокси;
 R_8 являє собою алкіл;
 R_9 вибраний з H і арилу, заміщеного $2 R_{12}$, і R_{12} являє собою алкокси або галоген; і
 R_{10} і R_{11} кожний незалежно являє собою алкіл, кожний з яких незалежно заміщений $0, 1$ або
 $2 R_{12}$, і R_{12} являє собою аміно, алкокси або гетероциклі.
 20 [223] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:
 N -(3-((5-хлор-4-(6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-
 метоксифеніл)акриламід;у;
 N -(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(2-
 (диметиламіно)етокси)-4-метоксифеніл)акриламід;у;
 25 N -(3-((5-ціано-4-(1-метил-6-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-
 іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;у;
 N -(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-(N-
 метилізобутирамідю)-піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;у;
 N -(3-((5-ціано-4-(1-метил-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-
 30 метоксифеніл)акриламід;у;
 N -(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-ізобутирамідю-4-(1-метил-1H-індол-3-
 іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;у;
 N -(3-((5-ціано-4-(6-(3-(диметиламіно)пропокси)-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-
 4-метоксифеніл)акриламід;у;
 35 N -(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-
 2-іл)аміно)феніл)акриламід;у;
 N -(4-метокси-2-(метил(2-(метиламіно)етил)аміно)-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-
 іл)аміно)феніл)акриламід;у;
 N -(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-(тетрагідро-2H-піран-
 40 4-іл)-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;у; і
 N -(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-феніл-1H-індол-3-
 іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;у;
 або їх фармацевтично прийнятної форми.
 [224] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:
 45 N -(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-феніл-1H-індол-3-іл)-
 1,3,5-триазин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;у;
 Втор-бутил-2-((5-акриламідю-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
 метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;
 Ізобутил-2-((5-акриламідю-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
 50 (1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;
 ізопропіл-2-((5-акриламідю-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
 (1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;
 N -(5-((4-(1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-
 метоксифеніл)акриламід;у;
 55 ізопропіл-2-((5-акриламідю-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-
 метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;
 Ізопропіл-2-((5-акриламідю-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
 (7-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;
 Циклопропілметил-2-((5-акриламідю-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
 60 метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Циклобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

N-(5-((4-(2-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

5 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

10 Оксетан-3-іл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

15 Етил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату; і

20 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід; і

25 N-(5-((4-(2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

[225] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

30 N-(3-((5-ціано-4-(1-метил-6-((1-метилпіролідин-2-іл)метокси)-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

N-(3-((5-хлор-4-(1-метил-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1Н-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;

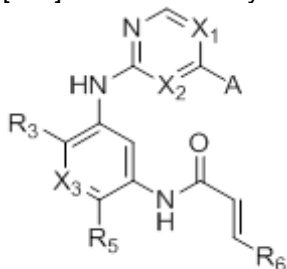
35 N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5-піваламідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;

N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)-4-метоксифеніл)акриламід; і

40 N-(5-((4-(2-(3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл)-1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

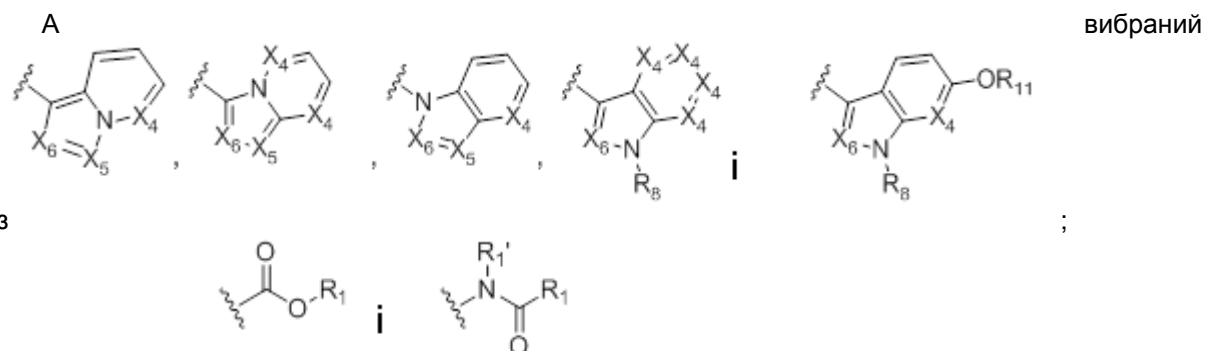
[226] В іншому аспекті винаходу в цьому документі пропонуються сполуки Формули I



Формула I

45

де:



X_1 вибраний з

X_2 вибраний з N і CR_2 ;

X_3 вибраний з N і CR_4 ;

кожний X_4 незалежно вибраний з N і CR_7 ;

X_5 вибраний з N і CR_8 ;

X_6 вибраний з N і CR_9 ;

кожний R_1 незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_1' вибраний з H і алкілу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_2 , R_3 і R_4 кожний незалежно вибраний з H, алкілу, алкокси, галогену, CN і NO_2 , кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_5 вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{11}$, і $-SR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2, або 3 R_{12} ; або коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} і R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклічної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_4 і R_5 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкілної, гетероциклічної, арильної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_6 вибраний з H, ацилу, алкілу, аміно, галогену, CN, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R_{12} ;

кожний R_7 незалежно вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, амідно, аміно, карбонілу, естеру, галогену, CN і NO_2 , кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R_{12} ; і при цьому будь-які дві суміжні групи R_7 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільного, гетероциклічного, арильного або гетероарильного кільця, кожне з яких заміщене 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

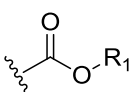
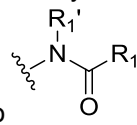
R_8 вибраний з H, ацилу, алкілу, амідно, аміно, карбамату, карбонілу і сечовини кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_9 вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, аміно, амідно, естеру, галогену, CN, NO_2 , циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2, або 3 R_{12} ;

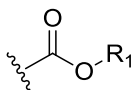
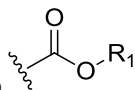
кожний R_{10} і R_{11} незалежно вибрані з H, ацилу, алкілу, карбонілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; і

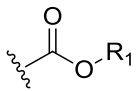
кожний R_{12} незалежно вибраний з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідно, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO_2 , гідроксилу, фосфату, фосфонату, фосфінату, фосфіноксиду, сечовини, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

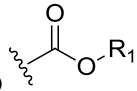
[227] Наступні варіанти реалізації винаходу застосовні до будь-якої і усіх сполук

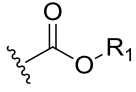
Формули I, де X_1 являє собою  або , включаючи, але не обмежуючись ними, Формули Aa, Ab, Ac, Ad, Ae, Ba, Bb, Bc, Bd, Be, Bf, Bg і Bh.

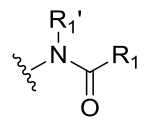
[228] У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою

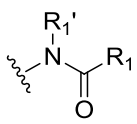
 . У додаткових варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою , і R_1 може бути вибраний з алкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0

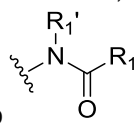
або 1 R₁₂. В інших варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою , і R₁ може являти собою алкіл, заміщений 0 або 1 R₁₂. В інших варіантах реалізації винаходу X₁ може

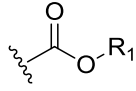
являти собою , і R₁ може являти собою циклоалкіл, заміщений 0 або 1 R₁₂. В інших

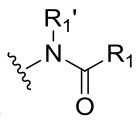
варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою , і R₁ може являти собою
5 гетероцикліл, заміщений 0 або 1 R₁₂.

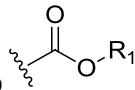
[229] В інших варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою . У

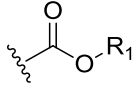
деяких варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою , R₁' може являти собою Н і R₁ може являти собою алкіл, заміщений 0 або 1 R₁₂. У деяких варіантах реалізації винаходу

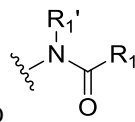
X₁ може являти собою , R₁' може являти собою алкіл і R₁ може являти собою алкіл,
10 заміщений 0 або 1 R₁₂. У деяких варіантах реалізації винаходу X₂ може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу X₂ може являти собою CR₂, де R₂ являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою N, і X₂ може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою CR₁ і X₂ може являти собою N.

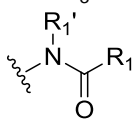
[230] В інших варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою  і X₂
15 може являти собою CR₂, де R₂ являє собою Н. У додаткових варіантах реалізації винаходу X₁

може являти собою , і X₂ може являти собою CR₂, де R₂ являє собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу X₃ може являти собою N. В інших варіантах реалізації винаходу X₃ може являти собою CR₄, де R₄ являє собою Н.

У деяких варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою , X₂ може являти
20 собою N, і X₃ може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу X₁ може являти

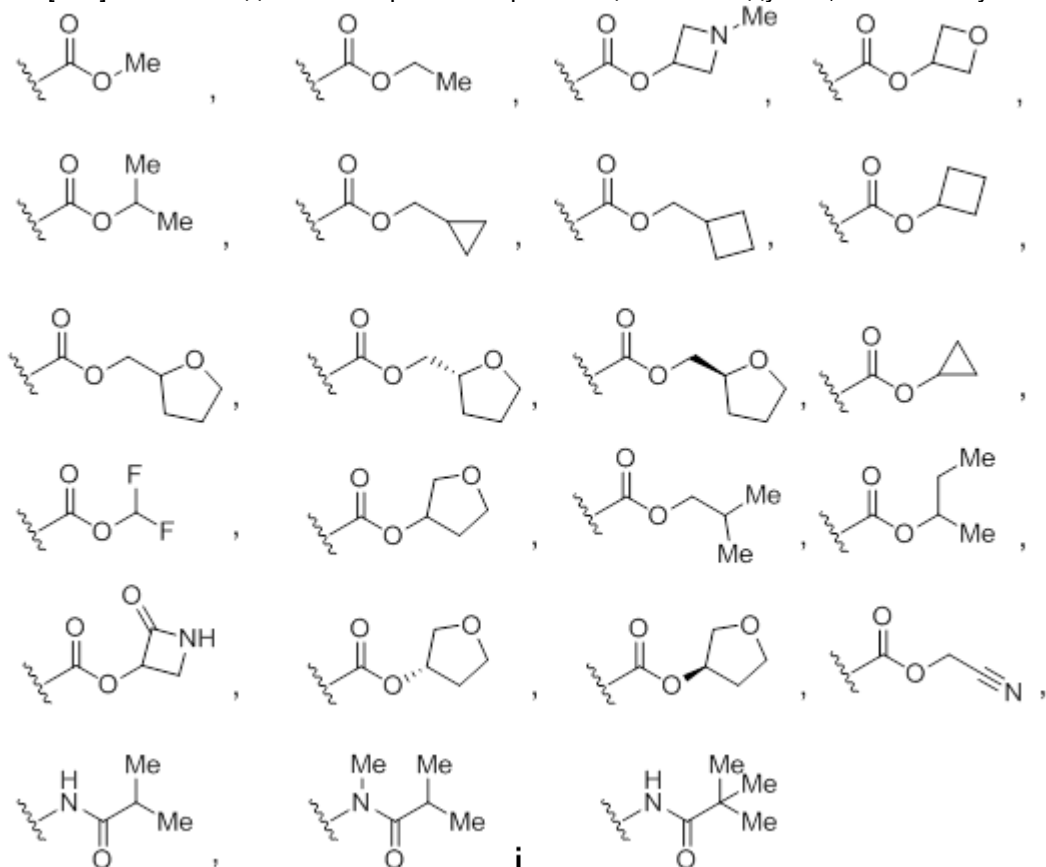
собою , X₂ може являти собою N і X₃ може являти собою CR₄, де R₄ являє собою Н. У

додаткових варіантах реалізації винаходу X₁ може являти собою , X₂ може являти собою N і X₃ може являти собою N. У деяких варіантах реалізації винаходу X₁ може являти

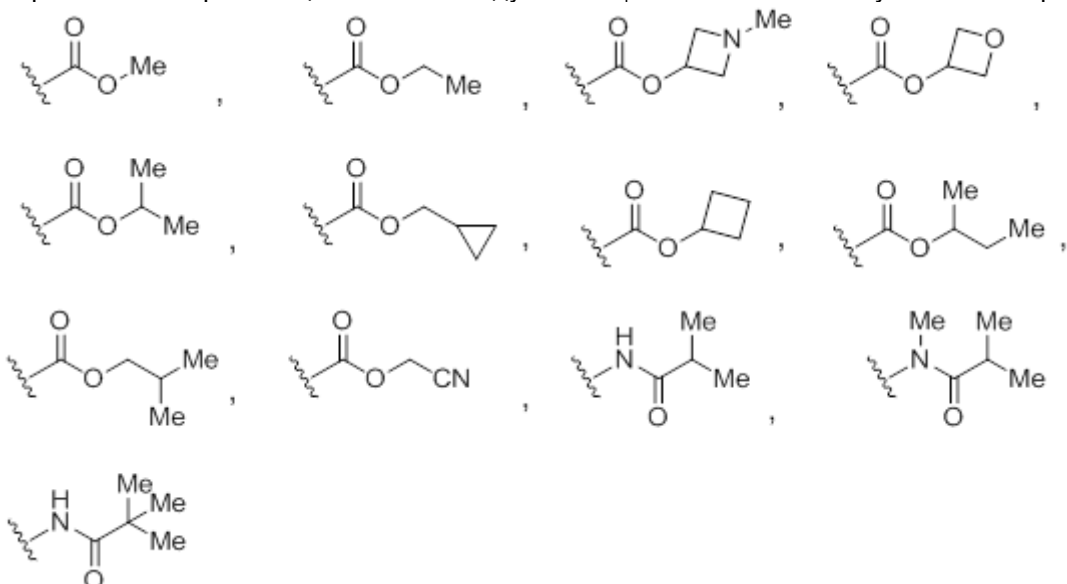
собою , X₂ може являти собою N і X₃ може являти собою CR₄, де R₄ являє собою Н.

25

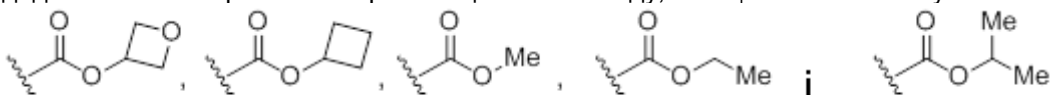
[231] У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може бути вибраний з



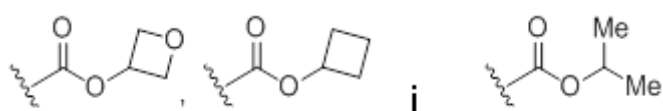
В інших варіантах реалізації винаходу X_1 може бути вибраний з



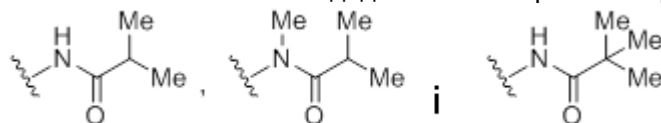
5 додаткових варіантах реалізації винаходу, X_1 може бути вибраний з



В інших варіантах реалізації винаходу X_1 може бути вибраний з

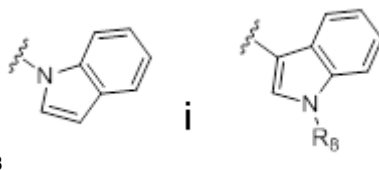


У додаткових варіантах реалізації

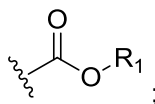


винаходу X_1 може бути вибраний з

5 [232] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



А вибраний з



X_1 являє собою

X_2 являє собою N;

X_3 являє собою CR_4 ;

R_1 вибраний з алкілу і гетероциклілу;

R_3 являє собою алкокси;

R_4 являє собою H;

R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$;

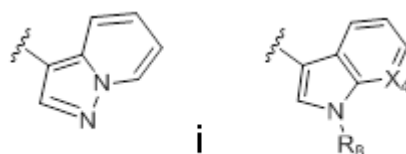
R_6 являє собою H;

R_8 являє собою алкіл;

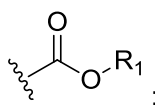
R_{10} являє собою алкіл, і

R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою аміно або гетероцикліл.

20 [233] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



А вибраний з



X_1 являє собою

X_2 являє собою N;

X_3 являє собою CR_4 ;

X_4 вибраний з N і CR_7 ;

R_1 являє собою алкіл, циклоалкіл і гетероцикліл;

R_3 являє собою алкокси;

R_4 являє собою H;

R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$;

R_6 являє собою H;

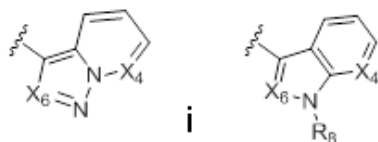
R_7 вибраний з H і алкокси;

R_8 вибраний з H і алкілу;

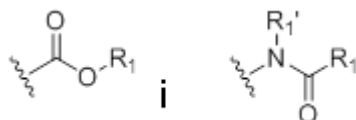
R_{10} являє собою алкіл, і

R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою аміно або гетероцикліл.

[234] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



A вибраний з ;



X₁ вибраний з ;

X₂ являє собою N;

5 X₃ являє собою CR₄;

X₄ вибраний з N і CR₇;

R₁ вибраний з алкілу, циклоалкілу і гетероциклілу;

R₁' являє собою H;

R₃ являє собою алкокси;

10 R₄ являє собою H;

R₅ вибрано з -NR₁₀R₁₁ і -OR₁₁;

R₆ являє собою H;

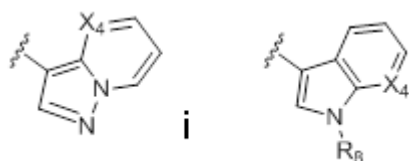
R₇ вибраний з H і алкокси;

R₈ вибраний з H і алкілу;

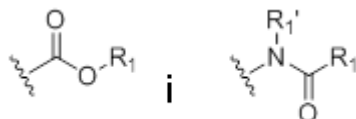
15 R₁₀ являє собою алкіл, і

R₁₁ являє собою алкіл, заміщений одним R₁₂, і R₁₂ являє собою аміно або гетероцикліл.

[235] У додаткових варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може мати наступні аспекти:



A вибраний з ;



X₁ вибраний з ;

X₂ являє собою N;

X₃ являє собою CR₄;

X₄ являє собою N;

25 R₁ являє собою алкіл;

R₁' являє собою H;

R₃ являє собою алкокси;

R₄ являє собою H;

R₅ являє собою -NR₁₀R₁₁;

30 R₆ являє собою H;

R₈ вибраний з H і алкілу;

R₁₀ являє собою алкіл, і

R₁₁ являє собою алкіл, заміщений одним R₁₂, і R₁₂ являє собою аміно або гетероцикліл.

[236] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

35 Втор-бутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

40 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(7-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Циклопропілметил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-ізобутирамід-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

Циклобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

5 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

10 Оксетан-3-іл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-(N-метилізобутирамід-піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;

15 N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-піваламідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

20 Етил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;

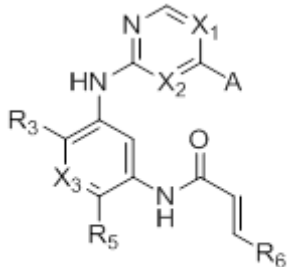
Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

25 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату; і

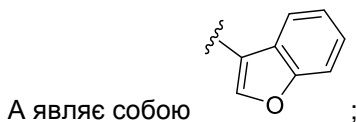
30 Метил-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат;
або їх фармацевтично прийнятні форми.

[237] В іншому аспекті винаходу в цьому документі пропонуються сполуки Формули I



Формула I

35 де:



X₂ являє собою N;

40 X₃ являє собою CR₄;

R₁ являє собою алкіл;

R₃ являє собою алкокси;

R₄ являє собою H;

R₅ являє собою -NR₁₀R₁₁

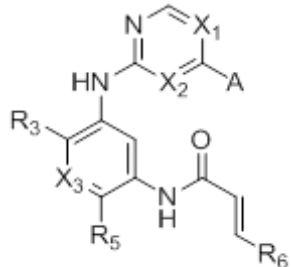
45 R₆ являє собою H;

R₁₀ являє собою алкіл, і

R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою гетероцикліл.

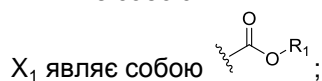
[238] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, такі як Ізопропіл-(R)-2-((5-(акрилоїл-2-азаніл)-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)-2-азаніл)-4-(бензофуран-3-іл)піримідин-5-карбоксилат або його фармацевтично прийнятна форма.

5 [239] В іншому аспекті винаходу в цьому документі пропонуються сполуки Формули I



Формула I

де:



X_2 являє собою N;

X_3 являє собою CR_4 ;

R_1 являє собою алкіл;

15 R_3 і R_4 узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільної або гетероциклільної групи;

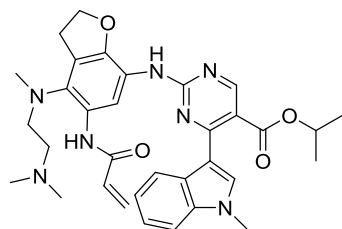
R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$

R_6 являє собою H;

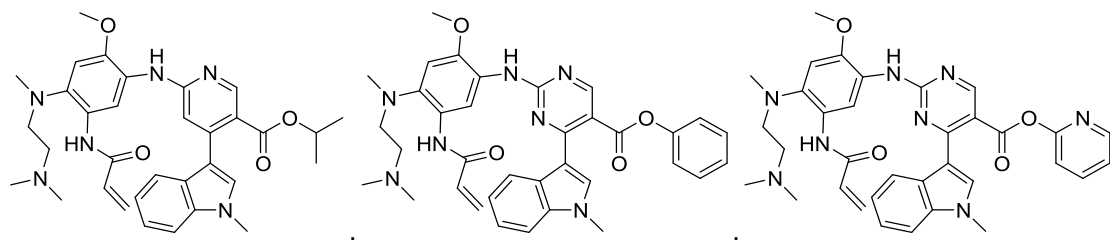
R_{10} являє собою алкіл, і

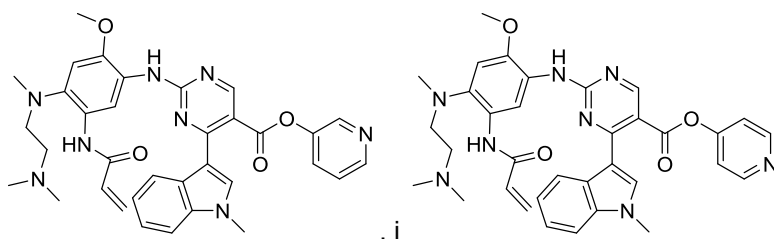
20 R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою аміно.

[240] Ілюстративні приклади сполук Формули I включають, але не обмежуються ними,

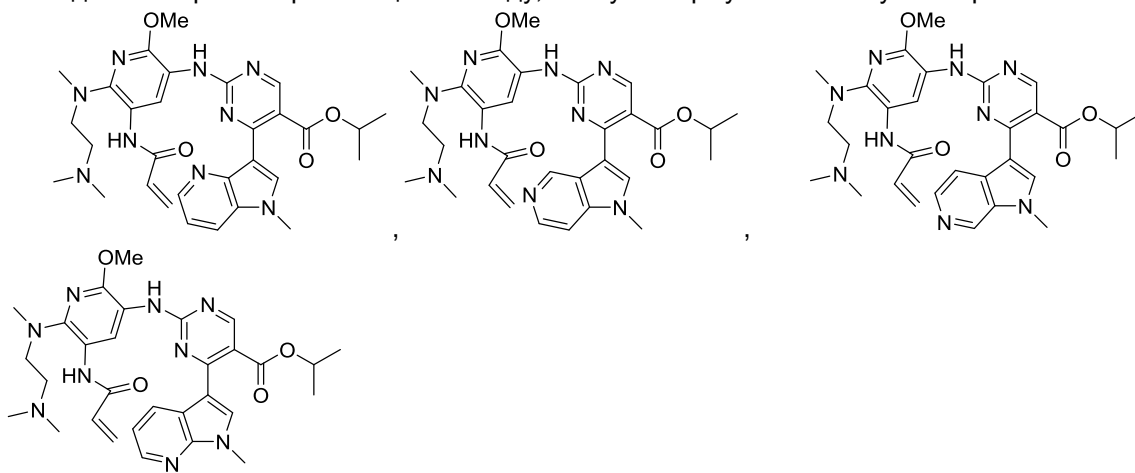


25 У цьому документі додатково пропонуються сполуки Формули I, такі як



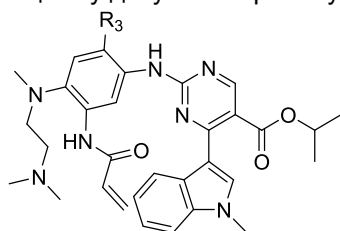


У деяких варіантах реалізації винаходу, сполука Формули I може бути вибрана з



5

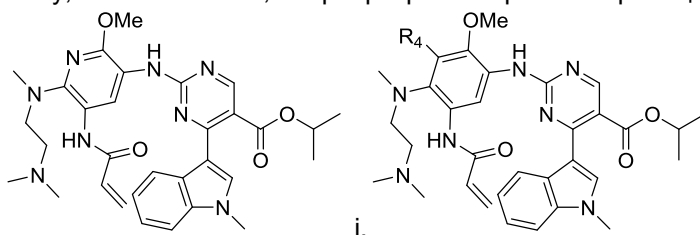
У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, такі як



де R_3 вибраний з алкілу, алкокси, ціано і галогену. У деяких варіантах реалізації винаходу R_3 вибраний з метилу, етилу, пропілу, метокси, етокси, пропокси, фтору, хлору і CN.

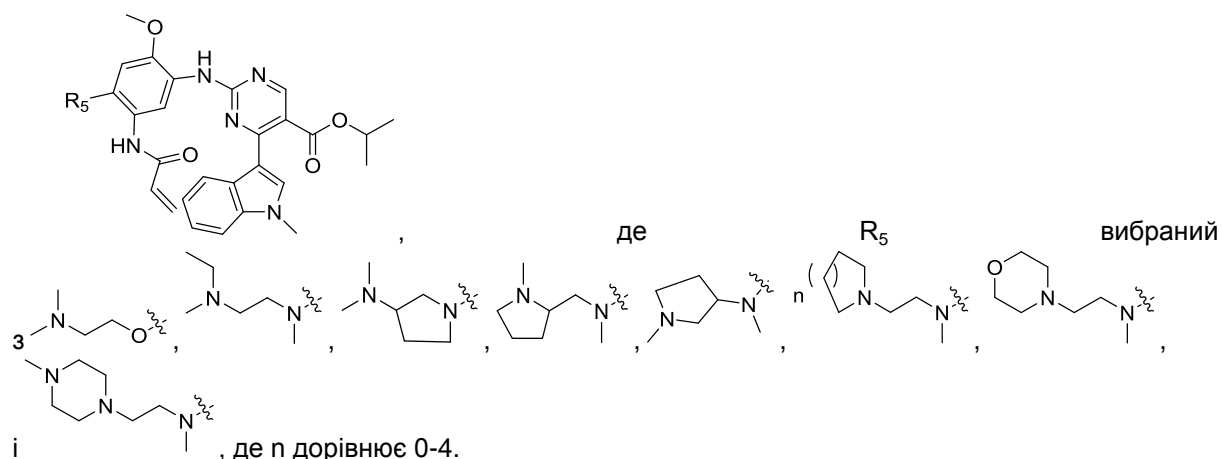
10

[241] У деяких варіантах реалізації винаходу X_3 являє собою N і R_3 являє собою алкокси. В інших варіантах реалізації винаходу X_3 являє собою CR_4 і R_4 вибраний з алкілу і галогену, таких як метил, хлор і фтор. Ілюстративні приклади сполук представлені нижче:



15

У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, де R_5 вибраний з наступних аміно-груп:



[242] У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки можуть мати молекулярну масу рівну менше, ніж близько 800, менше, ніж близько 700, менше, ніж близько 600 або менше, ніж близько 500 а.о.м. (не включаючи масу будь-якого сольвату або будь-якого протиіону у випадку солі).

[243] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

N-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-5-пропіонамідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;

Ізопропіл-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(бензофуран-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Етил-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-(2-(диметиламіно)етокси)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил 2-((5-акриламід-4-(3-(диметиламіно)проп-1-ин-1-іл)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил-2-((5-акриламід-4-(3-(диметиламіно)пропіл)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату; і

N-5-((4-(1-(2-аміно-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

[244] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

N-5-((4-(1-(2-аміно-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл)-5-етилпіримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

N-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-етил-4-(1-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

Метил-2-((5-акриламід-4-фтор-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-(диметиламіно)-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Метил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-(диметиламіно)-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-етил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-4-(1-ацетил-1Н-індол-3-іл)-2-((5-акриламід-4-((2-
(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-5-карбоксилату;
Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
(1-циклопропіл-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату; і

5 Метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-4-карбоксилату;
або їх фармацевтично прийнятної форми.

[245] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

10 Метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбоксилату;

Метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-6-карбоксилату;

Метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-6-карбоксилату;

15 Ізопропіл-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-6-карбоксилату;

Ізопропіл-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-7-карбоксилату;

20 Метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату;

Ізопропіл-3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату;

N-(5-((4-(2-ціано-1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-
(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

25 N-(5-((4-(6-ціано-1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-
(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід; і

3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-карбоксамід;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

30 [246] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N,1-диметил-1Н-індол-2-карбоксамід;

3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N,N,1-триметил-1Н-індол-2-карбоксамід;

35 3-(2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-
метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N-(2-метоксиетил)-1-метил-1Н-індол-2-карбоксамід;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

40 N-(2-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-6-(1-метил-1Н-піразол-
4-іл)-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;

N-(2-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-(диметилфосфорил)-4-(1-метил-1Н-індол-3-
іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
(3-метил-1Н-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;

45 N-(5-((5-ціано-4-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-
(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід;

N-(2-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5-(3-
метилуреїдо)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід; і

50 N-(2-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-((2-оксоазетидин-1-
іл)метил)-1Н-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід;

або їх фармацевтично прийнятної форми.

[247] У цьому документі пропонуються сполуки Формули I, вибрані з:

Метил-2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-
метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

55 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-
(1Н-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату;

60 Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-
іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(7-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

5 Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5-піваламідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід; і

10 Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;
або їх фармацевтично прийнятної форми.

[248] У цьому документі пропонується сполука Метил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

15 [249] У цьому документі пропонується сполука Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

[250] У цьому документі пропонується сполука Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1Н-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

20 [251] У цьому документі пропонується сполука Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

[252] У цьому документі пропонується сполука Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(7-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

25 [253] У цьому документі пропонується сполука Ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

30 [254] У цьому документі пропонується сполука N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5-піваламідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід або його фармацевтично прийнятна форма.

[255] У цьому документі пропонується сполука Ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або його фармацевтично прийнятна форма.

Активність

[256] У контексті даного документа термін “мутантний EGFR” стосується рецептора епідермального фактора росту, що має одну або більше мутацій у будь-якому з його екзонів і включає, але не обмежується ними, EGFR, що має одну або більше мутацій у домені екзону 20. Інсерційні мутації екзону 20 включають, але не обмежуються ними, ASV і NPG. Мутантний EGFR також включає точкову мутацію воротаря T790M екзону 20. Мутація T790M може зустрічатися в комбінації з однією або більше інших мутацій (включаючи інсерційні, делеційні і точкові мутації) у будь-якому екзоні EGFR. Необмежуючі ілюстративні приклади комбінацій мутацій включають мутацію воротаря T790M разом з мутацією (dele746_A750) (DT) екзону 19 і мутацією воротаря T790M разом з мутацією L858R (LT) в екзоні 21. Термін “мутантний EGFR” також є, що включають усіх мутацій в екзонах, які не знаходяться в екзоні 20. Приклади включають, але не обмежуються ними, мутацію (dele746_A750) (D) екзону 19 і точкову мутацію L858R (L).екзону 21

[257] У контексті даного документа термін “екзон 20 мутантного EGFR” стосується однієї або більше із відомих мутацій екзону 20, таких як ASV, NPG і T790M. У деяких варіантах реалізації винаходу, мутація екзону 20 може являти собою ASV. іншому варіанті реалізації винаходу, мутація екзону 20 може являти собою NPG. У деяких варіантах реалізації винаходу мутація екзону 20 може являти собою T790M. У деяких випадках мутація T790M може бути об'єднана з однією або більше інших мутацій EGFR, таких як D і L, що приводить до мутацій DT і LT.

55 [258] У контексті даного документа термін “мутантний HER2” стосується рецептора 2 епідермального фактора росту людини, що має одну або більше мутацій у будь-якому з його екзонів, що і включає, але не обмежуючись ними, HER2, що має одну або більше мутацій у домені екзону 20 (“екзон 20 мутантного HER2”). Інсерційні мутації екзону 20 включають, але не

обмежуються ними, YVMA. Точкові мутації екзону 20 включають, але не обмежуються ними, G776M.

[259] У деяких варіантах реалізації винаходу, одна або більше сполук, описаних у цьому документі, зв'язуються з EGFR. У деяких варіантах реалізації винаходу, одна або більше сполук, описаних у цьому документі, зв'язуються з EGFR, що мають одну або більше мутацій (наприклад, селективно зв'язується). У деяких варіантах реалізації винаходу, IC_{50} сполуки за даним винаходом для інгібування мутантного EGFR може дорівнювати менше, ніж близько 100 нМ, менше, ніж близько 50 нМ, менше, ніж близько 10 нМ, менше, ніж близько 1 нМ, менше, ніж близько 0,5 нМ, або менше, ніж близько 1 пМ.

[260] У деяких варіантах реалізації винаходу, IC_{50} сполуки за даним винаходом для мутантного EGFR, що має одну або більше мутацій в екзоні 20 може дорівнювати менше, ніж близько 100 нМ, менше, ніж близько 50 нМ, менше, ніж близько 10 нМ, менше, ніж близько 1 нМ, менше, ніж близько 0,5 нМ, або менше, ніж близько 1 пМ. У деяких варіантах реалізації винаходу, значення IC_{50} може дорівнювати менше, ніж близько 1 мкМ, менше, ніж близько 500 нМ, або менше, ніж близько 250 нМ. У деяких варіантах реалізації винаходу, мутантний EGFR має одну або більше із наступних вставок у домені екзону 20: ASV або NPG. В інших варіантах реалізації винаходу, мутантний EGFR має будь-яку або обидві DT та/або LT мутації.

[261] У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки інгібують EGFR або екзон 20 його мутанта, зі значенням IC_{50} принаймні близько 10 разів меншим, принаймні близько 50 разів меншим, принаймні близько 100 разів меншим, або принаймні близько 500 разів меншим, ніж IC_{50} іншої тирозинкінази. У деяких варіантах реалізації винаходу, необмежуючі ілюстративні приклади сполук показують одну або більше інгібіторних активностей, описаних в цьому документі. Наприклад, одна або більше сполук за даним винаходом задіюються з більшою спорідненістю до екзону 20 мутантного EGFR, ніж в порівнянні з EGFR дикого типу.

[262] У деяких варіантах реалізації винаходу, інгібіторна активність сполук, описаних у цьому документі, проти мутантного EGFR може бути більшою, ніж активність інших відомих інгібіторів. Наприклад, описані сполуки можуть інгібувати мутантний EGFR принаймні, також добре, як близько в 2 рази більш сильно, або близько в 10 раз більш сильно, ніж ерлотиніб або gefitinib.

[263] У деяких варіантах реалізації винаходу, одна або більше сполук, описаних у цьому документі зв'язується з HER2. У деяких варіантах реалізації винаходу, одна або більше сполук, описаних у цьому документі, зв'язується з HER2, що мають одну або більше мутацій (наприклад, селективно зв'язується). У деяких варіантах реалізації винаходу, IC_{50} сполуки за даним винаходом для інгібування мутантного HER2 може дорівнювати менше, ніж близько 100 нМ, менше, ніж близько 50 нМ, менше, ніж близько 10 нМ, менше, ніж близько 1 нМ, менше, ніж близько 0,5 нМ або менше, ніж близько 1 пМ.

[264] У деяких варіантах реалізації винаходу IC_{50} сполуки за даним винаходом для мутантного HER2, що має одну або більше мутацій в екзоні 20 може дорівнювати менше, ніж близько 100 нМ, менше, ніж близько 50 нМ, менше, ніж близько 10 нМ, менше, ніж близько 1 нМ, менше, ніж близько 0,5 нМ, або менше, ніж близько 1 пМ. У деяких варіантах реалізації винаходу, значення IC_{50} може дорівнювати менше, ніж близько 1 мкМ, менше, ніж близько 500 нМ, або менше, ніж близько 250 нМ. У деяких варіантах реалізації винаходу, мутантний HER2 має вставку YVMA у домені екзону 20.

[265] У деяких варіантах реалізації винаходу, сполуки, описані в цьому документі, інгібують HER2 або екзон 20 його мутанта, зі значенням IC_{50} принаймні близько 10 разів меншим, принаймні близько 50 разів меншим, принаймні близько 100 разів меншим, або принаймні близько 500 разів меншим, ніж IC_{50} інших тирозинкіназ. У деяких варіантах реалізації винаходу необмежуючий ілюстративні приклади сполук інгібують одну або більше інгібіторних активностей, описаних у цьому документі. Наприклад, одна або більше сполук за даним винаходом, зв'язуються з більшою спорідненістю до екзону 20 мутантного HER2, ніж в порівнянні з EGFR дикого типу. У деяких варіантах реалізації винаходу, інгібіторна активність сполук, описаних у цьому документі, проти мутантного HER2 може бути більшою, ніж активність інших відомих інгібіторів.

[266] У деяких варіантах реалізації винаходу, сполуки також є придатними як стандарти і реагенти для характеристики різних кіназ, включаючи, але не обмежуючись ними, сімейство EGFR кіназ, також як для вивчення ролі таких кіназ у біологічних і патологічних феноменах; для вивчення міжклітинних шляхів сигнальної трансдукції, опосередкованих такими кіназами, для порівняльного оцінювання нових інгібіторів кіназ; і для вивчення на лініях клітин і модельних тваринних різних видів раку.

Фармацевтичні композиції

[267] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції, що містять одну або більше сполук, описаних у цьому документі або або їх фармацевтично прийнятні форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно-мічені похідні) і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, носіїв, включаючи інертні тверді розріджувачі і наповнювачі, розріджувачі, включаючи стерильний водний розчин і різні органічні розчинники, підсилювачі проникності, солюбілізатори і ад'юванти. У деяких варіантах реалізації винаходу описана в цьому документі, фармацевтична композиція включає другий лікарський засіб, такий як додатковий лікарський засіб (наприклад, хіміотерапевтичний засіб).

[268] У контексті даного документа, описані композиції містять описану сполуку разом з фармацевтично прийнятним носієм, яке, у контексті даного документа, включає будь-який і всі розчинники, розріджувачі, або інші несучі середовища, диспергуючі або суспендуючі добавки, поверхнево-активні засоби, ізотонічні засоби, загущуючі або емульсифікуючі засоби, консерванти, тверді зв'язувальні речовини, змащувальні речовини і т.п., що підходять для конкретної бажаної готової лікарської форми. Крім випадків, коли традиційно прийняте допоміжне середовище не сумісне зі сполуками, запропонованими в цьому документі, викликаючи небажаний біологічний ефект або по-другому взаємодіючи яким-небудь способом руйнуючи компонент(и) фармацевтично прийнятної композиції, застосування допоміжної речовини розглядається в межах обсягу даного опису.

1. Препарати

[269] Фармацевтичні композиції можуть спеціально бути приготовлені для введення у твердій формі або рідкій формі, включаючи адаптовані для наступного: перорального введення, наприклад, рідкої лікарської форми для перорального введення (водних або неводних розчинів або суспензій), таблеток (наприклад, розрахованих для буккальної, під'язичної і систематичної абсорбції), капсул, болюсів, порошків, гранул, паст для нанесення на язик і інтрадуоденальні шляхи; парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, в артерію, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне, внутрішньоочеревинне або у вигляді інфузії такий, наприклад, як стерильний розчин або суспензія або препарату уповільненого вивільнення; зовнішнього нанесення, наприклад, у вигляді крему, мазі або пластирів контрольованого вивільнення або спрею для застосування до шкіри; внутрішньовагінального або ректального введення, наприклад, у вигляді вагінального супозиторію, крему, стента або піна; сублінгвального введення; через очі; інгаляційного введення; місцевої доставки за допомогою катетера або стента; інтретекального або назального введення.

[270] Приклади підходящих водних і неводних носіїв, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, включають воду, спирт, багатоатомні спирти (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т. п.), і і їх підходящі суміші, рослинні олії, такі як маслинова олія і органічні естери для упорскування, такі як етилолеат. Необхідна текучість може бути підтримана, наприклад, використанням покриваючих матеріалів, таких як лецитин, підтримкою необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і використанням поверхнево-активних речовин.

[271] Вказані композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, зволожувачі, емульсифікатори, диспергуючі засоби, змащувальні засоби та/або антиоксиданти. Запобігання дії мікроорганізмів на описані в цьому документі сполуки, може бути забезпечене шляхом введення різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, і т. п. Також може бути бажаним включити ізотонічні засоби, такі як цукри, хлорид натрію і т. п. у композиції. Додатково, пролонгована абсорбція фармацевтичної форми, що впорскується, може бути досягнута за допомогою включення засобів, які сповільнюють абсорбцію, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

[272] Способи приготування вказаних препаратів або композицій включають етап приведення в контакт описаної в цьому документі сполуки та/або хіміотерапевтичного засобу з носієм і, необов'язково, одним або більше допоміжних компонентів. Загалом, препарати одержують шляхом рівномірного і ретельного приведення в контакт сполуки, описаної в цьому документі, з рідкими носіями або дрібнодисперсними носіями або обома, і потім, якщо необхідно, надаючи форму продукту.

[273] Препарати таких фармацевтичних композицій добре відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-hill, 2002; Pratt і Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman і Gilman, eds., The Pharmacological Basis of

Therapeutics, Tenth Edition, Mcgraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); усі з яких включені за допомогою посилання в цей опис у повному обсязі. Крім випадків, коли традиційно прийняте допоміжне середовище не сумісне зі сполуками, запропонованими в цьому документі, викликаючи небажаний біологічний ефект або по-іншому взаємодіючи яким-небудь способом руйнуючи компонент(и) фармацевтично прийнятної композиції застосування допоміжної речовини розглядається в межах обсягу даного опису.

[274] У деяких варіантах реалізації винаходу, концентрація однієї або більше сполук, запропонованих в описаних фармацевтичних композиціях, може бути рівна менше, ніж близько 100 %, близько 90 %, близько 80 %, близько 70 %, близько 60 %, близько 50 %, близько 40 %, близько 30 %, близько 20 %, близько 19 %, близько 18 %, близько 17 %, близько 16 %, близько 15 %, близько 14 %, близько 13 %, близько 12 %, близько 11 %, близько 10 %, близько 9 %, близько 8 %, близько 7 %, близько 6 %, близько 5 %, близько 4 %, близько 3 %, близько 2 %, близько 1 %, близько 0,5 %, близько 0,4 %, близько 0,3 %, близько 0,2 %, близько 0,1 %, близько 0,09 %, близько 0,08 %, близько 0,07 %, близько 0,06 %, близько 0,05 %, близько 0,04 %, близько 0,03 %, близько 0,02 %, близько 0,01 %, близько 0,009 %, близько 0,008 %, близько 0,007 %, близько 0,006 %, близько 0,005 %, близько 0,004 %, близько 0,003 %, близько 0,002 %, близько 0,001 %, близько 0,0009 %, близько 0,0008 %, близько 0,0007 %, близько 0,0006 %, близько 0,0005 %, близько 0,0004 %, близько 0,0003 %, близько 0,0002 %, або близько 0,0001 % мас./мас., мас./ об. або об./ об.

[275] У деяких варіантах реалізації винаходу концентрація однієї або більше сполук відповідно до опису в цьому документі може дорівнювати більше, ніж близько 90 %, близько 80 %, близько 70 %, близько 60 %, близько 50 %, близько 40 %, близько 30 %, близько 20 %, близько 19,75 %, близько 19,50 %, близько 19,25 %, близько 19 %, близько 18,75 %, близько 18,50 %, близько 18,25 %, близько 18 %, близько 17,75 %, близько 17,50 %, близько 17,25 %, близько 17 %, близько 16,75 %, близько 16,50 %, близько 16,25 %, близько 16 %, близько 15,75 %, близько 15,50 %, близько 15,25 %, близько 15 %, близько 14,75 %, близько 14,50 %, близько 14,25 %, близько 14 %, близько 13,75 %, близько 13,50 %, близько 13,25 %, близько 13 %, близько 12,75 %, близько 12,50 %, близько 12,25 %, близько 12 %, близько 11,75 %, близько 11,50 %, близько 11,25 %, близько 11 %, близько 10,75 %, близько 10,50 %, близько 10,25 %, близько 10 %, близько 9,75 %, близько 9,50 %, близько 9,25 %, близько 9 %, близько 8,75 %, близько 8,50 %, близько 8,25 %, близько 8 %, близько 7,75 %, близько 7,50 %, близько 7,25 %, близько 7 %, близько 6,75 %, близько 6,50 %, близько 6,25 %, близько 6 %, близько 5,75 %, близько 5,50 %, близько 5,25 %, близько 5 %, близько 4,75 %, близько 4,50 %, близько 4,25 %, близько 4 %, близько 3,75 %, близько 3,50 %, близько 3,25 %, близько 3 %, близько 2,75 %, близько 2,50 %, близько 2,25 %, близько 2 %, близько 1,75 %, близько 1,50 %, близько 1,25 %, близько 1 %, близько 0,5 %, близько 0,4 %, близько 0,3 %, близько 0,2 %, близько 0,1 %, близько 0,09 %, близько 0,08 %, близько 0,07 %, близько 0,06 %, близько 0,05 %, близько 0,04 %, близько 0,03 %, близько 0,02 %, близько 0,01 %, близько 0,009 %, близько 0,008 %, близько 0,007 %, близько 0,006 %, близько 0,005 %, близько 0,004 %, близько 0,003 %, близько 0,002 %, близько 0,001 %, близько 0,0009 %, близько 0,0008 %, близько 0,0007 %, близько 0,0006 %, близько 0,0005 %, близько 0,0004 %, близько 0,0003 %, близько 0,0002 %, або близько 0,0001 % мас./мас., мас./ об. або об./об. У деяких варіантах реалізації винаходу, концентрація однієї або більше сполук відповідно до опису в цьому документі може знаходитися в межах від близько 0,0001 % до близько 50 %, від близько 0,001 % до близько 40 %, від близько 0,01 % до близько 30 %, від близько 0,02 % до близько 29 %, від близько 0,03 % до близько 28 %, від близько 0,04 % до близько 27 %, від близько 0,05 % до близько 26 %, від близько 0,06 % до близько 25 %, від близько 0,07 % до близько 24 %, від близько 0,08 % до близько 23 %, від близько 0,09 % до близько 22 %, від близько 0,1 % до близько 21 %, від близько 0,2 % до близько 20 %, від близько 0,3 % до близько 19 %, від близько 0,4 % до близько 18 %, від близько 0,5 % до близько 17 %, від близько 0,6 % до близько 16 %, від близько 0,7 % до близько 15 %, від близько 0,8 % до близько 14 %, від близько 0,9 % до близько 12 %, від близько 1 % до близько 10 % мас./мас., мас./ об., або об./ об., об./об. У деяких варіантах реалізації винаходу, концентрація однієї або більше сполук відповідно до опису в цьому документі може знаходитися в межах від близько 0,001 % до близько 10 %, від близько 0,01 % до близько 5 %, від близько 0,02 % до близько 4,5 %, від близько 0,03 % до близько 4 %, від близько 0,04 % до близько 3,5 %, від близько 0,05 % до близько 3 %, від близько 0,06 % до близько 2,5 %, від близько 0,07 % до близько 2 %, від близько 0,08 % до близько 1,5 %, від

близько 0,09 % до близько 1 %, від близько 0,1 % до близько 0,9 % мас./мас., маса/об'єм або об'єм/об'єм.

[276] У деяких варіантах реалізації винаходу кількість однієї або більше сполук відповідно до опису в цьому документі може дорівнювати або менше, ніж близько 10 г, близько 9,5 г, близько 9,0 г, близько 8,5 г, близько 8,0 г, близько 7,5 г, близько 7,0 г, близько 6,5 г, близько 6,0 г, близько 5,5 г, близько 5,0 г, близько 4,5 г, близько 4,0 г, близько 3,5 г, близько 3,0 г, близько 2,5 г, близько 2,0 г, близько 1,5 г, близько 1,0 г, близько 0,95 г, близько 0,9 г, близько 0,85 г, близько 0,8 г, близько 0,75 г, близько 0,7 г, близько 0,65 г, близько 0,6 г, близько 0,55 г, близько 0,5 г, близько 0,45 г, близько 0,4 г, близько 0,35 г, близько 0,3 г, близько 0,25 г, близько 0,2 г, близько 0,15 г, близько 0,1 г, близько 0,09 г, близько 0,08 г, близько 0,07 г, близько 0,06 г, близько 0,05 г, близько 0,04 г, близько 0,03 г, близько 0,02 г, близько 0,01 г, близько 0,009 г, близько 0,008 г, близько 0,007 г, близько 0,006 г, близько 0,005 г, близько 0,004 г, близько 0,003 г, близько 0,002 г, близько 0,001 г, близько 0,0009 г, близько 0,0008 г, близько 0,0007 г, близько 0,0006 г, близько 0,0005 г, близько 0,0004 г, близько 0,0003 г, близько 0,0002 г або близько 0,0001 г. У деяких варіантах реалізації винаходу кількість однієї або більше сполук відповідно до опису в цьому документі може дорівнювати більше, ніж близько 0,0001 г, близько 0,0002 г, близько 0,0003 г, близько 0,0004 г, близько 0,0005 г, близько 0,0006 г, близько 0,0007 г, близько 0,0008 г, близько 0,0009 г, близько 0,001 г, близько 0,0015 г, близько 0,002 г, близько 0,0025 г, близько 0,003 г, близько 0,0035 г, близько 0,004 г, близько 0,0045 г, близько 0,005 г, близько 0,0055 г, близько 0,006 г, близько 0,0065 г, близько 0,007 г, близько 0,0075 г, близько 0,008 г, близько 0,0085 г, близько 0,009 г, близько 0,0095 г, близько 0,01 г, близько 0,015 г, близько 0,02 г, близько 0,025 г, близько 0,03 г, близько 0,035 г, близько 0,04 г, близько 0,045 г, близько 0,05 г, близько 0,055 г, близько 0,06 г, близько 0,065 г, близько 0,07 г, близько 0,075 г, близько 0,08 г, близько 0,085 г, близько 0,09 г, близько 0,095 г, близько 0,1 г, близько 0,15 г, близько 0,2 г, близько 0,25 г, близько 0,3 г, близько 0,35 г, близько 0,4 г, близько 0,45 г, близько 0,5 г, близько 0,55 г, близько 0,6 г, близько 0,65 г, близько 0,7 г, близько 0,75 г, близько 0,8 г, близько 0,85 г, близько 0,9 г, близько 0,95 г, близько 1 г, близько 1,5 г, близько 2 г, близько 2,5, близько 3 г, близько 3,5, близько 4 г, близько 4,5 г, близько 5 г, близько 5,5 г, близько 6 г, близько 6,5 г, близько 7 г, близько 7,5 г, близько 8 г, близько 8,5 г, близько 9 г, близько 9,5 г або близько 10 г.

[277] У деяких варіантах реалізації винаходу кількість однієї або більше сполук відповідно до опису в цьому документі може знаходитися в межах близько 0,0001-близько 10 г, близько 0,0005-близько 9 г, близько 0,001-близько 0,5 г, близько 0,001-близько 2 г, близько 0,001-близько 8 г, близько 0,005-близько 2 г, близько 0,005-близько 7 г, близько 0,01-близько 6 г, близько 0,05-близько 5 г, близько 0,1-близько 4 г, близько 0,5-близько 4 г або близько 1-близько 3 г.

1А. Препарати для перорального введення

[278] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для перорального введення, що містять описану в цьому документі сполуку і фармацевтичну допоміжну речовину, придатну для перорального введення. У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для перорального введення, що містять: (i) ефективну кількість описаної сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других засобів; і (iii) одну або більше фармацевтичних допоміжних речовин придатних для перорального введення. У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього засобу.

[279] У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтична композиція може являти собою рідку фармацевтичну композицію, придатну для перорального засвоєння. Фармацевтичні композиції, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих готових лікарських форм, таких як капсули, крохмальні капсули, або таблетки або рідини або спрей-аерозолів, кожний з яких містить попередньо визначену кількість активної-діючої речовини у вигляді порошку або в гранулах, розчині або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії "масло у воді", або рідкої емульсії "вода в маслі". Такі готові лікарські форми можуть бути приготовлені будь-яким з фармацевтичних способів, але всі способи включають етап приведення активної-діючої речовини у зв'язок з носієм, який являє собою один або більше компонентів. Загалом, фармацевтичні композиції приготовлені рівномірним і ретельним змішуванням активної-діючої речовини з рідкими носіями або дрібнодисперсних твердих носіїв або обома і потім, якщо необхідно, надання продукту бажаної форми. Наприклад, таблетка може бути приготовлена стискуванням або пресуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними компонентами. Стиснуті таблетки можуть бути отримані стисненням активної-діючої речовини в сипучій формі, такій як порошок або гранули в підходящій машині,

необов'язково змішаного з однією або більше допоміжних речовин, таких як, але не обмежуючись ними, зв'язувальні речовини, змащувальна речовина, інертний розріджувач та/або поверхнево-активна або диспергуюча речовина. Формовані таблетки можуть бути зроблені за допомогою пресування суміші порошкоподібної речовини, зволоженої інертним

5 рідким розріджувачем, у підходящій машині.

[280] Таблетки можуть бути непокритими або покритими відомими способами для затримки розпаду і абсорбції в шлунково-кишковому тракті і у такий спосіб забезпечена пролонгована дія протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний сповільнюваний матеріал, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Препарати

10 для перорального застосування також можуть знаходитися у вигляді твердих желатинових капсул причому активно-діюча речовина може бути змішана з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, причому активно-діюча речовина може бути змішана водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

15 [281] Цей опис додатково охоплює безводні фармацевтичні композиції і готові лікарські форми, що містять активно-діючу речовину, оскільки вода може полегшувати руйнування деяких сполук. Наприклад, воду можуть додати (наприклад, близько 5 %) у фармацевтичній галузі як засіб для стимуляції довгострокового зберігання з метою визначення характеристик, таких як строк придатності або стійкість препаратів у часі. Безводні

20 фармацевтичні композиції і готові лікарські форми можуть бути отримані, використовуючи безводні або з низьким вмістом води компоненти і з низьким вмістом води або з низькою вологістю. Наприклад, фармацевтичні композиції і готові лікарські форми, які містять лактозу, можуть бути зроблені безводними у випадку, якщо очікується істотний контакт із вологою та/або вологістю в процесі виробництва, упакування, та/або зберігання. Безводна фармацевтична композиція може бути приготовлена і зберігатися так, щоб зберігалася її безводна природа. Відповідно, безводні фармацевтичні композиції можуть бути упаковані, використовуючи матеріали, відомі для запобігання впливу води, так щоб вони могли бути включені в підходящі

рецептурні набори. Приклади підходящих пакувальних матеріалів включають, але не обмежуються ними, герметично закриті фольги, пластик або т.п., однодозові контейнери, 30 блістерні упакування, і контурні упакування.

[282] Активно-діюча речовина може бути змішана у вигляді однорідної суміші з фармацевтичним носієм, згідно традиційно прийнятим фармацевтичними методами приготування сумішей. Носій може знаходитися в різноманітних формах, залежно від форми препарату, бажаної для введення. При приготуванні фармацевтичних композицій для лікарської

35 форми для перорального застосування, будь-яка із звичайно використовуваних фармацевтичних середовищ може бути використана як носій, така як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, смакові агенти, консерванти, барвники і т.п. у випадку рідких препаратів для перорального застосування (таких як суспензії, розчини і еліксири) або аерозолі; або носії, такі як крохмаль, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, змащувальні агенти, зв'язувальні речовини, і розпушувачі можуть бути використані у випадку твердих

40 препаратів для перорального застосування. У деяких варіантах реалізації винаходу не використовують лактозу. У деяких варіантах реалізації винаходу сполуки можуть бути домішані до лактози, сахарози, крохмального порошку, естерів алканових кислот і целюлози, алкілових естерів целюлози, тальку, стеаринової кислоти, стеарату магнію, оксиду магнію, натрієвих і

45 кальцієвих солей фосфорної і сірчаної кислот, желатину, акацієвої камеді, альгілату натрію, полівінілпіролідону та/або полівінілового спирту для наступного приготування. Наприклад, підходящі носії включають порошки, капсули і таблетки із твердою лікарською формою для перорального застосування. У деяких варіантах реалізації винаходу, таблетки можуть бути покриті стандартним водним або безводним способом.

50 [283] Зв'язувальні речовини, придатні для використання у фармацевтичних композиціях і готових лікарських формах, включають, але не обмежуються ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні смоли, такі як акація, альгілат натрію, альгінова кислота, інші альгілати, порошкоподібний трагакант, гуарову камедь, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетат целюлози, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметил целюлозу), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу і їх суміші.

[284] Приклади наповнювачів підходящих для використання у фармацевтичних композиціях і готових лікарських формах, описаних у цьому документі, включають, але не 60 обмежуються ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок),

мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремінну кислоту, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, і їх суміші.

[285] Розпушувачі можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, запропонованих у цьому документі, для одержання таблеток, які розпадаються під дією водного середовища. Занадто багато розпушувача може привести до одержання таблеток, які розпадаються в пляшці. Занадто мало може бути недостатньо для того, щоб відбувся розпад і може в такий спосіб змінити швидкість і продовжити вивільнення активної-діючої речовини (речовин) з готової лікарської форми. Тому для одержання готових лікарських форм сполук, описаних у цьому документі, може бути використана достатня кількість розпушувача, яка не являє собою занадто малу, ні занадто велику для того, щоб привести до руйнівних змін у вивільненні активної-діючої речовини (речовин) Кількість розпушувача може змінюватися на основі на типу препарату і способу введення, може бути очевидним для фахівців у цій галузі техніки. У фармацевтичній композиції може бути використана масова частка розпушувача від близько 0,5 до близько 15, або від близько 1 до близько 5. Розпушувачі, які можуть бути використані для одержання фармацевтичних композицій і готових лікарських форм включають, але не обмежуються ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, палакрилін калію, натрію гліколят крохмалю, картопляний або маніоковий крохмаль, інші крохмалі, прежелатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, смоли або їх суміші.

[286] Змащувальні речовини, які можуть бути використані для утворення фармацевтичних композицій і готових лікарських формах включають, але не обмежуються ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідрогенізовану рослинну олію (наприклад, арахісова олія, бавовняна олія, соняшнікова олія, сезамова олія, маслинова олія, кукурудзяна олія і соєва олія), стеарат цинку, етилолеат, етиллаурат, агар або їх суміші. Додаткові змащувальні речовини включають, наприклад, силоїдний силікагель, коагулований аерозоль синтетичного силікагелю або їх суміші. Змащувальна речовина може необов'язково бути додана в кількості меншій, ніж, рівній масової долі близько 1 від маси фармацевтичної композиції.

[287] Коли водні суспензії та/або еліксири бажають використовувати для перорального введення активно-діюча речовина, у такий спосіб може бути змішана з різними підсолоджувачами або ароматизаторами добавками, фарбуючими речовинами або барвниками й, наприклад, емульсифікуючими та/або суспендуючими засобами, разом з такими розріджувачами як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їх різні комбінації.

[288] Поверхнево-активні речовини, які можуть бути використані для одержання фармацевтичних композицій і готових лікарських форм включають, але не обмежуються ними, гідрофільні поверхнево-активні речовини, ліпофільні поверхнево-активні речовини і їх суміші. Це означає, що може використовуватися суміш гідрофільних поверхнево-активних речовин, суміш ліпофільних поверхнево-активних речовин або використовуватися суміш принаймні однієї гідрофільної поверхнево-активної речовини і принаймні однієї ліпофільної поверхнево-активної речовини .

[289] Підходяща гідрофільна поверхнево-активна речовина може в загальному мати значення ГЛБ, що дорівнює принаймні близько 10, тоді як підходящі ліпофільні поверхнево-активні речовини в загальному можуть мати значення ГЛБ, що дорівнює або менше, ніж близько 10. Емпіричний параметр, використаний для характеристики відносної гідрофільності і гідрофобності неіонних амфіфільних сполук являє собою гідрофільно-ліпофільний баланс (значення "ГЛБ"). Поверхнево-активні речовини з більш низькими значеннями ГЛБ є більш ліпофільними або гідрофобними і мають більш високу розчинність у маслах, тоді як поверхнево-активні речовини з більш високими значеннями ГЛБ є гідрофільними і мають більш високу розчинність у водних розчинах. У загальному вважається, що гідрофільні поверхнево-активні речовини являють собою сполуки, що мають значення ГЛБ більше, ніж близько 10, також як аніонні, катіонні, або цвіттер-іонні сполуки, для яких шкала ГЛБ у загальному не застосовна. Аналогічно, ліпофільні (тобто гідрофобні) поверхнево-активні речовини являють собою сполуки, що мають значення ГЛБ, що дорівнює або менше, ніж близько 10. Проте, значення ГЛБ поверхнево-активні речовини є грубим критерієм, яким керуються в загальному для приготування препаратів промислових, фармацевтичних і косметичних емульсій.

[290] Гідрофільні поверхнево-активні речовини можуть бути як іонними, так и неіонними. Підходящі іонні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються ними, алкіламонієві солі; солі фусидової кислоти; похідні жирних кислот і амінокислот, олігопептидів і поліпептидів; гліцеридні похідні амінокислот, олігопептидів і поліпептидів; лецитини і

гідрогенізовані лецитини; лізолецитини і гідрогенізовані лізолецитини; фосфоліпіди і їх похідні; лізофосфоліпіди і їх похідні; солі естерів карнітину і жирних кислот; солі алкілсульфатів; солі жирних кислоти; докузат натрію; ацилактилати; моно- і діацетиловані винно кислоти естери моно- і дигліцеридів; сукциніловані моно- і дигліцериди; естери лимонної кислоти і моно- і дигліцеридів; і їх суміші.

[291] У межах вищезгаданої групи, іонні поверхнево-активні речовини включають, наприклад: лецитини, лізолецитин, фосфоліпіди, лізофосфоліпіди і їх похідні; солі естеру картітину і жирних кислот; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; докузат натрію; ацилактилати; моно- і діацетиловані естери винної кислоти і моно- і дигліцеридів; сукциніловані моно- і дигліцериди; естери лимонної кислоти і моно- і дигліцеридів; і їх суміші.

[292] Іонні поверхнево-активні речовини можуть знаходитися в іонізованих формах лецитину, лізолецитину, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерину, фосфатидної кислоти, фосфатидилсерину, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламінін, лізофосфатидилгліцерину, лізофосфатидинову кислоту, лізофосфатидилсерину, ПЕГ-фосфатидилетаноламінін, PVP-фосфатидилетаноламінін, естерів молочної кислоти і жирних кислот, стеарил-2-лактилату, стероїллактилату, сукцинілованих моногліцеридів, моно/діацетилованих естерів винної кислоти і моно/дигліцеридів, естерів лимонної кислоти і моно/дигліцеридів, холісаркозин, капроату, каприлату, капрату, лаурату, міристату, пальмітату, олеату, рицинолеату, лінолеату, ліноленату, стеарату, лаурилсульфату, терацелл сульфату, докузату, лаурилкарнітинів, пальмітилкарнітину, міристилкарнітинів і солей і їх сумішей.

[293] Гідрофільні неіонні поверхнево-активні речовини можуть включати, але не обмежуються ними, алкілглюкозиди; алкілмальтозиди; алкілтіоглюкозиди; лаурилмакрогліцеридів; поліоксіалкілен алкілові етери, такі як поліетиленгліколь алкілові етери; поліоксіалкіленалкілфеноли, такі як поліетиленгліколь алкілфеноли; естери поліоксіалкіленалкілфенолів і жирних кислот, такі як моноестери поліетиленгліколю і жирних кислот і діестери поліетиленгліколю і жирних кислот; естери поліетиленглікольгліцерину і жирних кислот; естери полігліцерину і жирних кислот; естери поліоксіалкіленсорбітану і жирних кислот, такі як естери поліетиленглікольсорбітану і жирних кислот; гідрофільні продукти трансестерифікації багатоатомного спирту із принаймні одним членом гліцеридів, рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій, жирних кислот, і стеринів; поліоксіетиленстероїдні спирти, їх похідні і аналоги; поліоксіетиленовані вітаміни і їх похідні; поліоксіетилен-поліоксипропілен блок-співполімери; і їх суміші; естери поліетиленглікольсорбітану і жирних кислот і гідрофільні продукти трансестерифікації багатоатомного спирту із принаймні одним членом тригліцеридів, рослинних олій і гідрогенізованих рослинних олій. Багатоатомний спирт може являти собою гліцерин, етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пропіленгліколь, пентаеритрит або сахарид.

[294] Інші гідрофільні неіонні поверхнево-активні речовини включають без обмеження, ПЕГ-10 лаурат, ПЕГ-12 лаурат, ПЕГ-20 лаурат, ПЕГ-32 лаурат, ПЕГ-32 дилаурат, ПЕГ-12 олеат, ПЕГ-15 олеат, ПЕГ-20 олеат, ПЕГ-20 діолеат, ПЕГ-32 олеат, ПЕГ-200 олеат, ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-15 стеарат, ПЕГ-32 дистеарат, ПЕГ-40 стеарат, ПЕГ-100 стеарат, ПЕГ-20 дилаурат, ПЕГ-25гліцерилтриолеат, ПЕГ-32 діолеат, ПЕГ-20гліцериллаурат, ПЕГ-30гліцериллаурат, ПЕГ-20гліцериллаурат, ПЕГ-20гліцерилолеат, ПЕГ-30гліцерилолеат, ПЕГ-30гліцериллаурат, ПЕГ-40гліцериллаурат, ПЕГ-40 пальмоядрова олія, ПЕГ-50 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-40 рицинова олія, ПЕГ-35 рицинова олія, ПЕГ-60 рицинова олія, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-60 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-60 кукурудзяна олія, ПЕГ-6 капрат/каприлатні тригліцериди, ПЕГ-8 капрат/каприлатні тригліцериди, полігліцерил-10 лаурат, ПЕГ-30 холестерин, ПЕГ-25 фітостерин, ПЕГ-30 соєвий стерин, ПЕГ-20 триолеат, ПЕГ-40 сорбітанолеат, ПЕГ-80 сорбітанлаурат, полісорбат 20, полісорбат 80, ПОЕ-9 лауриловий естер, ПОЕ-23 лауриловий естер, ПОЕ-10 олеїловий естер, ПОЕ-20 олеїловий естер, ПОЕ-20 стеариловий естер, токоферил ПЕГ-100 сукцинат, ПЕГ-24 холестерин, полігліцерил-10олеат, Твін 40, Твін 60, сахарозамоноостеарат, сахарозамонолаурат, сахарозамонопальмітат, серію ПЕГ 10-100 нонілфенолів, серії ПЕГ 15-100 октилфенолів і полоксамерів.

[295] Підходящі ліпофільні поверхнево-активні речовини включають, наприклад тільки: жирні спирти; естери гліцерину і жирних кислот; естери ацетилованого гліцерину і жирних кислот; естери нижчих спиртів і жирних кислот; естери пропіленгліколю і жирних кислот; естери сорбітану і жирних кислот; естери поліетиленглікольсорбітану і жирних кислот; похідні стеринів і стерину; поліоксіетиленовані стерини і похідні стеринів; поліетиленгліколь алкілові етери; естери цукрів; етери цукрів; похідні молочної кислоти і моно- і дигліцеридів; гідрофобні продукти трансестерифікації багатоатомного спирту із принаймні одним зі членів гліцеридів, рослинних

олій, гідрогенізованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; жиророзчинні вітаміни/похідні вітамінів; і їх суміші. У межах даної групи, необмежувальні приклади ліпофільних поверхнево-активних речовин включають естери гліцерину і жирних кислот, естери пропіленгліколю і жирних кислот, і їх суміші, або являють собою гідрофобні продукти багатоатомного спирту с принаймні

5 одним із членів рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій, і тригліцеридів.

[296] В одному варіанті реалізації винаходу, фармацевтична композиція може включати солюбілізатор для забезпечення гарної солюбілізації і розчинення сполуки, запропонованої в цьому документі, та/або мінімізувати випадання сполуки в осад. Це може бути особливо важливо для фармацевтичних композицій для неперорального застосування,

10 наприклад, фармацевтичних композицій для ін'єкції. Солюбілізатор також може бути доданий для підвищення розчинності гідрофільних ліків та/або інших компонентів, таких як поверхнево-активні речовини або фармацевтичну композицію у вигляді стійкого або гомогенного розчину або дисперсії.

[297] Приклади підходящих солюбілізаторів включають, але не обмежуються ними, наступні: спирти і багатоатомні спирти, такі як етанол, ізопропанол, бутанол, бензиловий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутандіолі і їх ізомери, гліцерин, пентаеритрит, сорбіт, маніт, транскутол, диметилізосорбід, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза і інші похідні целюлози, циклодекстрини і похідні циклодекстринів; етери поліетиленгліколів, що мають середню молекулярну масу від приблизно

20 200 до близько 6000, такі як ПЕГ або метокси ПЕГ етер тетрагідрофурфурілового спирту (глікофурол); аміді і інші азот-вмісні сполуки, такі як 2-піролідони, 2-піперидони, ϵ -капролактамі, N-алкілпіролідон, N-гідроксіалкілпіролідон, N-алкілпіперидон, N-алкілкапролактамі, диметилацетамід і полівінілпіролідон; естери, такі як етилпропіонат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, етилбутират, триацетин, моноацетат пропіленгліколю, діацетат пропіленгліколю, ϵ -капролактон і їх ізомери, δ -валеролактон і його ізомери, β -бутиролактон і його ізомери; і інші солюбілізатори, відомі в цій галузі техніки, такі як диметилацетамід, диметил ізосорбід, N-метилпіролідони, монооктаоїн, діетиленгліколь моноетиловий етер, і вода.

[298] Суміші солюбілізаторів також можуть використовуватися. Приклади включають, але не обмежуються ними, триацетин, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, диметилацетамід, N-метилпіролідон, N-гідроксіетилпіролідон, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропіл циклодекстрини, етанол, поліетиленгліколь 200-100, глікофурол, транскутол, пропіленгліколь, і диметилізосорбід. У деяких варіантах реалізації винаходу, солюбілізатори включають сорбіт, гліцерин, триацетин, етиловий спирт, ПЕГ-400,

35 глікофурол і пропіленгліколь.

[299] Кількість солюбілізатора, який може бути введений у композицію може змінюватися. Кількість будь-якого взятого солюбілізатора може бути обмежена біодоступною кількістю, яка може бути легко визначена фахівцями у цій галузі техніки. У деяких обставинах включення кількостей солюбілізатор з надлишком більшим, ніж біодоступні кількості, може мати переваги, наприклад для досягнення найбільшої концентрації ліків, з видаленням надлишку солюбілізатора до надання фармацевтичної композиції пацієнту, використовуючи традиційно прийняті способи, такі як дистиляція або випарювання. Тому, при наявності, солюбілізатор може міститися в співвідношенні за масою близько 10 %, близько 25 %, близько 50 %, близько 100 %, або до близько 200 % за масою, заснованій на змішаній масі ліків і інших допоміжних речовин.

45 При необхідності, дуже малі кількості солюбілізатор також можуть бути використані, такі як близько 5 %, 2 %, 1 % або навіть менше. Типово, солюбілізатор може бути присутній у кількості від близько 1 % до близько 100 %, більш типово від близько 5 % до близько 25 % за масою.

[300] Фармацевтична композиція може додатково включати одну або більше фармацевтично прийнятних добавок і допоміжних речовини. Такі добавки і допоміжні речовини включають, без обмеження, агенти для зменшення в'язкості, протиспіновальні агенти, буферні агенти, полімери, антиоксиданти, консерванти, хелатуючі агенти, модулятори в'язкості, регулятори тоничності, ароматизатори, барвники, масла, реодоранти, закаламутнювачі, суспендуєчі агенти, зв'язувальні речовини, наповнювачі, пластифікатори, змашувальні речовини і їх суміші.

55 [301] Приклади консервантів можуть включати антиоксиданти, хелатуючі агенти, протимікробні консерванти, протигрибкові консерванти, спиртових консерванти, кислотні консерванти і інші консерванти. Ілюстративні приклади антиоксидантів включають, але не обмежуються ними, альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, монотіогліцерин, піросульфід калію, пропіонову кислоту, пропілгаллат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, піросульфід натрію і сульфід натрію.

60

Ілюстративні приклади хелатуючих агентів включають етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA), лимонної кислоти моногідрат, динатрію едетат, дикалію едетат, едетову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, фосфорну кислоту, едетат натрію, винну кислоту і тринатрію едетат. Ілюстративні приклади протимікробних консервантів включають, але не обмежуються ними, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, бензиловий спирт, бронопол, цетримід, цетилпіридиній хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, етиловий спирт, гліцерин, гексетидин, імідосечовина, фенол, феноксіетанол, фенілетиловий спирт, нітрат фенілртуті, пропіленгліколь і тимеросал. Ілюстративні приклади протигрибкових консервантів включають, але не обмежуються ними, бутилпарабен, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бензойну кислоту, гідроксибензойну кислоту, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію і сорбінову кислоту. Ілюстративні приклади спиртових консервантів включають, але не обмежуються ними, етанолом, поліетиленгліколем, фенолом, фенольними сполуками, бісфенол, хлорбутанол, гідроксибензоат і фенілетиловий спирт. Ілюстративні приклади кислотних консервантів включають, але не обмежуються ними, вітамін А, вітамін С, вітамін Е, бета-каротин, лимонну кислоту, оцтову кислоту, дегідрооцтову кислоту, аскорбінову кислоту, сорбінову кислоту і фітинову кислоту. Інші консерванти включають, але не обмежуються ними, токоферол, токоферол ацетат, детероксим мезилат, цетримід, бутилований гідроксіанізол (BHA), бутилований гідрокситолуол (BHT), етилендіамін, лаурилсульфат натрію (SLS), лауретсульфат натрію (SLES), бісульфіт натрію, піросульфат натрію, сульфат калію, піросульфат калію, Глідант плюс, Феноніп, метилпарабен, Гермаль 115, Гермалін II, Неолон, Катон, і Еуксил. У деяких варіантах реалізації винаходу і в деяких варіантах реалізації винаходу консервант може являти собою антиоксидант. В інших варіантах реалізації винаходу, консервант може являти собою хелатуючий агент.

[302] Ілюстративні приклади масел включають, але не обмежуються ними, мигдальне, кісточок абрикоса, авокадове, бабасу, бергамотове, бруньок чорної смородини, бурячника, ялівцеве, ромашкове, канולי, кмінне, карнаубський віск, рицинову, коричну, какао, кокосову, печінки тріски, кавову, кукурудзяну, бавовняну, ему, евкаліптову, енотери, рибачий жир, лляну, гераніву, гарбузову, виноградних кісточок, лісового горіха, іссопову, ізопропілміристант, жожоба, олію лумбанга, олію лавандину, лавандову, лимонну, ліцею кубеба, олію макадамії, олію проскурника, насіння манго, насіння пінника лугового, норкове, мускатного горіха, маслинову, апельсинову, олію хлопостету, пальмову, ядер кокосового горіха, кісточок персика, арахісову, насіння маку, насіння гарбуза, рапсову, олію з рисових висівок, розмаринову, сафлорову, сандалового дерева, олію камелії сасанква, олію чабру, обліпихову, сезамову, олію ши, силіконове, соєвих бобів, соняшникове, чайного дерева, олію розторопши, камелієву, ветиверову, волоського горіха і олію паростків пшениці. Ілюстративні приклади маслі включають, але не обмежуються ними, бутилстеарат, тригліцерид каприлової кислоти, тригліцерид капринової кислоти, циклометикон, діетилсебацінат, диметикон 360, ізопропіл міристант, мінеральне масло, октилдодеканол, олеїловий спирт, силіконове масло і їх комбінації.

[303] Препарати масляних/водних емульсій можуть включати емульгатор або складатися із суміші принаймні одного емульгатора і жиру або масла або обох жиру і масла. У деяких варіантах реалізації винаходу, гідрофільний емульгатор може бути включений разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. В одному варіанті реалізації винаходу, обидва масло і жир можуть бути використані. Разом, емульгатор(и) з або без стабілізатором(и) створюють емульгований неіонний віск і віск разом з маслом і жиром утворює емульговану основу мазі. Дана основа мазі утворює маслянисту фазу препарату крему. Емульгатори і стабілізатори емульсії, придатні для застосування, в описаних препаратах, включають Твін 60, Спан 80, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лаурилсульфат натрію, гліцерилдистеарат індивідуально або з воском або іншими добре відомими в цій галузі техніки матеріалами in U деяких випадках розчинність діючої речовини в маслі(ах), імовірно використаного в препаратах фармацевтичних емульсій, може бути низькою. Нерозгалужені або розгалужені ланцюги, моно- або двофазні алкіл-вмісні естери можуть надати розчинність, такі як ді-ізоадипинати, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діестер кокосових жирних кислот, ізопропілміристант, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або може бути використана суміш естерів з розгалуженим ланцюгом. Останні можуть бути використані індивідуально або в комбінації, залежно від необхідних властивостей. Альтернативно можуть бути використані ліпіди з високою точкою плавлення, такі як білий м'який парафін та/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

[304] На додаток, кислота або основа можуть бути введені у фармацевтичну композицію для полегшення обробки, підвищення стабільності або з інших причин. Приклади фармацевтично прийнятних основ включають амінокислоти, естери амінокислот, гідроксид

амонію, гідроксид калію, гідроксид натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид алюмінію, карбонат кальцію, гідроксид магнію, силікат магнію алюмінію, синтетичний силікат алюмінію, синтетичний гідрокальцит, гідроксид магнію алюмінію, діізопропілетиламін, етаноламін, етилендіамін, триетаноламін, триетиламін, триізопропаноламін, триметиламін, трис(гідроксиметил)амінометан (TRIS) і т. п. Підходящі основи являють собою також солі фармацевтично прийнятних кислот, таких як оцтова кислота, акрилова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, алкансульфонова кислота, амінокислоти, аскорбінова кислота, бензойна кислота, борна кислота, масляна кислота, вугільна кислота, лимонна кислота, жирні кислоти, мурашина кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, гідрохіносульфонова кислота, ізоаскорбінова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, щавлева кислота, п-бромфенілсульфонова кислота, пропіонова кислота, п-толуолсульфонокислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, янтарна кислота, дигаллова кислота, винна кислота, тіогліколева кислота, толуолсульфонова кислота, сечова кислота і т. п. Також можуть бути використані солі поліпротонних кислот, такі як фосфат натрію, гідрофосфат натрію, і дигідрофосфату натрію. Якщо основа являє собою сіль, катіон може являти собою будь-який зручний і фармацевтично прийнятний катіон, такий як амонієвий, лужних металів, лужноземельних металів і т. п. Приклади можуть включати, але не обмежуватися ними, натрій, калій, літій, магній, кальцій і амоній.

[305] Підходящі кислоти являють собою фармацевтично прийнятні органічні або неорганічні кислоти. Приклади підходящих неорганічних кислот включають соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, борну кислоту, фосфорну кислоту, і т. п. Приклади підходящих органічних кислот включають оцтову кислоту, акрилову кислоту, адипінову кислоту, альгінову кислоту, алкансульфонові кислоти, амінокислоти, аскорбінову кислоту, бензойну кислоту, борну кислоту, масляну кислоту, вугільну кислоту, лимонну кислоту, жирні кислоти, мурашину кислоту, фумарову кислоту, глюконову кислоту, гідрохіносульфонову кислоту, ізоаскорбінову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, метансульфонокислоту, щавлеву кислоту, п-бромфенілсульфонову кислоту, пропіонову кислоту, п-толуолсульфонокислоту, саліцилову кислоту, стеаринову кислоту, янтарну кислоту, дигаллову кислоту, винну кислоту, тіогліколеву кислоту, толуолсульфонокислоту, сечову кислоту і т. п.

1В. Препарати для парентерального введення

[306] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для парентерального введення, що містять сполуку відповідно до опису даного документа, і одну або більше фармацевтичних допоміжних речовин придатних для парентерального введення. У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для парентерального введення, що містять: (i) ефективну кількість, описаної сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других лікарських засобів; і (iii) одного або більше фармацевтичних допоміжних засобів придатних для парентерального введення. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього лікарського засобу.

[307] Форми, у яких описані фармацевтичні композиції можуть бути інкорпоровані для введення шляхом ін'єкції, включають водні або масляні суспензії або емульсії із сезамовою олією, кукурудзяною олією, бавовняною олією, або арахісовою олією, також як еліксири, маніт, декстрозу або стерильний водний розчин і аналогічні фармацевтичні несучі середовища. Водні розчини у фізіологічному розчині також традиційно використовують для ін'єкцій. Етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь, бензиловий спирт, і т.п. (і їх підходящі суміші), похідні циклодекстрину, хлорид натрію, трагакантова камедь, буфери і рослинні олії також можуть використовуватися.

[308] Водні розчини у фізіологічному розчині також традиційно використовують для ін'єкцій. Етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь, і т. д. (і їх підходящі суміші), похідні циклодекстрину, і рослинні олії також можуть використовуватися. Підходяща текучість може підтримуватися, наприклад, застосуванням покриттів, таких як лецитин, для підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і шляхом використання поверхнево-активних речовин. Запобігання дії мікроорганізмів може бути здійснене за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу, і т. п.

[309] У деяких варіантах реалізації винаходу, активно-діюча речовина також може бути введена шляхом ін'єкції як у вигляді композиції з підходящими носіями, включаючи фізіологічний розчин, декстрозу або воду або із циклодекстрином (наприклад, Каптізол),

солюбілізацію спільним розчинником (наприклад, пропіленгліколь) або міцелярну солюбілізацію (наприклад, Твін 80).

[310] Стерильні розчини для ін'єкцій одержують введенням сполуки відповідно до опису в цьому документі в необхідній кількості в підходящий розчинник з іншими різноманітними компонентами перерахованими вище як підходящі, з наступною стерилізацією фільтруванням. Загалом, дисперсії одержують введенням стерилізованих активних-діючих речовин у стерильне несуче середовище, яке містить основне диспергуюче середовище і інші підходящі компоненти з тих, які були перераховані вище. У випадку стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій, деякі способи одержання являють собою вакуумне сушіння і ліофільне сушіння, які дають порошок активного компонента плюс будь-якого додаткового компонента з його заздалегідь стерилізованого фільтруванням розчину.

[311] Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний розчин для ін'єкцій або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчині в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних несучих середовищ і розчинників, які можуть бути використані, вода, розчин Рінгера і фізіологічний розчин. У добавок, стерильні, нелеткі масла традиційно використовуються як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети може бути використане будь-яке нелетке масло без запаху, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота знаходять застосування для приготування розчинів для ін'єкцій.

[312] Препарати для ін'єкцій можуть бути стерилізовані, наприклад, за допомогою фільтрування через затримуючий бактерії фільтр або введенням стерилізуючих засобів, у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані перед використанням у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій. Композиції для ін'єкцій можуть містити від близько 0,1 до близько 5 % мас. сполуки відповідно до опису в цьому документі.

1C. Препарати для зовнішнього застосування

[313] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для зовнішнього (наприклад, трансдермального) введення, що містять сполуку відповідно до опису в цьому документі і одну або більше фармацевтичних допоміжних речовин придатних для зовнішнього застосування. У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для зовнішнього застосування, що містять: (i) ефективну кількість, описаної сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других лікарських засобів; і (iii) одного або більше фармацевтичних допоміжних засобів придатних для зовнішнього введення. У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтична композиція додатково: (iv) ефективну кількість третього лікарського засобу.

[314] Запропоновані в цьому документі фармацевтичні композиції можуть бути приготовлені у твердій, напівтвердій або рідкій формах, придатних для місцевого або зовнішнього введення, таких як гелі, водорозчинні желе, лініменти, креми, лосьйони суспензії, піни, порошки, суспензії, мазі, розчини, масла, пасти, супозиторії, спреї, емульсії, фізіологічні розчини, розчини на основі диметилсульфоксиду (ДМСО). Загалом, носії з більш високими густинами здатні забезпечити пролонгований вплив активних-діючих речовин. Навпаки, препарати в розчині можуть забезпечити більш миттєвий вплив активної-діючої речовини на вибрану ділянку. Наприклад, препарати мазі можуть мати як парафінову або водорозчинну основу. Альтернативно, активна діюча речовина може бути приготовлена у вигляді крему з основою крему типу "масло у воді". Водна фаза крему може включати, наприклад, принаймні близько 30 % мас. багатоатомного спирту, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцеринполіетиленгліколь і їх суміші.

[315] Фармацевтичні композиції також можуть містити підходящий твердофазний або гелеподібний носій або допоміжні речовини, які являють собою речовини, що дозволяють досягти підвищеного проникнення або сприяють доставці лікарських молекул через бар'єр проникності рогового шару шкіри. Існує велика кількість вказаних підвищувальних проникність молекул, відомих фахівцям, навченим в галузі застосування зовнішнього способу введення препаратів. Приклади таких носіїв і допоміжних речовин включають, але не обмежуються ними, зволожувачі (наприклад, сечовина), гліколі (наприклад, пропіленгліколь), спирти (наприклад, етанол), жирні кислоти (наприклад, олеїнова кислота), поверхнево-активні речовини (наприклад, ізопропілміристат і лаурилсульфат натрію), піролідони, гліцерин монолаурат, сульфоксиди, терпени (наприклад, ментол), аміни, амідни, алкани, алканоли, воду, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин, і полімери, такі як поліетиленгліколі.

[316] Інший ілюстративний приклад препарату для застосування в описаних способах, використовує пристрій трансдермальної доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть бути використані для одержання безперервного або періодичного впливання сполуки, запропонованої в цьому документі, у контрольованих кількостях, як з, так і без іншого лікарського засобу. Пластири можуть являти собою як резервуарного типу і типу пористої мембрани або різноманітністю твердих матриць. У кожному випадку, активно-діюча речовина може бути доставлена безперервно з резервуара або мікрокапсул через мембрану в проникну клейку стрічку, яка знаходиться в контакті зі шкірою або слизовою оболонкою реципієнта. Якщо активно-діюча речовина абсорбується через шкіру, контрольований і заздалегідь визначений потік активної-діючої речовини може бути введений реципієнтові. У випадку мікрокапсул, інкапсулюючий засіб також може служити як мембрана.

[317] Створення і застосування трансдермальних пластрів для доставки фармацевтичних засобів добре відомо в цій галузі техніки. Див., наприклад, заявки на патенти США №. 5023252, 4992445 і 5001139. Такі пластири можуть бути створені для безперервної або пульсуючої доставки фармацевтичних засобів на вимогу.

[318] Придатні пристрої для доставки внутрішньошкірних фармацевтично прийнятних композицій, описаних у цьому документі, включають пристрої з короткими голками, такі як описані в заявках на патенти США № 4886499; 5190521; 5328483; 5527288; 4270537; 5015235; 5141496; і 5417662. Внутрішньошкірні композиції можуть бути введені за допомогою пристроїв, які довжиною голки обмежують ефективне проникнення в шкіру, такі як описані заявці, поцій згідно з договором про патентну кооперацію WO 99/34850 і їх функціональні еквіваленти. Також придатні обладнання безголкового упорскування, які доставляють рідкі вакцини в дерму шляхом за допомогою безголкового впорскувача та/або за допомогою голки, яка проникає в роговий шар і робить упорскування, яке досягає дерми. Пристрої безголкового упорскування описані, наприклад у заявках на патенти США №. 5480381; 5599302; 5334144; 5993412; 5649912; 5569189; 5704911; 5383851; 5893397; 5466220; 5339163; 5312335; 5503627; 5064413; 5520639; 4596556; 4790824; 4941880; 4940460; і договорах про патентну кооперацію WO97/37705 і WO 97/13537. Також придатні балістичні пристрої доставки порошку/частинок, які використовують стиснений газ для прискорення вакцини у формі порошку через зовнішні шари шкіри до дерми. Альтернативно або додатково, традиційно прийняті голки можуть бути використані в класичному методі манту для внутрішньошкірного введення.

[319] Препарати, що зовнішньо вводяться, можуть, наприклад, містити від близько 1 % мас. до близько 10 % мас. описаної сполуки, при тому що концентрація сполуки Формули I може бути настільки висока, наскільки висока межа розчинності сполуки в розчиннику. У деяких варіантах реалізації винаходу, препарати, що вводяться зовнішньо, можуть, наприклад, включати від близько 0,001 % мас. до близько 10 % мас. сполуки, від близько 1 % мас. до близько 9 % мас. сполуки, зокрема від близько 1 % мас. до близько 8 % мас., додатково зокрема від близько 1 % мас. до близько 7 % мас., додатково зокрема від близько 1 % мас. до близько 6 % мас., додатково зокрема від близько 1 % мас. до близько 5 % мас., додатково зокрема від близько 1 % мас. до близько 4 % мас., додатково зокрема від близько 1 % мас. до близько 3 % мас., додатково зокрема від близько 1 % мас. до близько 2 % мас., і додатково зокрема від близько 0,1 % мас. до близько 1 % мас. сполуки. У деяких варіантах реалізації винаходу препарат, що зовнішньо вводиться, включає від близько 0,1 мг до близько 150 мг, що вводяться від одного до чотирьох, зокрема один або два рази щодня. Препарати для зовнішнього застосування можуть додатково містити одну або більше додаткових фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, описаних у цьому документі.

1D. Препарати для введення шляхом інгаляції

[320] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для введення шляхом інгаляції, що містять описану в цьому документі сполуку і один або більше фармацевтичних допоміжних засобів, придатних для зовнішнього застосування. У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для введення шляхом інгаляції, що містять: (i) ефективну кількість, описаної сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других лікарських засобів; і (iii) одного або більше фармацевтичних допоміжних засобів придатних для введення шляхом інгаляції. У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього лікарського засобу.

[321] Фармацевтичні композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках або сумішах їх порошків. Рідкі або тверді фармацевтичні композиції можуть містити придатну фармацевтично

прийнятну допоміжну речовину відповідно до опису в цьому документі. Наприклад, підходящі допоміжні речовини, включають, але не обмежуються ними, фізіологічний розчин, бензиловий спирт і фторвуглеці. У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтичні композиції вводять пероральним шляхом або вдиханням через ніс для місцевого або системного ефекту.

5 Фармацевтичні композиції у фармацевтично прийнятних розчинниках можуть бути розпилені, використовуючи інертні гази. Розпилювані розчини можуть вдихатися безпосередньо з розпилювального пристрою, або розпилювальний пристрій може бути прикріплений до тампону

10 лицьової маски, або дихального апарата переміжного позитивного тиску. Розчин, суспензія або порошок фармацевтичних композицій можуть бути введені, наприклад, перорально або назально, з пристроїв, які підходящим способом доставляють препарат.

1Е. Препарати для введення в око

[322] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для введення в око, що містять сполуку відповідно до опису в цьому документі, і одну або більше фармацевтичних допоміжних речовин, придатних для введення в

15 око. Фармацевтичні композиції придатні для введення в око можуть являти собою окремі готові лікарські форми, такі як краплі або спреї, що містять кожний заздалегідь визначену кількість активної-діючої речовини, розчин, або суспензію у водній або неводній рідині, емульсію "масло у воді" або емульсію "вода в маслі". Інші форми введення включають внутрішньочну ін'єкцію, інтравітреальну ін'єкцію, зовнішнє введення, або за допомогою використання пристрою, що

20 вилучає ліки, мікрокапсули, імплант, або мікроструминне обладнання. У деяких випадках, описані в цьому документі сполуки вводять із носієм або допоміжною речовиною, яка підвищує проникнення сполуки усередину ока, такі як масляна і водна емульсія з колоїдними частинками, що мають масляне ядро, оточене плівкою на поверхні розділу. Слід врахувати, що місцеві шляхи введення в око можуть бути використані, включаючи зовнішнє, субкон'юнктивальне, навколоочне, ретробульбарне, субтенонове, інтракамеральне, інтравітреальне, внутрішньоочне, субретинальне, близькосклеральне і супракоріоїдальне введення. Системне або парентеральне введення може бути практично реалізоване, включаючи, але не обмежуючись ними, внутрішньовенну, підшкірну, і пероральну доставку. Ілюстративний приклад

25 способу введення являє собою інтравітреальну або субтенонову ін'єкцію розчинів або суспензій, або інтравітреальне або субтенонове розміщення біоруйнівного або біонеруйнівного пристрою або шляхом зовнішнього введення в око розчинів або суспензій або задне близькосклеральне введення препарату гелю або крему.

[323] Очні краплі можуть бути приготовлені розчиненням активної-діючої речовини в стерильному водному розчині, такому як фізіологічний розчин і т. д. або шляхом змішування порошку композицій для розчинення перед використанням. Інші несучі середовища можуть бути

35 вибрані, як відомо в цій галузі техніки, включаючи, але не обмежуючись ними: урівноважений сольовий розчин, фізіологічний розчин, водорозчинні поліетери, такі як поліетиленгліколь, полівініли, такі як полівініловий спирт і повідон, похідні целюлози, такі як метилцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза, похідні нафти, такі як мінеральне масло і білий вазелін, тваринних жирів, таких як ланолін, полімерів акрилової кислоти, таких як

40 карбоксиполіметиленовий гель, рослинні жири, таких як арахісова олія і полісахариди, такі як декстрини і глюкозаміноглікани, такі як гіалуронат натрію. У деяких варіантах реалізації винаходу, можуть бути додані добавки звичайно використовувані в очних. Такі добавки включають ізотонуючі засоби (наприклад, хлорид натрію, і т. д.), буферний агент (наприклад, борну кислоти, гідрофосфат натрію, дигідрофосфат натрію, і т. д.), консерванти (наприклад, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, хлорбутанол, і т. д.), загусники (наприклад, цукри, такі як лактоза, маніт, мальтоза, і т. д.; наприклад, гіалуронову кислоту або її сіль, такі як гіалуронат натрію, гіалуронат калію, і т. д.; наприклад, мукополісахариди, такі як хондроїтин сульфат, і т. д.; наприклад, поліакрилат натрію, карбоксивініловий полімер, поперечнозшитий поліакрилат,

45 полівініловий спирт, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметил целюлозу, гідроксипропіл целюлозу або інші засоби, відомі фахівцям у цій галузі техніки.).

[324] У деяких випадках, колоїдні частинки включають принаймні одну катіонну поверхнево-активну речовину і принаймні одну неіонну поверхнево-активну речовину, таку як

55 поллоксамер, тилоксапол, полісорбат, поліетиленова похідна рицинової олії, естер сорбітану або поліоксил стеарат. У деяких випадках, катіонна поверхнево-активна речовина може бути вибрана з алкіламіну, третинного алкіламіну, четвертинної амонієвої сполуки, катіонного ліпиду, аміноспирту, бігуанідинової солі, катіонної сполуки або їх суміші. У деяких випадках катіонну поверхнево-активну речовину може являти собою бігуанідинову сіль, таку як хлоргексидин, поліамінопропілбігуанідин, фенформін, алкілбігуанідин або їх суміші. В деяких випадках

60

четвертинна амонієва сполука може являти собою бензилакконій галогенід, лауралконій галогенід, цетрімід, гексадецилтриметиламоній галогенід, тетрадецилтриметиламоній галогенід, додецилтриметиламоній галогенід, цетримоній галогенід, бензетоній галогенід, бегеналконій галогенід, цеталконій галогенід, цететилдіамоній галогенід, цетилпіридиній галогенід, бензододециній галогенід, хлоралілметенамін галогенід, міристилалконій галогенід, стеаралконій галогенід або суміш двох або більше із них. У деяких випадках, катіонну поверхнево-активну речовину може являти собою бензилакконій хлорид, лауралконій галогенідхлорид, бензододециній бромід, бензетоній хлорид, гексадецилтриметиламоній бромід, тетрадецилтриметиламоній бромід, додецилтриметиламоній бромід або суміш двох або більше із них. У деяких випадках, масляна фаза може являти собою мінеральне масло і легке мінеральне масло, середньоланцюгові тригліцериди (МСТ), кокосову олію; гідрогенізовані масла, що містять гідрогенізовану бавовняну олію, гідрогенізовану пальмову олію, гідрогенізовану рицинову олію або гідрогенізовану соєву олію; поліоксіетиленові похідні гідрогенізованої рицинової олії, що містять поліоксил-40 гідрогенізовану рицинову олію, поліоксил-60 гідрогенізовану рицинову олію або поліоксил-100 гідрогенізовану рицинову олію.

[325] У деяких варіантах реалізації винаходу, кількість сполуки в препараті відповідно до опису в цьому документі може дорівнювати від близько 0,5 % до близько 20 %, від 0,5 % до близько 10 %, або близько 1,5 % мас.

1F. Препарати для введення з контрольованим вивільненням

[326] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для введення шляхом контрольованого вивільнення, що містять сполуку відповідно до опису в цьому документі, і одну або більше фармацевтичних допоміжних речовин, придатних для введення шляхом контрольованого вивільнення. У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються фармацевтичні композиції для введення шляхом контрольованого вивільнення, що містять: (i) ефективну кількість описаної сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других лікарських засобів; і (iii) одного або більше фармацевтичних допоміжних речовин, придатних для введення шляхом контрольованого вивільнення. У деяких варіантах реалізації винаходу, фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього лікарського засобу.

[327] Активні-діючі речовини, такі як сполуки, запропоновані в цьому документі, можуть бути введені за допомогою контрольованого вивільнення за допомогою таких систем доставки, які добре відомі середнім фахівцям у цій галузі техніки. Приклади включають, але не обмежуються ними, описаними в заявках на патенти США. № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; і 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5,073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358; 6699500, кожна з яких включена в цей опис за допомогою посилання. Такі готові лікарські форми можуть бути використані для одержання вповільненого або контрольованого вивільнення однієї або більше активних-діючих речовин, використовуючи, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, багатошарові покриття, мікрочастинки, ліпосоми, мікросфери або їх комбінацію для забезпечення бажаної кривої вивільнення в різних пропорціях. Підходящі препарати контрольованого вивільнення, відомі середнім фахівцям у цій галузі техніки, що включають описані в цьому документі, можуть бути легко вибрані для застосування з активними-діючими речовинами, запропонованими в цьому документі. Тому, запропоновані фармацевтичні композиції охоплюють одиничні стандартні лікарські форми, що підходять для перорального введення, такі як, але не обмежувані ними, таблетки, капсули, желатинові капсули і капсулоподібні таблетки, які адаптовані для контрольованого вивільнення.

[328] Усі фармацевтичні продукти контрольованого вивільнення мають загальну мету поліпшити лікування лікарськими засобами в порівнянні з результатами, які досягаються за допомогою його неконтрольованого аналога. У деяких варіантах реалізації винаходу, використання препаратів контрольованого вивільнення при лікуванні в медицині може бути охарактеризоване мінімумом лікарської речовини, використовуваної для лікування або контролем захворювання, порушення або патологічного стану за мінімальний проміжок часу. Переваги препаратів контрольованого вивільнення включає пролонговану активність ліків, скорочену кратність приймання і підвищене дотримання режиму терапії. Додатково, препарати контрольованого вивільнення можуть бути використані для впливу на час початку дії або інші характеристики, таких як рівень ліків у крові, і може в такий спосіб впливати на частоту побічних (наприклад, шкідливих) ефектів.

[329] У деяких варіантах реалізації винаходу препарати контрольованого вивільнення сплановані так, щоб спочатку вивільняти кількість сполуки відповідно до опису в цьому документі, яка швидко здійснює бажаний терапевтичний ефект, і поступово і тривало вивільняючи інші кількості сполуки для підтримки даного рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. З метою підтримки вказаного постійного рівня сполуки в тілі, сполука повинна вивільнятися з готової лікарської форми зі швидкістю, яка буде замінювати кількість ліків, яка була метаболізована і виведена з тіла. Контрольоване вивільнення активно-діючої речовини може стимулюватися різними умовами, що включають, але не обмежуючись ними, рН, температуру, ферменти, воду, або інші фізіологічні умови або сполуки.

[330] У деяких варіантах реалізації винаходу фармацевтична композиція може бути введена, використовуючи внутрішньовенне вливання, імплантований осмотичний насос трансдермальний пластр, ліпосоми або інші способи введення. В одному варіанті реалізації винаходу може бути використаний насос (див., Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Sandek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому варіанті реалізації винаходу можуть бути використані полімерні матеріали. У ще одному варіанті реалізації винаходу система контрольованого вивільнення може бути поміщена в пацієнта в підходяще місце, визначене на основі вмінь практикуючого лікаря тобто, вимагаючи в такий спосіб тільки частину системної дози (див., наприклад, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984)). Інші системи контрольованого вивільнення розглядаються в огляді Langer, Science 249:1527-1533 (1990). Одна або більше активних-діючих речовин може бути диспергована у твердій інертній матриці, наприклад, поліметилметакрилату, полібутилметакрилату, пластифікованого або непластифікованого полівінілхлориду, пластифікованого нейлону, пластифікованого поліетилентерефталату, природного каучуку, поліізопрену, поліізобутилену, полібутадієну, поліетилену, етилен-вінілацетатних співполімерів, силіконових каучуків, полідиметилсилоксанів, силіконкарбонатних співполімерів, гідрофільних полімерів, таких як гідрогелі естерів акрилової і метакрилової кислоти, колагену, поперечно-зшитого полівінілового спирту і поперечно-зшитого частково гідролізованого полівінілацетату, який оточений зовнішньою полімерною мембраною, наприклад, поліетилену, поліпропілену, співполімерів етилену/пропілену, співполімерів етилену/етилакрилату, співполімерів етилену/вінілацетату, силіконових каучуків, полідиметил силоксанів, неопренового каучуку, хлорованого поліетилену, полівінілхлориду, співполімерів вінілхлориду з вінілацетатом, вініліденхлорида, етилену і пропілену, іономеру поліетилентерефталату, бутилкаучуку епіхлоргідринних каучуків, співполімеру етилену/вінілового спирту, терполімеру етилену/вінілацетату/вінілового спирту, і співполімеру етилену/вінілоксетанолу, який розчинний у біологічних рідинах. Одна або більше активних-діючих речовин потім дифундують через зовнішню полімерну мембрану на стадії контролю швидкості вивільнення. Процентний вміст активної-діючої речовини в таких парентеральних композиціях може залежати від їх конкретної, а також від потреби пацієнта.

2. Дозування

[331] Описана в цьому документі сполука може бути доставлена у формі фармацевтично прийнятних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість однієї або більше сполук, описаних у цьому документі, та/або одного або більше додаткових лікарських засобів, таких як хіміотерапевтичний засіб, приготовлені в рецептурі разом з однією або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовини. У деяких варіантах реалізації винаходу, у готову лікарську форму може бути включена тільки сполука, запропонована в цьому документі, без додаткового лікарського засобу. У деяких випадках, сполука, описана в цьому документі, і додатковий лікарський засіб вводять у окремих фармацевтичних композиціях і можуть (наприклад, через різні фізичні та/або хімічні характеристики) вводити різними шляхами (наприклад, один лікарський засіб можуть вводять перорально, тоді як інший можуть вводити внутрішньовенно). В інших випадках, сполуку, описану в цьому документі, і додатковий лікарський засіб можуть вводити окремо але тим же самим шляхом (наприклад, обидва перорально або обидва внутрішньовенно). У ще одних додаткових прикладах описана в цьому документі сполука і додатковий лікарський засіб можуть бути введені в одній і тій же фармацевтичній композиції.

[332] Вибраний рівень дозування буде залежати від різноманітності факторів, включаючи, наприклад, активність конкретно використаної сполуки, тяжкість патологічного стану, шлях введення, час введення, швидкість виведення або метаболізму конкретно використаної сполуки, швидкість і ступінь абсорбції, тривалість лікування, введення інших ліків, сполуки та/або матеріали, використані в комбінації з конкретно використаною сполукою, вік,

стать, вага, патологічний стан, загальний стан здоров'я і історію хвороби пацієнта, що піддається лікуванню, і подібні фактори, добре відомі в медичній галузі техніки.

[333] in vitro або in vivo дослідження можуть надати інформацію про рівень доз, які необов'язково можуть бути застосовані для того, щоб допомогти визначити оптимальні діапазони дозування. Приблизний посібник керівництво для ефективних доз може бути екстрапольований із кривих залежності доза-ефект, отриманих на in vitro або тестових системах тваринних моделей.

[334] Загалом, підходяща добова доза сполуки, описаної в цьому документі і або хіміотерапевтичного засобу буде являти собою ту кількість сполуки, яка, у деяких варіантах реалізації винаходу, може бути нижчою ефективною дозою для одержання терапевтичного ефекту. Така ефективна доза в загальному буде залежати від факторів, описаних вище. Загалом, дозування для пацієнта описаних у цьому документі сполук, при використанні для вказаних ефектів, будуть знаходитися в діапазоні близько 0,0001 мг до близько 100 мг у день, або близько 0,001 мг до близько 100 мг у день, або близько 0,01 мг до близько 100 мг у день, або близько 0,1 мг до близько 100 мг у день, або близько 0,1 мг до близько 125 мг у день, або близько 0,0001 мг до близько 500 мг у день, або близько 0,001 мг до близько 500 мг у день, або близько 0,01 мг до близько 1000 мг у день, або близько 0,01 мг до близько 500 мг у день, або близько 0,1 мг до близько 500 мг у день, або близько 1 мг до близько 25 мг в день, або близько 1 мг до близько 50 мг у день, або близько 5 мг до близько 40 мг у день. Ілюстративне дозування може дорівнювати близько 10 до близько 30 мг у день. У деяких варіантах реалізації винаходу, для людини 70 кг підходяща доза буде дорівнювати від близько 0,05 до близько 7 г/день, така як від близько 0,05 до близько 2 г/день. Існуючі рівні доз активних-діючих речовин у фармацевтичних композиціях, описаних у цьому документі, можуть змінюватися з метою одержання кількості активної-діючої речовини, яка є ефективною для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного пацієнта, композиції і способу введення, без прояву токсичності для пацієнта. У деяких випадках рівні доз нижче нижчої границі вищевказаного діапазону можуть бути більші, ніж прийнятні, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть бути використані без нанесення якого-небудь шкідливого побічного ефекту, наприклад, шляхом розподілу таких більших доз на декілька малих доз для введення протягом дня.

[335] У деяких варіантах реалізації винаходу, сполуки можуть вводити щодня, через день, три рази на тиждень, двічі на тиждень, щотижня, кожні два тижні, або протягом додаткового періодичного режиму. Режим прийому може включати "відпочинок від ліків," тобто ліки можуть вводити протягом двох тижнів, з перервою в один тиждень, або три тижні, один тиждень або чотири тижні, з перервою в один тиждень і т.д. або безперервно, без відпочинку від ліків. Сполуки можуть вводити перорально, ректально, парентерально, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, зовнішньо, трансдермально, внутрішньом'язово, підшкірно, інтрацистерально, внутрішньовагінально, назально, під'язиково, буккально, або будь-яким іншим шляхом.

[336] У деяких варіантах реалізації винаходу, запропоновані в цьому документі сполуки, можуть вводиться у вигляді багаторазових дохнув. Дозування може дорівнювати одному, двом, трьом разам, чотирьом разам, п'ятьом разам, шести разам, або більше, ніж шести разам на день. Дозування може дорівнювати одному разу на місяць, близько одного разу кожні два тижні, близько одного разу на тиждень або або близько одного разу через день. В іншому варіанті реалізації винаходу сполука відповідно до опису в цьому документі і інший лікарський засіб вводять разом від одного разу на день до близько 6 раз на день. Наприклад, сполуку можуть вводити один або більше разів на день впродовж тижня (наприклад, щопонеділка) незалежно або протягом періоду декількох тижнів, наприклад, 4 - 10 тижнів. Інакше, вона може бути введена щодня протягом періоду декількох днів (наприклад, 2 - 10 днів) з наступним періодом декількох днів (наприклад, 1 - 30 днів) без введення сполуки, з нескінченним повторенням цього циклу або з будь-яким числом повторів, наприклад, 4 - 10 циклів. Як приклад, запропонована в цьому документі сполука може вводиться щодня протягом 5 днів, к потім введення припиняють на 9 днів, потім вводять протягом періоду додаткових 5 днів, потім введення припиняють на 9 днів, і т.д, нескінченно повторюючи цикл, або в сумі 4 - 10 раз. В іншому варіанті реалізації винаходу введення сполуки, запропонованої в цьому документі, і лікарського засобу продовжують протягом менше, ніж близько 7 днів. У ще одному додатковому варіанті реалізації винаходу продовжують протягом більше, ніж близько 6, близько 10, близько 14, близько 28 днів, близько двох місяців, близько шести місяців, або близько одного року. У деяких випадках тривале дозування може бути досягнуте і дотримуватися так довго, як це необхідно.

[337] Введення фармацевтичних композицій, описаних у цьому документі, може тривати так довго, як це необхідно. У деяких варіантах реалізації винаходу лікарський засіб відповідно до опису в цьому документі можуть вводити протягом більше, ніж близько 1, близько 2, близько 3, близько 4, близько 5, близько 6, близько 7, близько 14, або близько 28 днів. У деяких варіантах реалізації винаходу, лікарський засіб відповідно до опису в цьому документі може бути можуть вводити протягом менше, ніж близько 28, близько 14, близько 7, близько 6, близько 5, близько 4, близько 3, близько 2, або близько 1 дня. У деяких варіантах реалізації винаходу лікарський засіб відповідно до опису в цьому документі можуть вводити довгостроково на постійній основі, наприклад, для лікування хронічних ефектів.

[338] Оскільки описані в цьому документі сполуки можуть бути введені в комбінації з іншими способами лікування (такими як додаткові хіміотерапевтичні засоби, радіація або операція), дози кожного лікарського засобу або терапії можуть бути нижче, ніж відповідна доза при монотерапії. Доза при монотерапії може знаходитися в діапазоні від, наприклад, близько 0,0001 до близько 200 мг, або близько 0,001 до близько 100 мг, або близько 0,01 до близько 100 мг, або близько 0,1 до близько 100 мг, або близько 1 до близько 50 мг на кілограм маси тіла в день.

[339] Коли сполуку, запропоновану в цьому документі, вводять у фармацевтичний композиції, яка містить один або більше засобів і один або більше засобів, що мають більш короткий час напівжиття, ніж запропонована в цьому документі сполука, уніфікована доза препарату (ів) і сполуки, запропонованої в цьому документі, можуть бути відповідно приведені у відповідність.

3. Набори

[340] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються набори. Набори можуть включати сполуку або фармацевтичну композицію, описані в цьому документі, у підходящій упаковці, і друкований матеріал, який включає інструкції для застосування, обговорення клінічних досліджень, перелік побічних ефектів і т.п. Набори добре пристосовані для доставки у твердій формі пероральних готових лікарських форм, таких як таблетки або капсули. Такі набори також включають інформацію, таку як посилання на наукові літературні джерела, лист-вкладиш, результати клінічних досліджень та/або їх короткі описи і т.п., які вказують на або представляють активності та/або переваги фармацевтичної композиції, та/або, які описують дозування, введення, побічні ефекти, взаємодії лікарських засобів або іншу інформацію, придатну для медичних установ. Така інформація може бути заснована на результатах різних досліджень, наприклад, дослідження з використанням експериментальних тварин, включаючи *in vivo* моделі і дослідження, засновані на клінічних дослідженнях на людині.

[341] У деяких варіантах реалізації винаходу, з набором може пропонуватися пам'ятка, наприклад, у формі чисел поруч із таблетками або капсулами, щоб у такий спосіб числа відповідали числу днів режиму, протягом якого так вказані таблетки або капсули слід приймати. Інший приклад такої пам'ятки може являти собою календар, надрукований на картці, наприклад, у наступному виді "Перший тиждень, Понеділок, Вівторок,... і т.д. .. Другий тиждень, Понеділок, Вівторок,... і т. д". Інші варіанти пам'яток також будуть легко зрозумілі. "добова доза" може являти собою одну таблетку або капсулу або кілька таблеток або капсул, які повинні ухвалюватися в цей день.

[342] Набір може додатково містити додатковий лікарський засіб. У деяких варіантах реалізації винаходу описана в цьому документі сполука і лікарський засіб пропонуються у вигляді окремих фармацевтичних композицій у окремих контейнерах в одному наборі. У деяких варіантах реалізації винаходу, описана в цьому документі сполука і лікарський засіб пропонуються у вигляді одного в одному контейнера в наборі. Підходящі упакування і додаткові предмети для використання (наприклад, мірний циліндр для рідких препаратів, обгорткова плівка для обмеження впливу повітря, і т. п.) відомі в цій галузі техніки. і можуть бути включені в набір. В інших варіантах реалізації винаходу набори можуть додатково включати додаткові обладнання, які використовують для введення активних-діючих речовин, приклади таких обладнань включають, але не обмежуються ними, шприци, крапельниці, пластири і інгалятори. Описані в цьому документі, набори можуть пропонуватися, продавати та/або популяризовані з метою створення сприятливих умов для продажу медичним установам, включаючи лікарів, медсестрам, фармацевтам, представникам формулярної служби, і т. п. Набори також можуть, у деяких варіантах реалізації винаходу, продаватися безпосередньо споживачеві.

[343] Приклад таких наборів являє собою так звана блістерна упаковка блістерні упакування добре відомі в таропакувальній промисловості і широко використовуються для упакування фармацевтичних готових лікарських форм (таблеток, капсул і т. п.). Блістерні упакування в загальному складаються з аркуша відносно твердого матеріалу, покритого

фольгою плівкою переважно прозорого пластикового матеріалу. Під час пакувального процесу, роблять поглиблення в пластиковій плівці. Поглиблення мають розмір і форму таблеток або капсул, які упаковують. Потім, таблетки або таблетки поміщають у поглиблення і аркуш відносно твердого матеріалу герметично закривають зі зворотної від поглиблень сторони

пластикової плівки. У результаті таблетки або капсули герметично закриті в поглибленнях між

пластиковою плівкою і аркушем. Міцність аркуша така, щоб таблетки або капсули могли бути легко витягнуті із блистерної упаковки вручну, при наданні тиску на поглиблення, що приводить до утворення отвору в аркуші на місці поглиблення. Потім таблетка або капсула може бути витягнута через вказаний отвір.

[344] Набори додатково містять фармацевтично прийнятні носії, які можуть бути використані для введення однієї або більше активних-діючих речовин. Наприклад, активно-діючу речовину пропонують у твердій формі, яка повинна бути ресуспендована для парентерального введення, набір може містити герметично закритий контейнер з підходящим несучим середовищем, у якому активно-діюча речовина може бути розчинена з утворенням дисперсного чистого стерильного розчину, який придатний для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятних несучих середовищ включають, але не обмежуються ними: воду для ін'єкцій фармакопеї США; водні несучі середовища, такі як але не обмежувані ними, фізіологічний розчин для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин для ін'єкцій декстрази, розчин для ін'єкцій декстрази і хлориду натрію і лактований розчин для ін'єкцій Рінгера; водорозчинні несучі середовища, такі як, але не обмежувані ними, етиловим спиртом, поліетиленгліцерин, і поліпропіленгліколь; і нерозчинні у воді несучі середовища, такі як, але не обмежувані ними, кукурудзяною олією, бавовняна олія, арахісова олія, сезамова олія, етилолеат, ізопропілміристинат і бензилбензоат.

[345] Цей опис додатково охоплює безводні фармацевтичні композиції і готові лікарські форми, що містять активно-діючу речовину оскільки вода може полегшувати деградацію деяких сполук,. Наприклад, вода може бути додана (наприклад, близько 5 %) у фармацевтичній галузі техніки як засоби для імітування довгострокового зберігання з метою визначення характеристик, таких як ін строк придатності або стійкість препаратів у часі. Безводні фармацевтичні композиції і готові лікарські форми, можуть бути отримані, використовуючи безводні компоненти або компоненти, з низьким вмістом води і в умовах низької води або вологості. Наприклад, безводні фармацевтичні композиції і готові лікарські форми, які містять лактозу, можуть бути отримані, якщо не очікується істотний контакт із вологою та/або вологістю під час виробництва, упакування та/або зберігання. Безводну фармацевтичну композицію можуть одержувати і зберігати так, щоб її безводна природа зберігалася. Відповідно безводні фармацевтичні композиції можуть бути упаковані, використовуючи матеріали, відомі для запобігання впливу води, такі щоб вони могли бути включені в підходящі набори препаратів приклади придатних упакувань включають, але не обмежуються ними, герметично закриті фольги, пластик або т. п, однодозові контейнери, блистерні упакування, і контурні упакування.

Терапевтичні методики

[346] У контексті даного документа "мутантне EGFR-опосередковане порушення" стосується захворювання або патологічного стану, що включає аберантний EGFR-опосередкований сигнальний шлях, зв'язаний з EGFR, що має одну або більше мутацій у будь-якому з його екзонів, що і має одну або більше мутацій у домені екзону 20. В одному варіанті реалізації винаходу мутантний EGFR має одну або більше мутацій у домені екзону 20. У додатковому варіанті реалізації винаходу мутантний EGFR-опосередковане порушення може бути зв'язане з EGFR, що має одну або більше мутацій у домені екзону 20.

[347] У контексті даного документа "мутантне HER2-опосередковане порушення" стосується захворювання або патологічного стану, що включає аберантний HER2-опосередкований сигнальний шлях, зв'язаний з EGFR, що має одну або більше мутацій у будь-якому з його екзонів, що і має одну або більше мутацій у домені екзону 20. В одному варіанті реалізації винаходу, мутантний HER2 має одну або більше мутацій у домені екзону 20. У додатковому варіанті реалізації винаходу мутантний HER2-опосередковане порушення може бути зв'язане з HER2, що мають одну або більше мутацій у домені екзону 20.

[348] У деяких варіантах реалізації винаходу пропонується спосіб інгібування активності мутантного EGFR шляхом приведення в контакт мутантного EGFR з ефективною кількістю сполуки, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами, ізомерами, проліками і ізотопно-міченими похідними) або фармацевтичною композицією, запропонованими в цьому документі, у деяких випадках у розчині для кіназної активності мутантного EGFR. У деяких варіантах реалізації

винаходу пропонуються способи інгібування активності мутантного EGFR шляхом приведення в контакт клітини, тканини або органу, що експресують мутантний EGFR, із запропонованою у цьому документі сполукою. У деяких варіантах реалізації винаходу пропонуються способи інгібування активності мутантного EGFR у пацієнта (включаючи ссавців, таких як люди) шляхом введення пацієнту ефективної кількості сполуки, запропонованої в цьому документі, для інгібування або зменшення активності мутантного EGFR у пацієнта. У деяких варіантах реалізації винаходу кіназна активність може бути інгібована (наприклад, зменшена) на більше, ніж близько 25 %, близько 30 %, близько 40 %, близько 50 %, близько 60 %, близько 70 %, близько 80 %, або близько 90 %, у випадку приведення в контакт зі сполукою, описаною у цьому винаході, у порівнянні з кіназою активністю без такого приведення в контакт. У деяких варіантах реалізації винаходу кіназа може являти собою екзон 20 мутантний EGFR. Наприклад, мутантний EGFR може являти собою екзон 20 мутантний EGFR.

[349] В EGFR кіназі домен екзону 20 знаходиться на початку петлі з боку С-кінця кіназої С-спіралі. (Yasuda 2012) Екзон 20 в HER2 знаходиться в аналогічній позиції. При тому, що С-спіраль утворює частину активної ділянки, при мутації петля екзону 20 викликає більш непрямий конформаційний рух. Конформаційні зміни впливають на С-спіраль. так підходящим способом змінюється кішеня активної ділянки. Без прив'язування до якої-небудь теорії, дана конформаційна зміна може уможливорювати селективне інгібування екзону 20 мутантного EGFR та/або екзону 20 мутантного HER2 відносно EGFR дикого типу.

[350] У деяких варіантах реалізації винаходу, екзон 20 мутантний EGFR має інсерційні мутації в домені свого екзону 20. Інсерційні мутації були задокументовані принаймні для залишків 762-774 EGFR, що включають амінокислоти A767, S768, V769, D770, P772 і H773, що показують відсутність відповіді при лікуванні відомими інгібіторами, такими як гефітініб або ерлотиніб. (Yasuda 2012). Інші типи мутацій можуть зустрічатися в домені екзону 20, такі як точкова мутація "воротаря" T790M, яка знаходиться в активній ділянці EGFR. Мутації T790M можуть зустрічатися в сполученні з делеційними мутаціями, такими як DT і іншими точковими мутаціями, такими як LT. Описані сполуки можуть мати інгібіторну активність відносно T790M мутуючого EGFR і активність відносно інсерційних мутантів екзону 20.

[351] В одному варіанті реалізації винаходу описаний сполуки показують інгібіторну активність по відношенню до однієї або більше інсерційних мутацій EGFR екзону 20, проілюстрованих у Таблиці 1. Відносна частота отримана з огляду, опублікованих клінічних досліджень, у яких визначали мутацію(ї) EGFR у пацієнтів. (Yasuda 2012).

Таблиця 1

EGFR амінокислота	Інсерційна мутація	Відносна частота
767	Ala767_Ser768insThrLeuAla	2,5 %
768	Ser768_Val769insValAlaSer	5,7 %
	Ser768_Val769insAlaTrpThr	
769	Val769_Asp770insAlaSerVal	20,5 %
	Val769_Asp770insGlyVal	
	Val769_Asp770insCysVal	
	Val769_Asp770insAspAsnVal	
	Val769_Asp770insGlySerVal	
	Val769_Asp770insGlyValVal	
	Val769_Asp770insMetAlaSerValAsp (SEQ ID NO: 1)	
770	Asp770_Asn771insSerValAsp	28,7 %
	Asp770_Asn771insAsnProGly	
	Asp770_Asn771insAlaProTrp	
	Asp770_Asn771insAsp	
	Asp770_Asn771insAspGly	
	Asp770_Asn771insGly	
	Asp770_Asn771insGlyLeu	
	Asp770_Asn771insAsn	
	Asp770_Asn771insAsnProHis	
	Asp770_Asn771insSerValPro	
	Asp770_Asn771insSerValGln	
	Asp770_Asn771insMetAlaThrPro	

Таблиця 1

EGFR амінокислота	Інсерційна мутація	Відносна частота
	(SEQ ID NO: 2)	
	delAsp770insGlyTyr	
771	Asn771_Pro772insHis	4,1 %
	Asn771_Pro772insAsn	
	delAsn771insGlyTyr	
	delAsn771insGlyPhe	
772	Pro772_His773insProArg	17,2 %
	Pro772_His773insTyrAsnPro	
	Pro772_His773insX	
	Pro772_His773insAspProHis	
	Pro772_His773insAspAsnPro	
	Pro772_His773insGlnVal	
	Pro772_His773insThrProHis	
	Pro772_His773insAsn	
	Pro772_His773insVal	
773	His773_Val774insAsnProHis	14 %
	His773_Val774insHis	
	His773_Val774insProHis	
	His773_Val774insGlyAsnProHis (SEQ ID № 3)	
	His773_Val774insGly	
	His773_Val774insGlyHis	
774	Val774_Cys775insHisVal	3,3 %

[352] У додатковому варіанті реалізації винаходу описані в цьому документі сполуки, показують інгібіторну активність відносно інсерційних мутацій екзону 20 мутантного EGFR Val769_Asp770insAlaSerVal та/або Asp770_Asn771insAsnProGly. У деяких варіантах реалізації винаходу описані в цьому документі сполуки показують інгібіторну активність по відношенню до однієї або більше інсерційних мутацій екзону 20 мутанта EGFR Asp770_Asn771insSVD, His773_Val774insNPH і Ala763_Tyr764insFQEA (SEQ ID № 4). У цьому документі пропонуються способи лікування мутантного EGFR-опосередкованого порушення пацієнтів, що включають, які мають інсерційні мутації екзону 20 як наведено в Таблиці 1. В інших варіантах реалізації винаходу інсерційна мутація екзону 20 може бути вибрана з Val769_Asp770insAlaSerVal та/або Asp770_Asn771 insAsnProGly. В інших варіантах реалізації винаходу інсерційна мутація екзону 20 може бути вибрана з Asp770_Asn771insSVD, His773_Val774insNPH і Ala763_Tyr764insFQEA (SEQ ID № 4).

[353] У деяких варіантах реалізації винаходу описані способи інгібування активності мутантної HER2 (наприклад, селективно модулюючи) шляхом приведення в контакт HER2 з ефективною кількістю сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних) або фармацевтичної композиції, наведених у цьому документі, для інгібування активності HER2. У деяких варіантах реалізації винаходу мутантний HER2 має одну або більше мутацій екзону 20. У деяких варіантах реалізації винаходу пропонуються способи для інгібування кіназної активності шляхом приведення в контакт кінази з розчином, що містять ефективну кількість сполуки для інгібування HER2. У деяких варіантах реалізації винаходу пропонуються способи для інгібування кіназної активності HER2 шляхом приведення в контакт клітини, тканини або органу, що експерсує кіназу, зі сполукою, запропонованою у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу пропонуються способи інгібування кіназної активності в пацієнта шляхом введення пацієнту ефективної кількості сполуки, запропонованої в цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу, кіназна активність може бути інгібована (наприклад, зменшена) на більше, ніж близько 25 %, близько 30 %, близько 40 %, близько 50 %, близько 60 %, близько 70 %, близько 80 % або близько 90 %, у випадку приведення в контакт зі сполукою, запропонованою у цьому документі, при порівнянні з кіназною активністю без такого приведення в контакт. У деяких варіантах реалізації винаходу кіназа може являти собою екзон 20 мутантний HER2. У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі пропонуються способи інгібування активності HER2 у пацієнта (включаючи

савців, таких як люди) шляхом приведення в контакт вказаного пацієнта з кількістю сполуки, запропонованої в цьому документі, достатнім для інгібування або зменшення активності мутантного HER2 у вказаного пацієнта. Наприклад, мутантний HER2 може являти собою екзон 20 мутантний HER2.

5 [354] У деяких варіантах реалізації винаходу інсерційні мутації екзону 20 мутантного HER2 у домені екзону 20, які були задокументовані принаймні для двох залишків 770-831 HER2. (Arcila 2012; Shigematsu et. al. Cancer Res 2005;65:1642-46). В одному варіанті реалізації винаходу описаний сполуки показують інгібіторну активність щодо однієї або більше інсерційних мутацій HER2 екзону 20, проілюстровані в Таблиці 2.

10

Таблиця 2

HER2 амінокислота	Точкові і Інсерційні Мутації	Відносна частота
775	Ala775_Gly776insTyrValMetAla (SEQ ID № 5)	80 %
776	Gly776>ValCys	8 %
780	Pro780_Tyr781insGlySerPro	4 %
776 и 777	Gly776Cys і Val777_Gly778insCysGly	4 %

[355] В іншому варіанті реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки, показують інгібіторну активність у відношенні інсерційні мутації Ala775_Gly776insTyrValMetAla (SEQ ID № 5) екзону 20 мутантного HER2. Описані методи для лікування мутантного HER2-опосередкованого порушення застосовні для тих пацієнтів, серед інших, які мають інсерційні мутації в екзоні 20 Ala775_Gly776insTyrValMetAla (SEQ ID № 5) або іншу інсерційну мутацію екзоні 20, перераховану в Таблиці 2.

15

[356] У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі сполуки, показують інгібіторну активність відносно рецептора тирозинкіназ дикого, які включають EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3, і HER4/ERBB4.

20

[357] В одному варіанті реалізації винаходу в цьому документі пропонується спосіб лікування мутантного EGFR -опосередкованого порушення в пацієнта, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі пропонується спосіб полегшення мутантного EGFR-опосередкованого порушення в суб'єкта, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки або запропонованих у цьому документі. У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонується спосіб інгібування мутантного EGFR, що включає приведення в контакт клітини, що експресує мутантний EGFR in vitro або in vivo, з ефективною кількістю сполуки або композиції, запропонованих у цьому документі. У всіх вказаних варіантах реалізації винаходу мутант може являти собою, наприклад, інсерційний мутант екзону. У додатковому аспекті винаходу у всіх перерахованих вище варіантах реалізації винаходу мутант може являти собою точкову мутацію екзону 20, що необов'язково супроводжує іншу мутацію, таку як D або L.

25

30

[358] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонується спосіб лікування мутантного EGFR-опосередкованого порушення, такого як те, у якому мутація являє собою вставку в екзон, яке є стійким до іншого(інших) протиракового(их) засобу(ів) (наприклад, ерлотинібу, гефітинібу, нератинібу, афатинібу, дакомітинібу), що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I суб'єктові, який цього потребує.

35

[359] Без обмеження конкретною теорією, EGFR, що має одну або більше інсерційних мутацій в екзоні 20, зв'язаний з раком легень (наприклад, недрібноклітинним раком легень НМРЛ, аденокарциномою легень), раком ободової і прямої кишки, раком підшлункової залози і раками голови і шиї. Інсерційні мутації екзону 20 є найбільш переважними при НМРЛ: 15 % західних європейців, 30 % східних азіатів і 50 % некурящих. (Yasuda 2012). У раках голови і шиї, існуючі терапії, націлені на EGFR, включають цетуксимаб, химерне антитіло IgG1миші-людини (Chong et al. 2013). Екзон 20 мутантний EGFR рак ободової і прямої кишки лікують, використовуючи цетуксимаб і панітумумаб, повністю гуманізоване антитіло IgG2. Id. Екзон 20 мутантний EGFR панкреатичний рак лікують ерлотинібом. Id. EGFR, що має точкову мутацію T790M, що необов'язково супроводжує L мутаціями екзону 19 D та/або екзону 21, зв'язані з, НМРЛ, у якому рак набув резистентність до одного або більше інших інгібіторів тирозинкінази, таких ерлотинібу і гефітинібу.

40

45

50

[360] Без обмеження конкретною теорією HER2, що має одну або більше інсерційних мутацій екзону 20, зв'язаний з раком легень (наприклад, НМРЛ), раком грудей, раком яєчника,

раком матки і раком шлунку. (Santin et al. Int J Gynaecol Obstet 2008;102:128-31). Існуючі терапії включають Герцептин і пертузумаб. Мутації HER2 присутні в близько 2-4 % НМРЛ: 80-84 % пацієнтів мають YVMA інсерційну мутацію екзону. (Arcila 2012).

[361] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонуються способи застосування сполуки Формули I, або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних), або фармацевтичних композицій, запропонованих у цьому документі, для лікування патологічних станів, що включають, але не обмежуючись ними, захворювання, зв'язані з одним або більше типів мутантного EGFR або мутантного HER2. У деяких варіантах реалізації винаходу описані стосується способу лікування гіперпроліферативного порушення у пацієнта, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних) або фармацевтичної композиції, запропонованої в цьому документі.

[362] Сполуки і фармацевтична композиції розкриті в цьому документі для виробництва лікарських засобів для лікування мутантного EGFR або мутантного HER2 порушення в суб'єкта, який цього потребує. Також пропонуються сполуки і фармацевтичні композиції для лікування мутантного EGFR-опосередкованого порушення або мутантного HER2-опосередкованого порушення в суб'єкта, який цього потребує. У всіх перерахованих вище варіантах реалізації винаходу мутант може являти собою інсерційну мутацію в екзоні 20. В іншому аспекті винаходу у всіх перерахованих вище варіантах реалізації винаходу мутант може являти собою точкову мутацію в екзоні 20, що необов'язково супроводжує іншу мутацію, таку як D або L.

[363] Пацієнти, яких можуть лікувати сполуками або їх фармацевтично прийнятної (наприклад, фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами, ізомерами проліками і ізотопно-міченими похідними), або фармацевтичними композиціями, запропонованими в цьому документі, згідно зі способами, запропонованими в цьому документі, включають, але не обмежуються ними, пацієнтів у яких діагностували рак легень, рак ободової і прямої кишки, рак підшлункової залози і раки голови і шиї. В інших варіантах реалізації винаходу пацієнту можуть діагностувати рак легень, рак грудей, рак яєчника, рак матки і рак шлунку. Ефективність сполуки, запропонованої в цьому документі, для лікуванні запобіганні та/або наданні допомоги при захворюванні або порушенні може бути тестована, використовуючи різні моделі тварин, відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, Yasuda 2012.

[364] У деяких варіантах реалізації винаходу симптом, зв'язаний із захворюванням, або порушенням, запропонованими в цьому документі, може бути зменшений принаймні на т близько 10 %, принаймні на близько 20 %, принаймні на близько 30 %, принаймні на близько 40 %, принаймні на близько 50 %, принаймні на близько 60 %, принаймні на близько 70 %, принаймні на близько 80 %, принаймні на близько 90 % або принаймні на близько 95 % відносно контрольного рівня. Контрольний рівень включає будь-який підходящий контроль, відомий у цій галузі техніки. Наприклад, контрольний рівень може являти собою рівень у зразку або лікованому пацієнту до лікування, або може являти собою рівень у контрольній популяції (наприклад, рівень у суб'єктів, що не мають захворювання або порушення або рівень у зразках, отриманих із суб'єктів, що не мають захворювання або порушення). У деяких варіантах реалізації винаходу зниження може бути статистично істотним, наприклад, при оцінюванні з використанням підходящих параметричних або непараметричних порівнянь.

[365] У деяких варіантах реалізації винаходу лікування мутантного EGFR-опосередкованого порушення або мутантного HER2-опосередкованого порушення включає введення (у вигляді монотерапії або в комбінації з одним або більше інших протиракових засобів, одним або більше засобів для полегшення побічних ефектів, радіації, і т.д.) терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі, людині або тварині, що потребують цього, з метою інгібувати, сповільнити або звернути ріст розвиток або поширення раку, включаючи солідні пухлини або інші форми раку, такі як лейкемії, у пацієнта. Таке введення являє собою спосіб лікування або профілактики захворювань, опосередкованих однієї або більше кіназами, інгібованих однією з описаних сполук або її фармацевтично прийнятної форми. В одному варіанті реалізації винаходу мутант може являти собою інсерційну мутацію екзону 20.

Комбінована терапія

[366] деяких варіантах реалізації винаходу в цьому документі пропонуються способи для комбінованих терапій, у яких агент, відомий для модулювання інших метаболічних шляхів або інші компоненти того ж метаболічного шляху або навіть множини цільових ферментів, що

пересікаються, використовуються в комбінації із запропонованою у цьому документі сполукою або її фармацевтично прийнятною формою (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних. В одному аспекті винаходу, така терапія включає, але не обмежується ними, комбінацію сполуки за даним винаходом з хіміотерапевтичними засобами, лікарські засоби на основі моноклональних антитіл, і лікування радіацією, з одержанням синергічного або кумулятивного лікувального ефекту.

[367] При введенні в комбінації, лікарські засоби можуть приготовлені у вигляді препаратів окремих композицій, які вводять у той саме час або послідовно в різний час, або лікарські засоби можуть надаватися у вигляді однієї композиції. Фраза "комбінована терапія", відносно використання описаної сполуки разом з іншим фармацевтичним лікарським засобом, означає практично одночасне спільне введення кожного лікарського засобу в, також як введення кожного лікарського засобу послідовно, у кожному випадку, у режимі, який забезпечить сприятливі ефекти від комбінації ліків. Спільне введення включає, *inter alia*, одночасну доставку, наприклад, в одній таблетці, капсулі, ін'єкції або іншій готовій лікарській формі, що має фіксоване співвідношення вказаних активних-діючих речовин, також як одночасну доставку в множинних, окремих готових лікарських формах для кожного лікарського засобу відповідно. Тому, введення описаних сполук можуть здійснювати в комбінації з додатковими терапіями, відомими фахівцям у цій галузі техніки, при запобіганні або лікуванні раку, такими як радіаційна терапія або цитостатичні засоби, цитотоксичні засоби, інші протиракові засоби і інші ліки, які полегшують симптоми раку або побічних ефектів будь-якого з ліків.

[368] Якщо препарат приготовлений з фіксованою дозою, така комбінація продуктів використовує описані сполуки з підходящим діапазоном дозування. Запропоновані в цьому документі сполуки можуть також вводитися послідовно з іншим протираковими або цитотоксичними засобами, коли використання комбінованої рецептури недоречно. У контексті даного документа комбінована терапія не обмежується послідовністю введення; описані сполуки можуть бути введені до, одночасно з або після введення іншого протиракового або цитотоксичного засобу.

[369] У деяких варіантах реалізації винаходу, описані в цьому документі фармацевтичні композиції можуть включати сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль; додатковий засіб, вибраний з засобів, інгібуючих кінази (низькомолекулярні сполуки, поліпептид, антитіло, і т. д.), імунодепресант, протираковий засіб, противірусне засоби, протизапальний засіб, протигрибковий засіб, антибіотик або сполуку для антивазкулярної проліферації; і будь-який фармацевтично прийнятний носій, допоміжний засіб або несуче середовище.

[370] Варіант фармацевтичних композицій, описаних у цьому документі, включає сполуку, описану в цьому документі або її фармацевтично прийнятну сіль; і фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або несуче середовище. Такі композиції можуть необов'язково містити один або більше додаткових лікарських засобів, включаючи, наприклад, засоби, які інгібують кінази (низькомолекулярна сполука, поліпептид, антитіло, і т. д.), імунодепресанти, протиракові засоби, противірусні засоби, протизапальний засіб, протигрибковий засіб, антибіотики або сполуки для антивазкулярної проліферації.

[371] В одному аспекті винаходу сполука, запропонована в цьому документі або її фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки, і ізотопно-мічені похідні) або фармацевтичні композиції, запропоновані в цьому винаході, можуть показувати синергічну або кумулятивну ефективність при введенні в комбінації із засобами, які інгібують утворення або активність інших(іншої) кіназ(и). Така комбінація може зменшувати небажаний побічний ефект сполук і композицій, описаних у цьому документі, якщо такий ефект трапляється.

[372] У деяких варіантах реалізації винаходу лікування може бути проведене в комбінації з однією або більше протиракових терапій, включаючи операцію, радіаційну терапію (наприклад, гамма-радіацію, радіаційну терапію пучком нейтронів, радіаційну терапію пучком електронів, протонну терапію, брахітерапію і системні радіоактивні ізотопи, і т. д.), ендокринну терапію, модифікатори біологічної відповіді (наприклад, інтерферони, інтерлейкіни, і фактор некрозу пухлини (TNF)), гіпертермію, кріотерапію, засоби ослаблення шкідливих побічних ефектів (наприклад, протиблювотні засоби), і інші ліки для хіміотерапії раку. Інші засоби можуть бути введені, використовуючи рецептуру, шлях введення і режим дозування такий же або відмінний від того, який був використаний для сполук, запропонованих у цьому документі.

[373] Для лікування мутантних EGFR-опосередкованих захворювань і мутантних HER2-опосередкованих захворювань, запропонована в цьому документі сполука або її

фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки, і ізотопно-мічені похідні або запропоновані в цьому документі фармацевтичні композиції, можуть бути застосовані в комбінації з ліками, що звичайно прописуються, включають, але не обмежуваним, протиракові ліки (наприклад, антипроліферативні засоби, антиангіогенні засоби і інші хіміотерапевтичні засоби). В іншому аспекті в цьому документі пропонується фармацевтична композиція для інгібування аномального клітинного росту в суб'єкта, яке містить кількість запропонованої в цьому документі сполуки або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних, у комбінації з кількістю протиракового засобу (наприклад, хіміотерапевтичного засобу). У цей час у цій галузі техніки багато хіміотерапевтичних засобів відомо і може бути застосовано в комбінації із запропонованими у цьому документі сполуками. У деяких варіантах реалізації винаходу, хіміотерапевтичний засіб може бути вибраний з інгібіторів мітозу, алкілуючих агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомераз, модифікаторів біологічного відгуку, антигормонів, інгібіторів ангіогенезу, антибіотиків, імунологічних препаратів, засобів інтерферонового типу і антиандрогенів. Необмежуючі приклади включають хіміотерапевтичні препарати, цитотоксичні засоби і небілкові низькомолекулярні молекули, такі як Глівек® (Іматиніб Мезилат), Велкейд® (бортезоміб), Касодекс (бікалутамід), Іресса® і Адриаміцин, також як і багато хіміотерапевтичних засобів. Необмежуючі приклади хіміотерапевтичних засобів включають алкілуючі агенти, такі як тіотепа і циклофосфамід (ЦИТОКСАН®); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азириди. такі як бензодоба, карбоквон, метуредоба і уредоба; етиленаміни і метиламеламіни, включаючи альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфорсфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилломеланін; інгібітори ТКБ, такі як ібрутиніб (PCI-32765) і AVL-292; інгібітори HDAC такі як вориностат, ромідепсин, панобіностат, вальпроєва кислота, беліностат, моцетиностат, абрексіностат, ентитостат, SB939, ресміностат, гвіностат, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 і кеветрин; інгібітори JAK-STAT, такі як лестауртиніб, тофацитиніб, руксолітиніб, пакритиніб, СҮТ387, барицитиніб, фостаматиніб, GLPG0636, TG101348, INCB16562 і AZD1480; азотисті іприти, такі як бендамустин, хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, хлорметин, хлорметин оксид гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустин; антибіотики, такі як аклациномізини, актиноміцин, аутроміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, каліхіміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, Касодекс™, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, мікофеноліва кислота, ногаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, пралатрексат, птероптерин, триметрексат; пуринові аналоги, такі як флударабін, 6-меркаптопуриної, тіаміприн, тіогуанін; піримідинові аналоги, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дідоексіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мелітіостан, тестолактон; засоби, що пригнічують функції надниркових залоз, такі як аміноглютетимід, мілотан, трилостан; фолієва кислота, освіжувач, такий як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінова кислота; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; еліптиній ацетат; етоглюцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лонідамін; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK®; разоксан; сизофуран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; таксани, наприклад, паклітаксел (ТАКСОЛ™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерсі.) і доцетаксел (ТАКСОТЕР™, Rhone-Poulenc Rorer, Антоні, Франція) і АБРАКСАН® (паклітаксел протеїн-зв'язані частинки); ретиноева кислота; еспераміцини, капецитабін; і фармацевтично прийнятні форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно-мічені похідні будь-якого з вищезгаданого. Як додатні хіміотерапевтичні засоби антигенів демаскування служать антигормональні препарати, які регулюють або інгібують дію гормонів у пухлинах, такі як антиестрогени, що включають, наприклад, тамоксифен (Нолвадекс™), ралоксифен, інгібуючі ароматазу 4(5)-імідазоли, 4-

гідрокситамоксифен, триоксифен, коексифен, LY 117018, онапристон і тореміфен (Фарестон); і антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамідлеупролід і гозерелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; платинові аналоги, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); иіфосфамід; мітоміцин С; мітоксантрон; 5 вінкрисдин; вінорельбін; навельбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (CPT-11); інгібітори топоізомерази RFS 2000; і диформетилорнітин (DMFO).

[374] При бажанні сполуки або фармацевтичні композиції, запропоновані в цьому документі, можуть бути використані в комбінації зі звичайно призначуваними протираковими ліками такими як, але не обмежуючись ними, Герцептин®, Авастин®, Ербітукс®, Ритуксан®, Таксол®, Арімідекс®, Таксотер®, ABVD, АБІЦИН, Абаговомаб, Акридин карбоксамід, Адектумумаб, 17-N-аліламіно-17-деметоксигельданаміцин, Альфарадин, Альвоцидид, 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон, Амонафид, Антрацендіон, Анти-CD22 імунотоксини, Протипухлинні, Антитуморогенні трави, Апазиквон, Атипримод, Азатиоприн, 15 Белотекан, Бендамустин, BIBW 2992, Бірикодар, Бросталіцин, Бріостатин, Бутіонін сульфоксидин, CBV (хіміотерапія), Калікулін, Кризотиніб, неспецифічні протипухлинні засоби клітинного циклу, Дихлороцтова кислота, Дискодермолід, Ельзамітруцин, Еноцитабін, Епотилон, Ерибулін, Еверолімус, Ексатекан, Ексісулінд, Феругінол, Фородезин, Фосфестрол, ICE режим терапії, IT-101, Імексон, Імківмод, Індолокарбазол, Ірофульфен, Ланіквідар, Ларотаксел, 20 Леналідомід, Лукантон, луртотекан, Мафосфамід, Мітозолмід, Нафоксидин, Недаплатин, Олапариб, Ортатаксел, PAC-1, Азіміна трилопатева, Піксатрон, протеасомний інгібітор, Ребеккамуцин, Резиквівмод, Рубітекан, SN-38, Саліноспорамід А, Сапацитабін, Stanford V, Свайнсонін, Талапорфін, Тариквідар, Тегафур-урацил, Темодар, Тезетаксел, Триплатин тетранітрат, Трис(2-хлоретил)амін, Троксацитабін, Урамустин, Вадимезан, Вінфлуїнін, ZD6126, і 25 Зосуквідар.

[375] Інші хіміотерапевтичні засоби включають, але не обмежуються ними, антиестрогенні засоби (наприклад, тамоксифен, ралоксифен і мегестрол), ЛГРФ-агоністи (наприклад, гостркрин і лейпролід), антиандрогени (наприклад, флутамід і бікалутамід), фотодинамічні терапії (наприклад, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Рс4, і деметокси-гіпокретин А(2BA-2-DMHA)), азотисті іприти (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, естрамустин, і мелфалан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин (BCNU) і ломустин (CCNU)), алкілсульфонати (наприклад бусульфат і треосульфат), триазени (наприклад, дакарбазин, темозолоамід), сполуки, що містять платину (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрисдин, 35 вінбластин, віндезин, і вінорелбін), таксоїди (наприклад, паклітаксел або еквівалент паклітакселу, такий як наночастинка альбумін-зв'язаного паклітакселу (Абраксан), паклітаксел, зв'язаний з докозагексасною кислотою (DHA-паклітаксел, Таксопрексін), поліглутамат-зв'язаний паклітаксел (PG-паклітаксел, паклітаксел поліглумекс, CT-2103, XYOTAX), проліки, що активуються в пухлині (TAP), ANG1005 (Ангиопеп-2, зв'язаний із трьома молекулами 40 паклітакселу), паклітаксел-ЕС-1 (аклітаксел, зв'язаний з erbB2-розпізнавальним білком ЕС-1), і спряжений із глюкозою паклітаксел, наприклад, 2'-паклітакселметил 2-глюкопіранозил сукцинат; доцетаксел, таксол), епіподофіліни (наприклад, етопозид, етопозид фосфат, теніпозид, топотекан, 9-амінокамптотецин, кампто (іринотекан), іринотекан, криснатол, мітоміцин С), антиметаболіти, інгібітори DHFR (наприклад, метотрексат, дихлорметотрексат, триметотрексат, едатрексат), інгібітори дегідрогенази IMP (наприклад, мікофеноліва кислота, тіазофуридин, 45 рибавірин і ЕЛЬКАР), інгібітори рибонуклеотидредуктази (наприклад, гідроксисечовина і дефероксамін), аналоги урацилу (наприклад 5-фторурацил (5-FU), флоксуридин, доксифлуридин, ратитрексед, тегафур-урацил, капецитабін), аналоги цитозину (наприклад, цитарабін (ага С), цитозин арабінозид і флударабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин і Тіогуанін), аналоги Вітаміну D3 (наприклад, EB 1089, CB 1093, і KH 1060), 50 інгібітори ізопренілування (наприклад, ловастатин), дофамінергічні нейротоксини (наприклад, 1-метил-4-фенілпіридиній іон), інгібітори клітинного циклу (наприклад, стауроспорин), актиноміцин (наприклад, актиноміцин D, дактиноміцин), блеоміцин (наприклад, блеоміцин А2, блеоміцин В2, пепломіцин), антрациклін (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, пегілований 55 ліпосомальний доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, мітоксантрон), інгібітори MDR (наприклад, верапаміл), інгібітори Ca^{2+} АТФ-ази (наприклад, тапсигаргін), іматиніб, талідомід, леналідомід, інгібітори тирозинкінази (наприклад, акситиніб (AG013736), босутиніб (SKI-606), сидіраніб (RECENTINTM, AZD2171), дасатиніб (СПРАЙСЕЛ®, BMS-354825), ерлотиніб (ТАРЦЕВА®), гефітиніб (ИРЕССА®), іматиніб (Глівек®, CGP57148B, STI-571), 60 лапатиніб (ТАЙКЕРБ®, ТАЙВЕРБ®), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (NKI-272), нілотиніб

(ТАСИГНА[®]), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (СУТЕНТ[®], SU11248), тоцераніб (PALLADIA[®]), вандетаніб (ЗАКТИМА[®], ZD6474), ваталаніб (РТК787, РТК/ZK), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН[®]), бевацизумаб (АВАСТИН[®]), ритуксимаб (РИТУКАН[®]), цетуксимаб (ЕРБИТУКС[®]), панітумумаб (ВЕКТИБІКС[®]), ранібізумаб (Луцентис[®]), сорафеніб (НЕКСАВАР[®]), еверолімус (АФІНІТОР[®]), алемтузумаб (КАМПАТ[®]), гемтузумаб озогоміцин (МІЛОТАРГ[®]), темсиrolімус (ТОРІЗЕЛ[®]), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітиніб лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (ТОВОКТМ[®]), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (ВАРГАТЕФ[®]), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP 11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, абр XL228), протеасомні інгібітори (наприклад, бортезоміб (Велкейд[®])), інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, темсиrolімус (CCI-779), еверолімус (RAD-001), ридафоролімус, AP23573 (ARIAD), AZD8055 (Astrazeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), Sfl126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI)), облімерсен, гемцитабін, каміноміцин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, дакарбазин, прокарбазин, преднізолон, дексаметазон, камптотецин, плікаміцин, аспарагіназа, аміноптерин, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, леурозидин, леурозин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолід, каміноміцин-аміноптерин і гексаметилмеламін.

[376] У деяких варіантах реалізації винаходу протираковий засіб може бути вибраний з, але не обмежується ними, одного або більше наступних антиметаболітів: 5-FU-фібриногену, акантифолієвої кислоти, амініотіадіазолу, бреквінару натрію, кармофуру, CibaGeigy CGP-30694, циклопентилцитозину, цитарабін фосфату стеарату, кон'югатів цитарабіну, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, дезагуанідину, дидеоксицитидину, дидеоксигуанозину, дидокса, Yoshitomi DMDC, доксифлуридину, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, фазарабіну, флоксуридину, флударабін фосфату, 5-фторурацилу, N-(21-фуранидил) фторурацилу, Daiichi Seiyaku FO-152, ізопропілпіролізину, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, метобензаприму, метотрексату, Wellcome MZPES, норспермідину, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, пентостатину, піротрексему, плікаміцину, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC788, тіогуаніну, тіазофурину, Erbamont TIF, триметрексату, інгібіторів тирозинкінази, Taiho UFT і урицитину.

[377] У деяких варіантах реалізації винаходу протираковий засіб може бути вибрано з, але не обмежуватися ними, одного або більше наступних засобів алкілюючого типу: Shionogi 254-S, аналогів алдофосфаміду, альтретаміну, анакситрону, Boehringer Mannheim BBR-2207, бестрабуцилу, будотитану, Wakunaga CA-102, карбоплатину, кармустину, Chinoin-139, Chinoin-153, хлорамбуцилу, цисплатину, циклофосфаміду, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, циплатату, Degussa D 384, Sumimoto DACHP(My)2, дифенілспіромустину, цитостатичної диплатини, Erba похідні дистаміцину, Chugai DWA-2114R, ITI E09, елмустину, Erbamont FCE-24517, естрамустин фосфат натрію, фотемустину, Unimed G M, Chinoin GYKI-17230, гепсульфаму, іфосфаміду, іпроплатину, ломустину, мафосфаміду, мітолактолфу Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксаліплатину, Upjohn PCNU, преднімустину, Proter PTT-119, ранімустину, семустину, Smithkline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, спіромустину, Tanabe Seiyaku TA-077, тауромутсин, темозоломід, тероксирону, тетраплатину і тримеламолу.

[378] У деяких варіантах реалізації винаходу, протираковий засіб може бути вибрано з, не обмежуючись лише ними, один або більше із наступних засобів антибіотичного типу: Taiho 4181-A, алкрубіцину, актиноміцину D, актинопланону, Erbamont ADR-456, похідній аероплісину, Ajinomoto AN II, Ajinomoto AN3, анізоміцинів Nippon Soda, антрацикліну, азиноміцину-A, бісукаберину, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BNY-25551, Bristol-Myers BNY-26605, Bristolmyers BNY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, блеоміцин сульфату, бриостатину-1, Taiho C-1027, каліхеаміцину, хромоксиміцину, дактиноміцину, даунорубіцину, Куова Hakko DC-102, Куова Hakko DC-79, Куова Hakko DC-88A, Куова Hakko, DC89-al, Куова Hakko DC92-B, дитрисарубіцину B, Shionogi DOB-41, доксорубіцину, доксорубіцин-фібриногену, ельзаміцину-A, епірубіцину, ербстатину, езорубіцину, еспераміцину-Al, еспераміцину-Alb, Erbamont FCE21954, Fujisawa FK-973, фостриєцину, Fujisawa FR-900482, глідобактину, грегатину-A, гринкаміцину, гербіміцину, ідарубіцину, ілудинів, казусаміцину, кесарірходинів, Куова Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Куова Hakko KT-5432, Куова Hakko KT-5594, Куова Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, меногарилу, мітоміцину, мітоксантрону, Smithkline M-TAG, неоенактину, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, оксалізіну, оксауноміцину, пепломіцину, пілатину, пірарубіцину, поротраміцину, піринданицину A, Tobishi RA-I, рапаміцину, ризоксину, родорубіцину, сибаноміцину, сивенміцину, Sumitomo SM5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, сорангіцину-A, спарсоміцину, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B,

SS Pharmaceutical SS-9816B, стефаміцину В, Taiho 4181-2, талузоміцину, Takeda TAN-868A, терпентецину, тразину, трикрозаніну А, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 і зорубіцину.

[379] У деяких варіантах реалізації винаходу, протираковий засіб може бути вибраний з, але не обмежуючись ними, одного або більше наступних протипухлинних засобів, що включають взаємодіючі з тубуліном засоби, інгібітори топоізомерази II, інгібітори топоізомерази I і гормональні засоби: β-каротин, β-дифторметил-аргінін, ацитретин, Biotec AD-5, Kyorin АНС-52, алстонін, амонафід, амфетиніл, амсакрин, Ангіостат, анкіноміцин, антинеопластон А10, антинеопластон А2, антинеопластон А3, антинеопластон А5, антинеопластон AS2-1F Henkel APD, афідіколін гліцинату, аспарагіназу, Аварол, бакхарин, батрацилін, бенфлурон, бензотрипт, Ipsen-Beaufour BIM-23015, бісантрен, Bristomyers BNY-40481, Vestar бор-10, бромфосфамід, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, карацемід, карметизол гідрохлорид, Ajinomoto CDAF, хлорсульфахіноксалон, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI958, кланфенур, клавіриденон, ICN сполука 1259, ICN сполука 4711, Контракан, Yakult Honsha CPT-11, криснотол, курадерм, цитохалазин В, цитарабін, цитоцин, Merz D-609, DABIS малеат, дакарбазин, дателліптиній, дидемнін-В, дигематопорфіриновий етер, дигідроленперон, диналін, дистаміцин, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, доцетаксел еліпрабін, еліптиній ацетат, Tsumura EPMTС, епотилони, ерготамін, етопозид, етретинат, фенретидин, Fujisawa FR-57704t нітрат галію, генквадафнін, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, грифолан NMF5N, гексадецилфосфохолін, Green Cross HO-221, гомохарингтонін, гідроксисечовину, BTG ICRF-187, ілмофозин, ізоглутамін, ізотретиноїн, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76Coona, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, лейкорегулін, лонідамін, Lundbeck LU 1121 Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, маріцин, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, мербарон, похідні мероціаніну, метиланіліноакридин, Molecular Genetics MG136, мінактивін, мітонафід, мітоквідон мопідабол, мотретинід, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(ретиноїл)амінокислоти, Nisshin Flour Milling N-021, N-ациловані-дегідроаланіни, нафазатром, Taisho NCU-190, похідне нокодазолу, Нормосанг, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, окреотид, Ono ONO-112, оквізаноцин, Akzo Org-10172, паклітаксел, панкреатистатин, пазеліптин, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT пептид D, піроксантрон, полігематопорфірин, поліпротонна кислота, Efamol порфірин, пробіман, прокарбазин, проглумід, Invitron протеолітичний нексин I, Tobishi RA-700, разоксан, Sapporo Breweries RBS, рестриктин-Р, ретеліптин, ретиноєва кислота, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, Smithkline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, Seapharm SP10094, спатол, похідні спіроциклопропану, спірогерманій, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, стриполдинон, Стиполдинон, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, супероксид дисмутази, Toyama T-506, Toyama T-680, таксол, Teijin TEI-0303, теніпозид, талібластин, Eastman Kodak TJB-29, токотриснол топотекан, Топостин, Teijin TT82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, украин, Eastman Kodak USB-006, вінбластин сульфат, вінкристин, віндезин, вінестрамід, вінорелбін, вінтриптол, вінзолідин, вітаноліди і Yamanouchi YM.

[380] У деяких варіантах реалізації винаходу, додатковий лікарський засіб може бути вибраний з, але не обмежений ними, ацеманану, акларубіцину, альдеслейкіну, алемтузумабу, алитретиноїну, алтретаміну, аміфостину, амінолевулінової кислоти, амрубіцину, амсакрину, анагреліду, анастрозолу, ANCEP, анцестиму, Арглабіну, триоксиду миш'яку, BAM 002 (Novelos), бексаротену, бікалутаміду, броксуридину, капецитабіну, селмолейкіну, цетрореліксу, кладрибіну, клотримазолу, цитарабіну октофосфату, DA 3030 (Dong-A), даклізумабу, денілейкіну дифтитоксу, деслореліну, дексразоксану, дилазепу, доцетакселу, докозанолау, доксеркальціферолу, доксифлуридину, доксорубіцину, бромокриптину, кармустину, цитарабіну, фторурацилу, НІТ диклофенаку, інтерферону альфу, даунорубіцину, доксорубіцину, третиноїну, еделфозину, едреколомаб ефломітину, емітефуру, епірубіцину, епоетину бета, етопозиду фосфату, ексеместану, ексисулінду, фадразолу, філграстиму, фінастериду, флударабіну фосфату, форместану, фотемустину, нітрату галію, гемцитабіну, гемтузумаб зогаміцину, комбінації гімерацил/отерацил/тегафур, глікопину, гозерелін, гептаплатин, хоріонічного гонадотропіну людини, ембріонального альфа-фетопротейну людини, ібандронової кислоти, ідарубіцину, (іміквімоду, інтерферону альфу, інтерферону альфу, природного, інтерферону альфа-2, інтерферону альфа -2а, інтерферону альфа -2b, інтерферону альфа -N1, інтерферону альфа -N3, інтерферон альфакона1, інтерферону альфа, природного, інтерферону бета, інтерферону бета-1а, інтерферону бета-1b, інтерферону гамма, природного інтерферону гамма-1а, інтерферону гама -1b, интерлейкіну-І бета, іобенгуану, ірсогландину,

ланреотиду, LC 9018 (Yakult), лефлуноміду, ленограстиму, лентіану сульфату, петрозолу, лейкоцитарного інтерферону альфа, лейпрореліну, левамізолу + фторурацилу, ліарозолу, лобоплатину, лонідаміну, ловастатину, мазопроколу, меларсопролу, метоклопраміду, міфепристону, мілтефозину, міримостиму, гетеролітичної дволанцюгової РНК, мітогуазону, мітолактолу, мітоксантрону, молграмостиму, нафареліну, налоксону + пентазоцину, нартограстиму, недаплатину, нілутаміду, носкапіну, нового еритроцитопоез стимулюючого білку, NSC 631570 остреотиду, опрелвекіну, осатерону, оксаліплатину, паклітакселу, памідронової кислоти, пегаспарази, пегінтерферону альфа-2b, пентозанполісульфату натрію, пентостатину, піцибанілу, пірарубіцину, поліклонального антитимоцитарного антитіла кролика, поліетиленгліколю інтерферону альфа-2a, порфімеру натрію, ралоксифену, ралтитрекседу, расбурикази, ренію Re 186етидронату, ретинаміду RII, ритуксимаб, ромуртиду, самарію (153 Sm) лексидронаму, сарграмостиму, сизофірану, собузоксану, сонермін, хлориду стронцію-89, сураміну, тасонермину, тазаротену, тегафуру, темапорфіну, темозоломідом, теніпозиду, тетрахлородекаоксиду, талідомідом, тимальфазину, тиреотропіну альфа, топотекану, тороміфену, тозитумаб-йоду 131, трастузумаб, треосульфану, третиноїн, трилостану, триметрексату, триптореліну, альфа фактора некрозу пухлини, природного, убенімексу, вакцини проти раку сечового міхура, вакцини Мураяма, вакцини лізату меланому, валрубіцину, вертепорфіну, вінорелбіну, Вірулізину, зиностатину стималамеру або золедронової кислоти; абареліксу; AE 941 (Aeterna), амбамустину, антисмислового олігонуклеотиду, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимабу, децитабіну, дексаміноглутетимідом, діазиквону, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), енілурасил, етанидазолу, фенретиниделаєї філгратиму SDO1 (Amgen), фулвестранту, галоцитабіну, гастрину 17 імуногену, HLA-B7 генотерапії (Vical), гранулоцитарно-моноцитарного колонестимулювального фактора, гістаміну гідрохлориду, ібритумабу тіуксетану, іломастату, IM 862 (Cytran), інтерлейкіну іпроксифену, LDI 200 (Milkhaus), леридистиму, линтузумабу, CA 125 MAb (Biomira), раку MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 і Fc MAb (Medarex), ідіотипічного 105AD7 MAb (CRC Technology), ідіотипічного CEA MAb (Trilex), LYM йод 131 MAb (Techniclone), поліморфного епітеліального муцин-ітрію 90 MAb (Antisoma), маримастату, меногарилу, мітумабу, мотексафину, гадолінію, MX 6 (Galderma), неларабіну, нолатрекседу, P 30 білка, пегвісоманту, пеметрекседу, порфіроміцину, приномастату, RL 0903 (Shire), рубітеккану, сатраплатину, фенілацетату натрію, спарфозієвої кислоти, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN)у SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратіомолібдату, талібластину, тромбopoетину, етилетиопурпурину оловп, тирапазаміну, протиракової вакцини (Biomira), противомеланомної вакцини (New York University), противомеланомної вакцини (Sloan Kettering Institute), противомеланомної отнolітичної вакцини (New York Medical College), вакцина клітинного лізату вірусної меланому (Royal Newcastle Hospital) або валсподару.

[381] У деяких варіантах реалізації винаходу, додатковий лікарський засіб може бути вибраний з, але не обмежуватися ними, протиракового алкілуючого або інтеркалюючого засобу (наприклад, мехлоретаміну, хлорамбуцилу, Циклофосфамідом, Мелфалану і Іфосфамідом); антиметаболіту (наприклад, Метотрексатом); антагоніста пурину або антагоніста піримідину (наприклад, 6-меркаптопурину, 5-фторурацилу, Cytarabile, і Гемцитабіну); веретенної отрути (наприклад, Вінбластину, Вінкрістину, Вінорелбіну і Паклітакселу); подофілотоксину (наприклад, Етопозиду, Іринотекану, Топотекану); антибіотику (наприклад, Доксорубіцину, Блеоміцину і Мітоміцину); нітрозосечовини (наприклад, Кармустину, Ломустину); неорганічного іону (наприклад, Цисплатину, Карбоплатину, Оксаліплатину або оксиплатину); ферменту (наприклад, Аспарагінази); гормону (наприклад, Тамоксифену, Лейпролідом, Флутамідом і Мегестролом); інгібітору mTOR (наприклад, Сиролімусом (рапаміцином), Темсиролімусом (CCI779), Еверолімусом (RAD001), AP23573 або інших сполук, описаних у патенті США № 7091213); протеасомного інгібітору (такого як Велкейд, іншого протеасомного інгібітору див. наприклад, WO 02/096933) або іншого інгібітору NF-κB, включаючи, наприклад, інгібітор IκK); інших інгібіторів кіназ (наприклад, інгібітору Src, BCR/Abl, kdr, flt3, aurora-2, глікоген-синтази-кінази-3 ("GSK-3"), кінази EGF-R (наприклад, Іресса, Тарцева, і т.д.), кінази VEGF-R, кінази PDGF-R, і т.д.); антитіла, розчинного рецептора або іншого антагоніста рецептора проти рецептора або гормону, залученого в рак (включаючи рецептори, такі як EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR і IGF-R; і засобу, такі як Герцептин, Авастин, Ербітукс, і т. д.); і т. д.

[382] Приклади інших лікарських засобів, які згадані де-небудь в цьому документі і включають серед інших, Зилоприм, алемтузумаб, алтретамін, аміфостин, настрозол, антитіла проти специфічного мембранного антигену простати (такі як MLN-591, MLN591RL і MLN2704), триоксид миш'яку, бексаротен, блеоміцин, бусульфан, капецитабін, Гліадел Вафер, целококсид, хлорамбуцил, цисплатин-епінефринний гель, клабридин, ліпосомальний цитарабін,,

ліпосомальний даунорубіцин, даунорубіцин, дауноміцин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубіцин, розчин Еліота В, епірубіцин, естрамустин, етопозид фосфат, етопозид, ексеместан, флударабін, 5-FU, фульвестрант, гемцитабін, гемтузумаб-озогаміцин, гозерелін ацетат, гідроксисечовина, ідарубіцин, ідарубіцин Ідаміцин, іфосфамід, іматиніб мезилат, іринотекан (або інший інгібітор топоізомерази, включаючи антитіла, такі як MLN576 (XR11576)), летрозол, лейковорин, лейковорин левамизол, ліпосомальний даунорубіцин, мелфалан, L-PAM, месна, метотрексат, метоксален, мітоміцин С, мітоксантрон, MLN518 або MLN608 (або інші інгібітори flt-3 рецептора тирозинкінази, або PDKG-R), ітоксантрон, паклітаксел, Пегадемаза, пентостатин, порфімер натрію, Ритуксимаб (РИТУКСАН®), тальк, тамоксифен, темозоламід, теніпозид, VM-26, топотекан, тореміфен, 2C4 (або інше антитіло, яке заважає передачі сигналу, опосередкованого HER2), третиноїн, ATRA, валрубіцин, вінорелбін, або памідронат, золедронат або інший бісфосфонат.

[383] Ілюстративні приклади біотерапевтичних засобів включають, але не обмежуються ними, інтерферони, цитокіни (наприклад, фактор некрозу пухлини, інтерферон α , інтерферон γ), вакцини, гемопоетичні фактори росту, моноклональну серотерапію, імуностимулятори та/або імуномодулюючі засоби (наприклад, IL-1, 2, 4, 6 або 12), фактори росту імунної клітини (наприклад, GM-CSF) і антитіла (наприклад Герцептин (трастузумаб), T-DM1, АВАСТИН (бевацизумаб), ЕРБИТУКС (цетуксимаб), Вектибікс (панітумумаб), Ритуксан (ритуксимаб), і Бексар (тозитумумаб)).

[384] У деяких варіантах реалізації винаходу, хіміотерапевтичний засіб може бути вибраний з інгібіторів HSP90. Інгібітор HSP90 може являти собою похідну гелданаміцину, наприклад, бензохінон або гідрохінон анзаміциновий інгібітор HSP90 (наприклад, IPI-493 id/або IPI-504). Необмежуючі приклад інгібіторів HSP90 включають IPI-493, IPI-504, 17-AAG (також відомий як танеспіміцин або CNF-1010), BIIB-021 (CNF-2024), BIIB-028, AUY-922 (також відомий як VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, Макбецин (наприклад, Макбецин I, Макбецин II), CCT-018159, CCT 129397, PU-H71 або PF-04928473 (SNX-2112).

[385] У деяких варіантах реалізації винаходу, хіміотерапевтичний засіб може бути вибраний з інгібіторів PI3K. У деяких варіантах реалізації винаходу, інгібітор PI3K може являти собою інгібітор дельта- і гамма- ізоформ PI3K. У деяких варіантах реалізації винаходу, інгібітор PI3K може являти собою інгібітор альфа-ізоформ PI3K. В інших варіантах реалізації винаходу, інгібітор PI3K може являти собою одну або більше альфа, бета, дельта і гамма- ізоформ PI3K. Ілюстративні приклади інгібіторів PI3K, які можуть спільно застосовуватися, описані в, наприклад, WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310, і US 2011/0046165. Додаткові інгібітори PI3K, які можуть застосовуватися в комбінації, включають, але не обмежуються ними AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL499, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101 (GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886, і подвійний інгібітор PI3K (наприклад, Novartis BEZ235).

[386] У деяких варіантах реалізації винаходу, у цьому документі пропонується спосіб застосування сполуки, запропонованої в цьому документі або її фармацевтично прийнятної форми (наприклад, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, ізомерів, проліків і ізотопно-мічених похідних), або фармацевтичних композицій, запропонованих у цьому документі, у комбінації з радіаційною терапією при інгібуванні росту ідіобластів або лікуванні гіперпроліферативного захворювання в пацієнта

Способи проведення радіаційної терапії відомі в цій галузі техніки і вказані способи можуть бути застосовані в комбінованій терапії, описаній в цьому документі. Введення сполуки, запропонованої в цьому документі, у вказаній комбінованій терапії може бути визначене відповідно до опису в цьому документі.

[387] Радіаційна терапія може бути проведена за допомогою одного з декількох способів або комбінації способів, що включають без обмеження зовнішню дистанційну променеву терапію, внутрішню променеву терапію, імплатну радіацію, стереотаксичну радіохірургію, системну радіаційну терапію, радіотерапію і постійну або тимчасову внутрішньотканинну брахітерапію. Термін "брахітерапія" у контексті даного документа, стосується радіаційної терапії, що доставляється за допомогою просторово обмеженим радіоактивним матеріалом, вставленим у тіло в або близько до пухлини або інше місце проліферативної тканини. Термін використовується без обмеження, включаючи радіоактивні ізотопи (наприклад, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, і радіоактивні ізотопи Lu). Джерела радіації, що підходять для застосування як «клітинні кондиціонери», запропоновані в цьому документі, включають як тверді тіла, так і рідини. як необмежуючий

приклад джерело радіації може являти собою радіонуклід, такий як 1-125, 1-131, Yb 169, Ir-192 у вигляді твердого джерела, I-125 у вигляді твердого джерела, або інші радіонукліди, які випускають фотони, бета-частинки, гамма-випромінювання або інші види випромінювання, що застосовуються в лікувальних цілях. Радіоактивний матеріал також може являти собою рідину, отриману з розчину радіонукліда(ів), наприклад, розчину I-125 або I-131 або радіоактивна рідина може бути отримана, використовуючи суспензію підходящої рідини, що містить дрібні частинки твердих радіонуклідів, таких як Au-198, Y-90. Більш того, радіонуклід(и) може бути введений у гель або радіоактивні мікросфери.

[388] Без обмеження якою-небудь теорією, запропоновані в цьому документі сполуки або їх фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки, і ізотопно-мічені похідні) або фармацевтичні композиції, запропоновані в цьому документі, можуть приводити ідіобласти в стан більш чутливий до лікування радіацією з метою вбити та/або інгібувати ріст таких клітин. Відповідно, у цьому документі пропонується спосіб сенсibilізації ідіобластів у пацієнта для лікування радіацією, який включає введення пацієнту кількості запропонованої в цьому документі сполуки або її фармацевтично прийнятних форм (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки, і ізотопно-мічені похідні), кількість якої ефективна для сенсibilізації ідіобластів для лікування радіацією. Кількість сполуки, використаної в вказаному способі, може бути визначена відповідно до засобів, що використовуються для встановлення ефективних кількостей таких сполук, описаних у цьому документі.

[389] Запропоновані в цьому документі сполуки або їх фармацевтично прийнятна форма (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки, і ізотопно-мічені похідні, або фармацевтичні композиції, запропоновані в цьому документі, можуть бути використані в комбінації з кількістю однієї або більше речовин, вибраних із засобів антиангіогенезу, інгібіторів передачі сигналу і антипроліферативних засобів, інгібіторів гліколізу, або інгібіторів аутофагії.

[390] Засоби антиангіогенезу, такі як MMP-2 інгібітори (матричної металопротеїнази 2), інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9), і інгібітори COX-11 (циклооксигенази 11), можуть застосовуватися разом зі сполукою, запропонованою у цьому документі, і фармацевтичними композиціями, описаними в цьому документі. Засоби антиангіогенезу включають, наприклад, рапаміцин, темсиролімум (CCI-779), еверолімум (RAD001), сорафеніб, сунитиніб і бевацизумаб. Приклади придатних інгібіторів COX-II включають ЦЕЛЕБРЕКС™ (алекоксиб), вальдекоксиб, і рофекоксиб. Приклади придатних інгібіторів матричних металопротеїназ описані в WO 96/33172, WO 96/27583, Європейській Патентній Заявці No. 97304971.1, Європейській Патентній Заявці № 99308617.2, WO 98/07697, WO 98/03516 (опублікованої 29 січня 1998), WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, Європейському Патенті 606046, Європейському Патенті 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO99/29667, Міжнародній Патентній Заявці № PCT/1B98/01113, Європейській Патентній Заявці №. 993022321, Заявці на Патент Великобританії № 9912961.1, Попередній Заявці на Патент США № 60/148464, Опублікованій патентній заявці США №5863949, Опублікованій патентній заявці США №. 5861510, і Європейському Патенті 780386, усі з яких включені в цей опис у повному обсязі за допомогою посилання. У деяких варіантах реалізації винаходу, інгібітори MMP-2 і MMP-9 являють собою інгібітори, які мають малу або не мають активності по відношенню до MMP-1. Інші варіанти реалізації винаходу включають ті, які селективно інгібують MMP-2 та/або AMP-9 відносно інших матричних металопротеїназ (тобто MAP-I, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-II, MMP-12 і MMP-13). Деякі необмежуючі приклади інгібіторів MMP являють собою AG-3340, RO 32-3555, і RS 13-0830.

[391] Інгібітори аутофагії включають, але не обмежуються ними, хлорохін, 3-метиладенін, гідроксихлорохін (Плакеніл™), бафіломіцин A1, 5-аміно-4-імідазол карбоксаміду рибозид (AICAR), оадаїкова кислота, токсини водоростей, що пригнічують аутофагію які інгібують протеїнфосфатази типу 2A або типу 1, аналоги cAMP, і ліки, які підвищують рівень cAMP, такі як аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин рибозид, і вінбластин. Додатково, також можуть бути використані антисмислові або siRNA, які інгібують експресію білків, включаючи, але не обмежуючись ATG5 (який залучений у процес аутофагії).

[392] Лікарські засоби, які можуть бути введені разом зі сполуками, запропонованими в цьому документі або їх фармацевтично прийнятною формою (наприклад, фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами, ізомерами, проліками і ізотопно-міченими похідними), включають будь-які підходящі ліки придатні для доставки шляхом інгаляції, наприклад, анальгетики (наприклад, кодеїн, дигідроморфін, ерготамін, фентаніл або морфін);

антиангінальні препарати, (наприклад, дилтіазем; протиалергічні засоби, наприклад, кромоглікат, кетотифен або недокроміл); антибактеріальні лікарські засоби (наприклад, цефалоспорини, пеніциліни, стрептоміцин, сульфонаміди, тетрацикліни або пентамідин); антигістамінні засоби (наприклад, метапірилен; протизапальні засоби, наприклад, беклометазон, флунізолід, будесонід, типредан, триамцинолон ацетонід або флутиказон); засоби проти кашлю (наприклад, носкапін; бронхолітичні засоби, наприклад, ефедрин, адреналін, фенотерол, формотерол, ізопреналін, метапротеренол, фенілефрин, фенілпропаноламін, пірбутерол, репротерол, римітерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталін, ізетарин, тулобутерол, орципреналін або (-)-4-аміно-3,5-дихлор- α -[[[6-[2-(2-піридиніл)етокси]гексил]-аміно]метил]бензолметанол); діуретичні засоби, (наприклад, амілорид); антихолінергічні засоби (наприклад, іпратропій, атропін або окситропій); гормони, (наприклад, кортизон, гідрокортизон або преднізолон); ксантини (наприклад, амінофілін, холін тіофілінат, лізин теофілінат або теофілін); і терапевтичні білки і пептиди, (наприклад, інсулін або глюкагон). Фахівцям в цій галузі техніки буде зрозуміло, що де необхідно лікарські засоби можуть бути використані у формі солей (наприклад, лужних металів або солей амінів або кислотнo-адитивних солей) або естерів (наприклад, естерів, що містять нижчий алкіл) для оптимізації активності та/або стійкості лікарського засобу.

[393] Інші ілюстративні приклади лікарських засобів, придатних для комбінованої терапії, включають, але не обмежуються ними, описані вище агенти, радіаційну терапію, антагоністи гормонів, гормони і їх рилізінг-фактори, тиреоїдні і антитиреоїдні засоби, естрогени і прогестини, андрогени, адренокортикотропний гормон; адренокортикальні стероїди і їх синтетичні аналоги; інгібітори синтезу і дії адренокортикальних гормонів, інсулін, пероральні гіпоглікемічні агенти і фармакологію ендокринної частини підшлункової залози, агенти, що впливають на кальцифікацію і ремоделювання кістки: кальцій, фосфат, паратиреоїдний гормон, вітамін D, кальцитонін, вітаміни, такі як водорозчинні вітаміни, комплекс вітаміну B, аскорбінова кислоти, жиророзчинні вітаміни, вітаміни A, K, і E, фактори росту, цитокіни, хемокіни, агоністи і антагоністи мускаринових рецепторів; антихолінестеразні засоби; агенти, що впливають на нервово-м'язовий синапс та/або автономні ганглії; катехоламіни, симпатоміметичні ліки, і агоністи і антагоністи адренергічного рецептора; і агоністи і антагоністи 5-гідрокситриптамінового (5-HT, серотонінового) рецептора.

[394] Лікарські засоби можуть також включати засоби для лікування болю і запалення, такі як гістамін і антагоністи гістаміну, брадикінін і антагоністи брадикініну, 5-гідрокситриптамін (серотонін), ліпіди, отримані шляхом біотрансформації продуктів селективно гідролізу мембранних фосфоліпідів, ейкозаноїди, простогландіни, тромбосани, лейкотриєни, аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, болезаспокійливі-жарознижувальні засоби, засоби, які інгібують синтез простогландинів і тромбосанів, селективні інгібітори індукцiбельної циклооксигенази, селективні інгібітори індукцiбельної циклооксигенази -2, фізіологічно активні речовини, паракринні гормони, соматостатин, гастрин, цитокіни, які опосередковують взаємодії, включені в гуморальні і клітинні імунні реакції, фізіологічно активні похідні ліпідів, ейкозаноїди, [β -адренергічні агоністи, іпратропій, глюкокортикоїди, метилксантини, блокатори натрієвих каналів, агоністи опіоїдних рецепторів, блокатори кальцієвих каналів, мембраностабілізуючі засоби і інгібітори лейкотриєнів.

[395] Додаткові лікарські засоби, розглянуті в цьому документі, включають діуретичні, вазопресорні засоби, засоби антидіуретичні засоби, хімозин, ангіотензин, засоби придатні для лікування ішемії міокарда, антигіпертензивні засоби, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, [антагоністи β -адренергічного рецептора, засоби для лікування гіперхолістеринемії, і засобу для лікування дисліпідемії.

[396] Інші лікарські засоби, розглянуті в цьому документі, включають ліки, застосовувані для контролю над внутрішньошлунковою кислотністю, засоби для лікування виразкової хвороби, засоби для лікування гастроезофагеального рефлюксу, прокінетики, протиблювотні засоби, засоби, застосовувані при синдромі подразненої товстої кишки, засоби, використовувані при діареї, засоби, застосовувані при запорі, засоби, застосовувані при запальному захворюванні кишечника, засоби, застосовувані при біліарних захворюваннях, засоби, використовувані при захворюванні підшлункової залози. Лікарські засоби включають, але не обмежуються ними, засобу для лікування протозойних інфекцій, ліки, застосовувані для лікування малярії, амебіазу, лямбліозу, трихомонозу, трипаносомозу та/або лейшманіозу та/або ліки, застосовувані при хіміотерапії гелмінтозу. Інші лікарські засоби включають, але не обмежуються ними, антибактеріальні засоби, сульфонаміди, триметоприм-сульфаметоксазолхінолони, і засоби для інфекцій сечостатевої системи, пеніциліни, цефалоспорини і інші β -лактамі антибіотики, засоби, що містять аміноглікозиди, інгібітори

синтезу білка, ліки, застосовувані для лікування туберкульозу, комплексного захворювання, викликаного *Mycobacterium avium*, і лепри, протигрибкові засоби, протівірусні засоби, що включають неретровірусні засоби і антиретровірусні засоби.

[397] Приклади лікарських засобів на основі моноклональних антитіл, які можуть бути змішані зі сполукою за даним винаходом, включають, не обмежуються ними, антитіла до рецептора тирозинкінази (цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб), анти-CD20 антитіла (ритуксимаб, тозитумомаб) і інші антитіла, такі як алемтузумаб, бевацизумаб, і гемтузумаб.

[398] Більш того застосовані для імуномодуляції, лікарські засоби, такі як імуномодулятори, імунодепресивні засоби, толерогени і імуностимулятори пропонуються для використання в способах за даним документом. Додатково, лікарські засоби, що діють на кров і кровотворні органи, гемопоетичні засоби, фактори росту, мінерали і вітаміни, антикоагулянти, тромболітичні і антиагрегантні ліки. Додаткові лікарські засоби, які можуть бути змішані, які можуть бути змішані зі сполукою за даним винаходом можуть бути знайдені в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics" десятому виданні, виданому Hardman, Limbird and Gilman або Настільному довіднику лікаря, обидві з яких у повному обсязі включені в цей опис за допомогою посилання.

[399] Описані в цьому документі сполуки можуть бути застосовані в комбінації з іншими засобами, запропонованими в цьому документі, або іншими підходящими засобами, залежно від патологічного стану, який лікують. Тому, у деяких варіантах реалізації винаходу, сполуки, запропоновані в цьому документі, будуть введені з іншими засобами, які були описані вище. При застосуванні в комбінованій терапії, описані в цьому документі, сполуки можуть бути введені із другим лікарським засобом одночасно або роздільно. Дане введення в комбінації може включати одночасне введення двох агентів в одній готовій лікарській формі, одночасне введення в окремих готових лікарських формах і окреме введення. Це означає, що описана в цьому документі, сполука і будь-який з описаних вище засобів, можуть бути приготовлені разом у вигляді однієї і тієї ж готової лікарської форми і введені одночасно. Інакше описана в цьому документі сполука і будь-який з описаних вище агентів можуть бути одночасно введені, при тому, що обидва агенти знаходяться в окремих препаратах. В альтернативному випадку, описана в цьому документі, сполука може бути введена послідовно за будь-яким з описаних вище засобів та/або навпаки. При окремому введення, описані в цьому документі, речовина і будь-який з описаних вище засобів можуть бути введені з інтервалом у декілька хвилин або інтервалом у декілька годин або інтервалом у кілька днів.

[400] Введення сполук, запропонованих у цьому документі, може бути виконане за допомогою способу, який дозволяє доставити речовини до місця дії. Ефективна кількість сполуки, запропонованої в цьому документі, можуть бути введена як в одиничній дозі, так і багаторазових дозах за допомогою будь-якого із прийнятих способів введення агентів, що мають аналогічні застосування, включаючи ректальний, буккальний, інтраназальний і трансдермальний шляхи, шляхом введення в артерію, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, парентерально, внутрішньом'язово, підшкірно, перорально, зовнішньо, у вигляді інгаляції, або шляхом імпрегнованого або покритого оболонкою обладнання, такого як стент, наприклад, або вставлений в артерію циліндричний полімер.

[401] Коли сполуку, запропоновану в цьому документі, вводять у фармацевтичній композиції, що містить один або більше агентів і агент має більш короткий період напівжиття, ніж речовини, запропонована в цьому документі, форми уніфікованої дози агента і речовини, запропонованого в цьому документі, можуть бути приведені у відповідність.

Приклади

[402] Приклади і препарати, запропоновані для додаткової ілюстрації і приведення прикладів сполук відповідно до опису в цьому документі і методи одержання таких сполук. Зрозуміло, що обсяг даного опису не обмежений ніяким чином обсягом наступних прикладів і препаратів. У наступних прикладах, молекули з одним хіральним центром, якщо не вказане інше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули із двома або більше хіральною центрами, якщо не вказане інше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Індивідуальні енантіомери/діастереомери можуть бути отримані методами, відомими фахівцям у цій галузі техніки.

[403] Хімічні сполуки, описані в цьому документі, можуть бути синтезовані відповідно до однієї або більше ілюстративних схем у цьому документі та/або методами, добре відомими в цій галузі техніки. Якщо не вказане зворотне, описані в цьому документі реакції можуть протікати при атмосферному тиску, звичайно в межах діапазону температур від близько -10 °C до близько 200 °C. Додатково, крім випадків, коли вказане інше, час реакцій і умови вважаються приблизними, наприклад, протікання при значеннях близько атмосферного тиску з

температурним діапазоном від близько -10 °C до близько 200 °C протягом періоду, який може являти собою, наприклад, від близько 1 до близько 24 годин; якщо реакції, залишені в деяких варіантах реалізації винаходу відбуваються протягом ночі, можуть у середньому відбуватися протягом періоду близько 16 годин.

5 [404] Терміни "розчинник", "органічний розчинник" або "інертний розчинник" кожний означає розчинник, інертний в умовах реакції, описаної при цьому, включаючи, наприклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран ("ТГФ"), диметилформамід ("ДМФА"), хлороформ, метиленхлорид (або дихлорметан "ДХМ"), діетиловий етер, метанол, N-метилпіролідон ("NMP"), піридин, і т.п. Якщо не вказане зворотне, для кожного грама, що лімітує

10 реагенту один кубічний сантиметр або мл) розчинника становить еквівалентний об'єм.
[405] Виділення і очищення хімічних речовин і проміжних сполук, описаних у цьому документі, може бути здійснено =, при бажанні, будь-яким підходящим методом розділення або очищення, таким як, наприклад, фільтрація, екстракція, кристалізація, колонкова хроматографія, тонкошарова хроматографія або хроматографія не незакріпленому шарі або

15 комбінація даних методів. Див., наприклад, Carey et al. Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., 1990 New York: Plenum Press; Mundy et al., Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, 2nd Ed., 2005 Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons. Спеціальні ілюстрації методів розділення і виділення дані в цьому документі у вигляді посилань прикладам нижче. Проте, інші еквівалентні методи розділення або виділення також можуть бути використані.

20 [406] При бажанні, (R)- і (S)-ізомери необмежуваних ілюстративних прикладів сполук, якщо присутні, можуть бути розділені методами, відомими фахівцям у цій галузі техніки наприклад, за допомогою утворення діастереомерних солей або комплексів, які можуть бути розділені, наприклад, шляхом кристалізації; шляхом утворення діастереомерних похідних, які

25 можуть бути розділені, наприклад, за допомогою кристалізації, газо-рідинної або рідинної хроматографії; селективної реакції одного з енантіомерів в енантіомер-специфічним реагентом, наприклад, ферментативним окисненням або відновленням, з наступним розділенням модифікованих і немодифікованих енантіомерів; або газо-рідинної або рідинною хроматографією в хіральному оточенні, наприклад, на хіральному носії такому як силікагель зі зв'язаним хіральним лігандом або в присутності хірального розчинника. Інакше, конкретний

30 енантіомер може бути синтезований за допомогою асиметричного синтезу, використовуючи оптично активні реагенти, субстрати, каталізатори або розчинники або за допомогою асиметричного перетворення одного енантіомера в інший.

[407] Описані в цьому документі сполуки можуть бути необов'язково приведені в контакт із фармацевтично прийнятною кислотою для утворення відповідних кислотно-адитивних солей. Також описані в цьому документі сполуки можуть бути необов'язково наведені в контакт

35 фармацевтично прийнятною основою для утворення відповідних основно-адитивних солей.

[408] У деяких варіантах реалізації винаходу, описані сполуки можуть у загальному бути синтезовані шляхом підходящої комбінації загальновідомих синтетичних методів. Придатні для синтезу вказаних сполук, методи зрозумілі і доступні фахівцям у відповідній галузі техніки, засновані на розглянутому описі. Більшість необов'язково заміщених вихідних сполук і інших

40 речовин, які беруть участь у реакції, є комерційно доступно, наприклад, від компаній Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.) або може бути легко отримане фахівцями в цій галузі техніки, використовуючи загальноприйняті синтетичні методи.

[409] Нижче запропоноване обговорення деяких з різних методів доступних для використання в одержанні описаних сполук і не призначене для обмеження обсягу реакцій або реакційних послідовностей, які можуть бути використані при одержанні сполук, запропонованих у цьому документі. Фахівцеві в цій галузі техніки буде зрозуміло, що стандартні валентності атомів застосовуються для всіх, описаних у цьому документі, видам і названих форм сполук, якщо не вказане інше.

50 [410] Наступні умовні скорочення мають визначення, наведені нижче:

- Вос: трет-бутил-карбонат
- 2-BUOH: 2-бутанол (втор-бутиловий спирт)
- DABCO: 1,4-діазабіцикло[22.2]октан
- dba: дибензиліденацетон

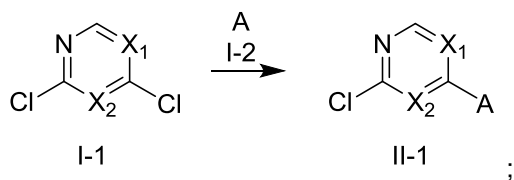
55

- ДХЕ: 1,2-дихлоретан
- ДХМ: дихлорметан
- DCC: дициклогексилкарбодіімід
- Diglyme: диметиловий етер діетиленгліколю
- DIPEA: діізопропілетиламін

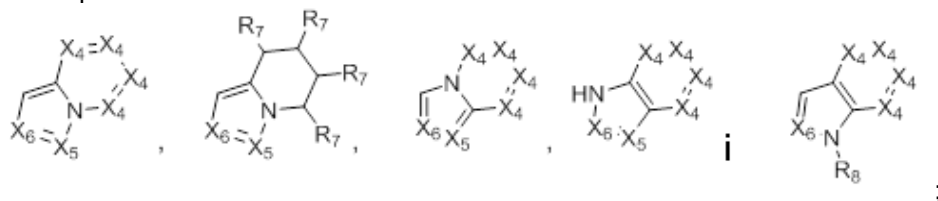
60

- DMAP: 4-(диметиламіно)піридин

- ДМФА: N,N-диметилформаїд
 - ДМСО: диметилсульфоксид
 - dppp: етиленбіс(дифенілфосфін)
 - dppf: 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
 - 5 - dppp: 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан
 - EDCI: N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїміду гідрохлорид
 - EtOAc: етилацетат
 - EtOH: етанол
 - Glyme: 1,2-диметоксїетан
 - 10 - HATU: 1-[Біс(диметиламіно)метилєн]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній 3-оксид
гексафторфосфат
 - HBTU: N,N,N',N'-Тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-їл)уронїй гексафторфосфат
 - HMDS: гексаметилдисїлазан
 - HOBt: 1-гїдроксибензотриазолу гїдрат
 - 15 - ІПС: ізопропанол
 - MeCN: ацетонїтрил
 - MeOH: метанол
 - 2-МеТГФ: 2-метилтетрагїдрофуран
 - MsCl: метансульфонїлхлорид
 - 20 - ЯМР: ядерний магнїтний резонанс
 - PPh₃: трифенїлфосфін
 - PTSA: п-толуолсульфонової кїслоти моногїдрат
 - TBTU: N,N,N',N'-Тетраметил-О-(бензотриазол-1-їл)уронїй тетрафторборат
 - ТФК: трифтороцтова кїслота
 - 25 - ТГФ: тетрагїдрофуран
 - ТЗР: пропїлфосфоновий ангїдрид
 - XantPhos: 4,5-Бїс(дифенїлфосфіно)-9,9-диметилксантен
- Загальні Методи Синтезу
- [411] В одному варїанті реалїзацїї винаходу сполука Формули I-1 може бути об'єднана
- 30 зі сполукою Формули I-2 з утворєнням сполуки Формули II-1:



де:
А вибраний з



35

- X₁ вибраний з N і CR₁;
- X₂ вибраний з N і CR₂;
- кожний X₄ незалежно вибраний з N і CR₇;
- 40 X₅ вибраний з N і CR₈;
- X₆ вибраний з N і CR₉;
- R₁ вибраний з H, ацилу, алкілу, алкенїлу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонїлу, амїдо, амїно, карбонату, карбамату, карбонїлу, карбоксил, естеру, галогєну, CN, NO₂, гїдрокси, фосфату, фосфонату, фосфїнату, фосфїноксиду, меркапто, тїо, алкілтїо, арилтїо, тїокарбонїлу,
- 45 сульфонїлу, сульфоамїдїлу, сульфоксїлу, сульфонату, сечовини, циклоалкілу, гєтероциклїлу, арилу, і гєтероарилу кожний з яких замїщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂;
- кожний R₇ незалежно вибраний з H, алкілу, алкенїлу, алкінілу, алкокси, амїдо, амїно, карбонїлу, естеру, галогєну, CN, і NO₂, кожний з яких замїщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂; і при тому, що будь-які двї сумїжні групи R₇ атомів вуглєцю можуть бути взятї разом з атомами вуглєцю, до

яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільного, гетероциклільного, арильного, або гетероарильного кільця, кожне з яких заміщене 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

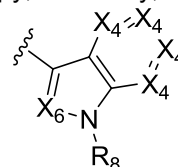
R_8 вибраний з Н, ацилу, алкілу, амідю, аміно, карбамату, карбонілу і сечовини кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

5 R_9 вибраний з Н, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, аміно, амідю, естеру, галогену, CN, NO_2 , циклоалкілу, гетероциклілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; і

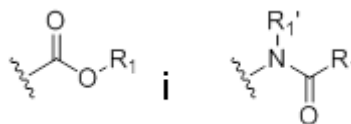
кожний R_{12} незалежно вибраний з ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, арилокси, алкоксикарбонілу, амідю, аміно, карбонату, карбамату, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO_2 , гідроксилу, фосфату, фосфонату, фосфінату, фосфіноксиду, тіо, алкілтіо, арилтіо, тіокарбонілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксилу, сульфонату сечовини, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу.

[412] У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , і X_2 може являти собою N. В одному варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N, і R_1 може бути вибраний з амідю і естеру. В іншому варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою може

15 являти собою N, і R_1 може бути вибраний з Н, алкілу, естеру, галогену, CN, і гетероарилу. У



деяких варіантах реалізації винаходу, А може являти собою



. В інших варіантах

реалізації винаходу, X_1 може бути вибраний з

[413] Сполуки Формул I-1 і I-2 можуть бути з'єднані, використовуючи каталізований металами процес, такий як, але не обмежуваний ним, в Price і Nachtsheim (Price Organic Reactions. 2011:1-82; Nachtsheim Beilstein J. Org. Chem. 2010; 6:1-24). Необмежуючі приклади металевих каталізаторів включають $AlCl_3$ і $FeCl_3$. В одному варіанті реалізації винаходу металевий каталізатор може являти собою $AlCl_3$. Співвідношення еквівалентів металевого каталізатора до сполуки Формули I-1 може знаходитися в межах близько 0,75 до близько 2,50, таких як від близько 0,75 до близько 1,30, таких як від близько 0,90 до близько 1,30, таких як від

20 близько 1,50 до близько 2,50, таких як від близько 1,75 до близько 2,25, і додатково таких як від близько 1,05 до близько 1,15. Число еквівалентів сполуки Формули I-2 відносно сполуки Формули I-1 може знаходитися в межах близько 0,75 до близько 3,0, таких як від близько 1,5 до близько 3,0, таких як від близько 1,5 до близько 2,5, таких як від близько 0,75 до близько 1,50, таких як від близько 0,75 до близько 1,25, і додатково таких як від близько 1,75 до близько 2,25.

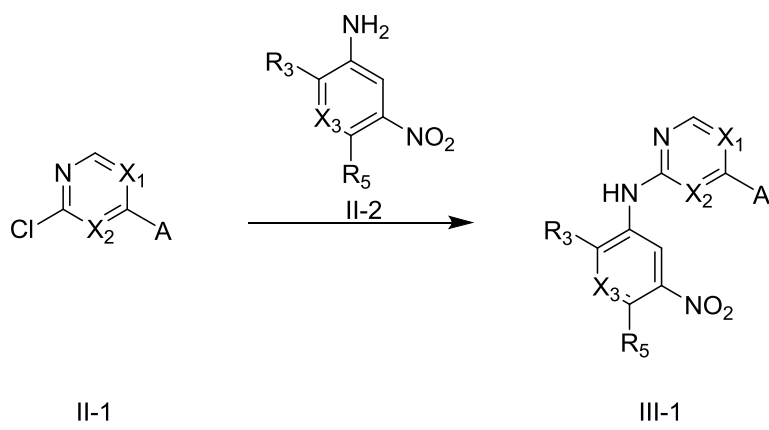
30 [414] Час реакцій може знаходитися в межах близько 1 год до близько 5 год, таких як від близько 2 год до близько 5 год, і додатково таких як близько 2 год до близько 4 год, для перетворення сполук Формул I-1 і I-2 у сполуку Формули II-1. Температури реакцій можуть знаходитися в межах від близько 40 °C до близько 120 °C, таких як від близько 60 °C до близько 100 °C, таких як від близько 50 °C до близько 60 °C і додатково таких як від близько 70 °C до

35 близько 90 °C. Підходящі розчинники включають, але не обмежуються ними, ТГФ, ДХЕ, глім, діоксан і диглім. У деяких варіантах реалізації винаходу, ДХЕ може являти собою розчинник. В інших варіантах реалізації винаходу, глім являє собою розчинник.

Стадія b): Утворення III-1 з II-1 і II-2

[415] В одному варіанті реалізації винаходу сполука Формули II-1 може бути об'єднана

40 зі сполукою Формули II-2 з утворенням сполуки Формули III-1:



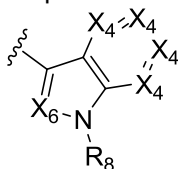
де: для сполук Формули II-1, II-2 і III-1,
X₃ вибраний з N і CR₄;

R₃ і R₄ кожний незалежно вибраний з H, алкілу, алкокси, галогену, CN, і NO₂, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂; R₄ і R₅ атомів вуглецю можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільної, гетероциклільної, арильної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R₁₂;

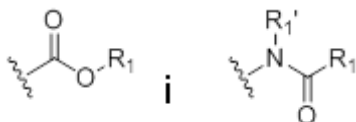
R₅ вибраний з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, –NR₁₀R₁₁, –OR₁₁, і –SR₁₁, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R₁₂; або коли R₅ являє собою –NR₁₀R₁₁, тоді R₁₀ і R₁₁ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, або з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R₁₂; і

змінні $A, X_1, X_2, X_4, X_5, X_6, R_1, R_2, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}$, і R_{12} наведені вище і у цьому документі.

[416] У деяких варіантах реалізації винаходу, X_1 може являти собою CR_1 , X_2 може являти собою N . В одному варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N , R_1 може бути обраний з амідо і естеру, i , R_3 може являти собою алкокси. В іншому варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N , R_3 може являти собою алкокси і R_1 може бути вибраний з N , кілу, естеру, галогену, CN , і гетероарилу. В іншому варіанті реалізації винаходу R_5 може бути обраний з галогену і $-NR_{10}R_{11}$. У деяких варіантах реалізації винаходу A може являти собою



^{R₈} . В інших варіантах реалізації винаходу, X_1 може бути вибраний з



[417] Сполуки Формул II-1 і II-2 можуть бути з'єднані, використовуючи Pd-каталізований спосіб, такий як, але не обмежений ним, описаний в Hartwig (Hartwig et al. J. Am. Chem. Soc. 2006; 128:3584-3591). Необмежуючі приклади Pd-каталізаторів включають Pd(OAc)₂ і XantPhos, Pd₂dba₃ і XantPhos, і PdCl₂(dppf). В одному варіанті реалізації винаходу, Pd-каталізатор являє собою Pd(OAc)₂ і XantPhos. Співвідношення еквівалентів Pd-каталізатора відносно сполуки Формули II-1 може знаходитися в межах від близько 0,05 до близько 0,30, таких як від близько 0,10 до близько 0,25 і додатково таких як від близько 0,20 до близько 0,30. Підходящі основи для цього способу включають, але не обмежуються ними, Cs₂CO₃, NaO^tBu, LiHMDS, K₃PO₄, K₂CO₃, NaOMe і KOH. В одному варіанті реалізації винаходу основа являє собою Cs₂CO₃. Співвідношення еквівалентів основи відносно сполуки Формули II-1 може знаходитися в межах від близько 1,0 до близько 1,5, таких як від близько 1,1 до близько 1,3, і додатково. таких як від близько 1,15 до близько 1,25. Співвідношення еквівалентів сполуки формули II-2 і сполуки Формули II-1 може знаходитися в межах від близько 1,0 до близько 1,5, таких як від близько 1,2 до близько 1,4, і додатково таких як від близько 1,25 до близько 1,35.

[418] Необмежуючі ілюстративні приклади розчинників для даного способу включають ДМФА, толуол, діоксан і ДМЕ. В одному варіанті реалізації винаходу, розчинник являє собою ДМФА. Час реакції може знаходитися в межах від близько 1 год. до близько 24 год., таких як від

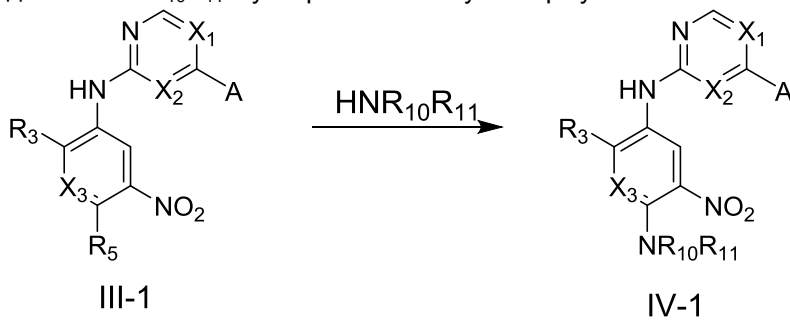
близько 8 год. до близько 20 год. і додатково таких як від близько 14 год. до близько 18 год. з одержанням сполуки Формули III-1. Температури реакцій можуть знаходитися в межах від близько 50 °C до близько 150 °C, таких як від близько 75 °C до близько 125 °C, і додатково таких як від близько 90 °C до близько 110 °C.

[419] У деяких варіантах реалізації винаходу, сполуки Формул II-1 і II-2 можуть бути об'єднані, використовуючи кислотно-каталізований спосіб. Необмежуючі приклади кислотних каталізаторів включають PTSA, ТФК і HCl. В одному варіанті реалізації винаходу, кислотний каталізатор являє собою PTSA. Необмежуючі приклади розчинників для даного способу включають діоксан, ТГФ і втор-бутанол. В одному варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою діоксан. В іншому варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою втор-бутанол. Співвідношення еквівалентів сполуки Формули II-2 до сполуки Формули II-1 може знаходитися в межах від близько 1,0 до близько 3,0, таких як від близько 1,5 до близько 2,5, і додатково таких як від близько 1,75 до близько 2,25. Співвідношення еквівалентів кислоти щодо основи Формули II-1 може знаходитися в межах від близько 2,0 до близько 4,0, таких як від близько 2,5 до близько 3,5, і додатково таких як від близько 2,75 до близько 3,25. Температури реакцій для даного способу можуть знаходитися в межах від близько 50 °C до близько 150 °C, таких як від близько 75 °C до близько 125 °C, і додатково таких як від близько 90 °C до близько 110 °C. Час реакцій може знаходитися в межах від близько 1 год до близько 24 год, таких як від близько 8 год до близько 20 год, і додатково таких як близько 14 год до близько 18 год з одержанням сполукою Формули III-1.

[420] Додатково сполуки Формули II-1 і II-2 можуть бути об'єднані, використовуючи спосіб каталізу основою. Необмежуючі приклади основ включають карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію і фосфат калію. В одному варіанті реалізації винаходу, основа являє собою карбонат калію. Необмежуючий перелік розчинників включають MeCN, ДМФА, діоксан і ТГФ. У деяких варіантах реалізації винаходу розчинник являє собою MeCN. Співвідношення еквівалентів сполуки Формули II-1 і сполуки Формули II-2 може знаходитися в межах від близько 0,75 до близько 1,25, таких як від близько 0,90 до близько 1,10, і додатково таких як від близько 0,95 до близько 1,05. В одному варіанті реалізації винаходу, співвідношення еквівалентів сполуки Формули II-1 і сполуки Формули II-2 рівно від близько 0,95 до близько 1,05. Співвідношення еквівалентів основи і сполуки Формули II-1 або II-2 може знаходитися в межах від близько 5 до близько 1,5, таких як від близько 5 до близько 2, таких як від близько 3,5 до близько 2, таких як від близько 3,5 до близько 2,5, і додатково таких як від близько 3,25 до близько 2,75. У деяких варіантах реалізації винаходу, співвідношення еквівалентів основи і сполуки Формули II-1 або II-2 може знаходитися в межах від близько 3,25 до близько 2,75. Температури реакції для даного способу можуть знаходитися в межах від близько 50 °C до близько 150 °C, таких як від близько 75 °C до близько 125 °C, таких як від близько 75 °C до близько 85 °C, і додатково таких як від близько 90 °C до близько 110 °C. Час реакції може знаходитися в межах від близько 1 год. до близько 24 год., таких як від близько 8 год. до близько 20 год., і додатково таких як від близько 14 год. до близько 18 год. з одержанням сполуки Формули III-1.

Стадія с1): Утворення IV-1 з III-1 і $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$

[421] В одному варіанті реалізації винаходу сполука Формули III-1 може бути об'єднана з $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ з утворенням сполуки Формули IV-1:



45

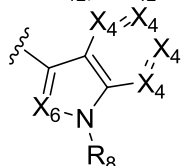
де:

для сполуки Формули III-1, R_5 являє собою галоген; і

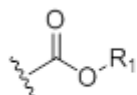
для сполук Формули III-1 і IV-1 змінні A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , і R_{12} описані вище і у цьому документі.

[422] В одному варіанті реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , X_2 може являти собою N, R_3 може являти собою алкокси. В іншому варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N, R_3 може являти собою алкокси, і X_4 може являти собою CR_4 , де R_4 являє

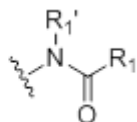
собою Н. У деяких варіантах реалізації винаходу R_{10} являє собою алкіл, і R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою аміно. У деяких варіантах реалізації винаходу, А може



являти собою



і



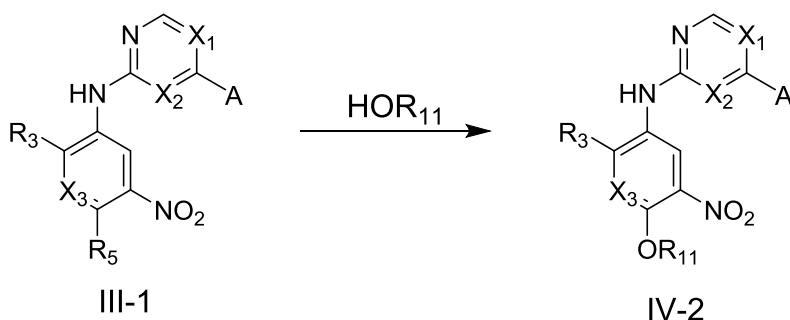
. В інших варіантах реалізації винаходу, X_1 може бути вибраний з

- 5 [423] Реакція може бути проведена в присутності основи, такої як, але не обмеженого ними, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaO^tBu , $KOtBu$, $NaOH$, і KOH . В одному варіанті реалізації винаходу K_2CO_3 являє собою основу. Співвідношення еквівалентів основи відносно сполуки Формули III-1 може знаходитися в межах від близько 1 до близько 4, таких як від близько 2 до близько 4, і додатково таких як від близько 3 до близько 4. У деяких варіантах реалізації
- 10 винаходу, співвідношення еквівалентів основи відносно сполуки Формули III-1 може дорівнювати від близько 3,5 до близько 4.

[424] Співвідношення еквівалентів $HNR_{10}R_{11}$ відносно сполуки Формули III-1 може знаходитися в межах від близько 1 до близько 4, таких як від близько 1,5 до близько 3,5, таких як від близько 2 до близько 3, і додатково таких як від близько 2,5 до близько 2,75. В одному варіанті реалізації винаходу співвідношення еквівалентів $HNR_{10}R_{11}$ відносно сполуки Формули III-1 може дорівнювати від близько 2,5 до близько 2,75. Підходящі розчинники включають, але не обмежуються ними, ТГФ, 2-МетГФ, MeCN, ДМФА і втор-бутанол. В одному варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою MeCN. В іншому варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою ДМФА. Час реакції може знаходитися в межах від близько 1 год. до близько 24 год., таких як від близько 2 год. до близько 12 год., і додатково. таких як від близько 4 год. до близько 8 год. В одному варіанті реалізації винаходу час реакції дорівнює від близько 1 год. до близько 3 год. Температури реакції можуть знаходитися в межах від близько 50 °C до близько 120 °C, таких як від близько 60 °C до близько 80 °C, таких як від близько 80 °C до близько 120 °C, і додатково таких як від близько 95 °C до близько 105 °C.

25 Стадія C2): Утворення IV-2 з III-1 і HOR_{11}

[425] В одному варіанті реалізації винаходу сполука Формули III-1 може бути об'єднана з HOR_{11} з утворенням сполуки Формули IV-2:

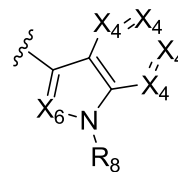


де:

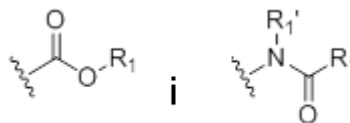
для сполуки Формули III-1, R_5 являє собою галоген; і

для сполук Формули III-1 і IV-2 змінні А, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} і R_{12} описані вище і у цьому документі.

35 [426] В одному варіанті реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 і X_2 може являти собою N. В іншому варіанті реалізації винаходу X_2 може являти собою N, R_3 може являти собою алкокси, і X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою Н. В іншому варіанті реалізації винаходу R_{11} може являти собою алкіл, заміщений одним R_{12} , і R_{12} являє собою Н. У



деяких варіантах реалізації винаходу, А може являти собою



. В інших варіантах

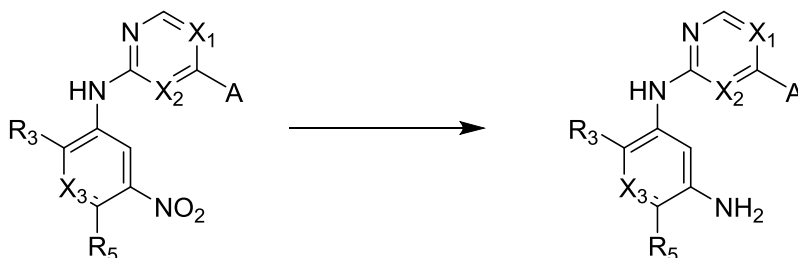
реалізації винаходу, X_1 може бути вибраний з

[427] Реакція може бути проведена в присутності основи, такої як, але не обмеженого ними, NaN , KN і LiH . В одному варіанті реалізації винаходу основа являє собою NaN .
5 Співвідношення еквівалентів основи відносно сполуки Формули III-1 може знаходитися в межах від близько 1 до близько 4, таких як від близько 2 до близько 4, і додатково таких як від близько 3 до близько 4. У деяких варіантах реалізації винаходу співвідношення числа еквівалентів основи відносно сполуки Формул III-1 рівно від близько 2,75 до близько 3,25.

[428] Співвідношення еквівалентів HOR_{11} відносно сполуки Формули III-1 може
10 знаходитися в межах від близько 1 до близько 2, таких як від близько 1,2 до близько 1,8, і додатково таких як від близько 1,5 до близько 1,75. Підходящі розчинники включають, але не обмежуються ними, ТГФ, 2-МетГФ, ДМФА і діоксан. В одному варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою ТГФ. В іншому варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою ДМФА. В одному варіанті реалізації винаходу, основа і HOR_{11} спочатку можуть бути змішані і
15 перемішані при близько 20 °C до близько 25 °C, протягом від близько 10 хв. до близько 15 хв. Потім сполуку додають Формули III-1. Коли додавання завершено час реакції може знаходитися в межах від близько 1 год. до близько 24 год., таких як від близько 2 год. до близько 20 год., таких як від близько 12 год. до близько 18 год., і додатково таких як від близько 8 год. до близько 20 год. Температури реакції можуть знаходитися в межах від близько 30 °C до близько
20 80 °C, таких як від близько 40 °C до близько 60 °C, і додатково таких як від близько 45 °C до близько 55 °C.

Стадія d): Утворення V-1 з III-1, IV-1, або IV-2

[429] В одному варіанті реалізації винаходу, сполука будь-якої з Формул III-1, IV-1, або IV-2 може бути перетворена в сполуку Формули V-1:



III-1 / IV-1 / IV-2

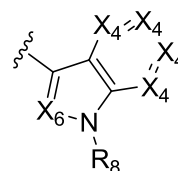
V-1

;

де:

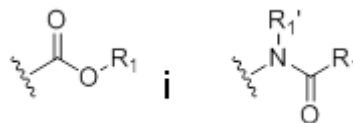
для сполуки будь-якої з Формул III-1, IV-1, IV-2 і V-1, змінні A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , і R_{12} відповідати визначеннями вище.

[430] У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , де R_1 являє собою амідо або естер. В одному варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N і R_5 може бути вибраний з $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ і $-\text{OR}_{11}$. В іншому варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N, R_3 може являти собою алкокси, і X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою H. У



деяких варіантах реалізації винаходу, А може являти собою

. В інших варіантах



реалізації винаходу, X₁ може бути вибраний з

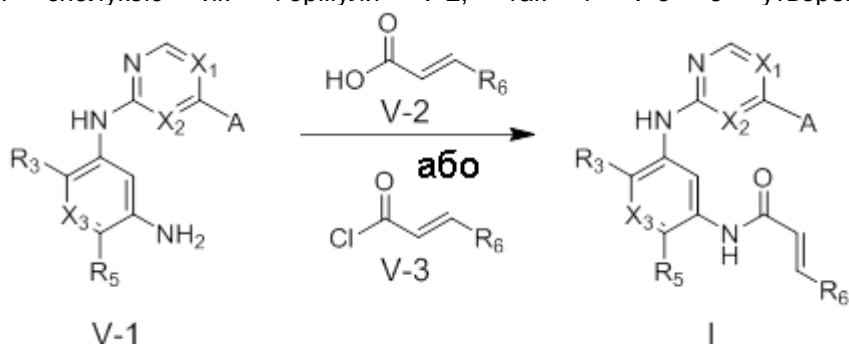
[431] В одному варіанті реалізації винаходу, перетворення сполуки будь-якої з Формул III-1, IV-1 або IV-2 у сполуку Формули V-1 може відбутися шляхом гідрування нітрогрупи з одержанням аміно-групи сполуки Формули V-1. У присутності H₂ підходящі каталізатори гідрування включають, але не обмежуються ними, Ni Ренея, Pd(OH)₂, PtO₂, і Pd/C. В одному варіанті реалізації винаходу, Pd/C являє собою каталізатор гідрування. Завантаження каталізатора гідрування може бути вибрана із близько 2 % Pd/C, близько 4 % Pd/C, близько 6 % Pd/C, близько 8 % Pd/C, близько 15 % Pd/C, і близько 20 % Pd/C. В одному варіанті реалізації винаходу завантаження каталізатора гідрування дорівнює близько 10 % Pd/C. Співвідношення еквівалентів каталізатора гідрування до сполуки Формул III-1, IV-1 або IV-2 може дорівнювати від близько 0,01 до близько 0,25, також як від близько 0,05 до близько 0,15, і додатково також як від близько 0,05 до близько 0,20. В одному варіанті реалізації винаходу, співвідношення каталізатора гідрування до сполуки Формул III-1, IV-1 або IV-2 рівно близько 0,075 до близько 0,125. В іншому варіанті реалізації винаходу, співвідношення каталізатора гідрування до сполуки Формул III-1, IV-1 або IV-2 може дорівнювати близько 0,125 до близько 0,175.

[432] В іншому варіанті реалізації винаходу, перетворення сполуки Формули III-1, IV-1 або IV-2 у сполуку Формули V-1 може відбутися шляхом відновлення нітрогрупи з одержанням аміно-групи V-1, використовуючи окиснюваний метал і джерело протонів. Приклади окиснюваних металів включають, але не обмежуються ними, залізо, хлорид олова, цинк, і нікель Ренея. Необмежуючі приклади джерел протонів включають соляну кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту, і хлорид амонію. В одному варіанті реалізації винаходу окиснюваний метал являє собою цинк. В іншому варіанті реалізації винаходу хлорид амонію являє собою джерело протонів. Ілюстративні приклади комбінацій можуть включати залізо і соляну кислоту, хлорид олова і соляну кислоту, цинк і хлорид амонію і нікель Ренея і мурашину кислоту. Співвідношення еквівалентів сполуки Формул III-1, IV-1 або IV-2 до металевого цинку може знаходитися в межах від близько 1/4 до близько 1/10, таких як від близько 1/4 до близько 1/8, таких як від близько 1/6 до близько 1/10, і додатково таких як від близько 1/5 до близько 1/7. Співвідношення еквівалентів сполуки Формул III-1, IV-1, або IV-2 до хлориду амонію може знаходитися в межах від близько 1/6 до близько 1/18, таких як від близько 1/6 до близько 1/10, таких як від близько 1/8 до близько 1/18, таких як від близько 1/10 до близько 1/18, таких як від близько 1/8 до близько 1/16 і додатково таких як від близько 1/8 до близько 1/12.

[433] Час реакції може знаходитися в межах від близько 10 хв до близько 24 год, таких як від близько 30 хв до близько 4 год, таких як від близько 30 хв до близько 2 год, таких як від близько 2 год до близько 20 год, таких як від близько 15 хв до близько 4 год, таких як від близько 15 хв до близько 2 год, таких як від близько 15 хв до близько 1 год, і додатково таких як від близько 15 хв до близько 45 хв. Підходящі розчинники включають, але не обмежуються ними, ацетон, MeOH, ТГФ, EtOH, ДМФА і EtOAc. Підходящі суміші розчинників включають, але не обмежуються ними, ацетон/вода, MeOH/вода, ТГФ/вода, EtOH/вода, ДМФА/вода і EtOAc/вода. У деяких варіантах реалізації винаходу, суміш розчинників може бути вибрана з ацетон/вода і MeOH/вода. В одному варіанті реалізації винаходу, суміш розчинників являє собою ацетон/вода. Температури реакції можуть знаходитися в межах від близько 15 °C до близько 50 °C, таких як від близько 15 °C до близько 40 °C, таких як від близько 15 °C до близько 35 °C, таких як від близько 15 °C до близько 30 °C, таких як від близько 20 °C до близько 30 °C, і додатково таких як від близько 20 °C до близько 25 °C.

Стадія е): Утворення I з V-1 і V-2 або V-3

[434] В одному варіанті реалізації винаходу сполука Формули V-1 може бути об'єднана зі сполукою як Формули V-2, так і V-3 з утворенням сполуки Формули

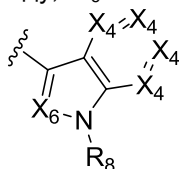


I:

де:

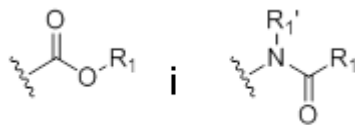
- 5 для сполуки будь-якої з Формул V-2, V-3 або I, R_6 може бути вибраний з H, ацилу, алкілу, аміно, галогену, CN, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; і для сполуки будь-якої з Формул V-1, V-2, V-3, і I, змінні A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , і R_{12} відповідати визначенням вище.

- [435] У деяких варіантах реалізації винаходу, X_1 може являти собою CR_1 , де R_1 являє собою амідо або естер. В одному варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N і R_5 може бути вибрано з $-NR_{10}R_{11}$ і $-OR_{11}$. В іншому варіанті реалізації винаходу, X_2 може являти собою N, R_3 може являти собою алкокси, і X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою H. В інших варіантах реалізації винаходу, R_6 може являти собою H. У деяких варіантах реалізації



винаходу, A може являти собою

. В інших варіантах реалізації винаходу, X_1 може



- 15 бути вибраний з

- [436] В одному варіанті реалізації винаходу, сполуки Формул V-1 і V-2 можуть бути змішані, використовуючи сполучний реагент і основи для утворення сполуки Формули I. Приклади сполучних реагентів включають, але не обмежуються ними, DCC, EDCI, HATU, HBTU, TBTU і T3P. В одному варіанті реалізації винаходу зв'язувальний реагент являє собою EDCI. Співвідношення еквівалентів сполучного реагенту до сполуки Формули V-1 може знаходитися в межах від близько 1,75 до близько 2,25, таких як від близько 1,75 до близько 2,0, таких як від близько 1,90 до близько 2,25 і додатково таких як від близько 1,95 до близько 2,05. Необмежуючі приклади основ включають піперидин, триетиламін, діізопропіламін і діізопропілетиламін. В одному варіанті реалізації винаходу, основа являє собою триетиламін. Співвідношення основи до сполуки Формули V-1 можуть знаходитися в межах від близько 0,75 до близько 3,5, таких як від близько 1 до близько 3, таких як від близько 1,5 до близько 2,5, і додатково таких як від близько 1,75 до близько 2,25. В одному варіанті реалізації винаходу співвідношення основи до сполуки Формули V-1 рівно близько 1,75 до близько 2,25.

- [437] Каталізатор конденсації може бути обов'язково доданий. В одному варіанті реалізації винаходу, каталізатор конденсації додають до комбінації. В іншому варіанті реалізації каталізатор конденсації не додають до комбінації. Підходящі каталізатори конденсації включають, але не обмежуються ними, піридин, N-метилімідазол, імідазол, DABCO, 4-(диметиламіно)піридин і 4-(пірілідино)піридин. Необмежуючий приклад підходящого каталізатора конденсації являє собою 4-(диметиламіно)піридин. Співвідношення еквівалентів каталізатора конденсації до сполуки Формули V-1 може знаходитися в межах від близько 0,01 до близько 0,25, таких як від близько 0,01 до близько 0,20, таких як від близько 0,05 до близько 0,15, і додатково таких як від близько 0,05 до близько 0,10. В одному варіанті реалізації винаходу, співвідношення каталізатора конденсації до сполуки Формули V-1 знаходиться в межах від близько 0,05 до близько 0,10. Співвідношення еквівалентів сполуки Формули V-2 до сполуки Формули V-1 може знаходитися в межах від близько 1,75 до близько 2,25, таких як від

близько 1,75 до близько 2,0, таких як від близько 1,90 до близько 2,25, і додатково таких як від близько 1,95 до близько 2,05. В одному варіанті реалізації винаходу, співвідношення еквівалентів сполуки Формули V-2 до сполуки Формули V-1 знаходиться в межах від близько 1,95 до близько 2,05.

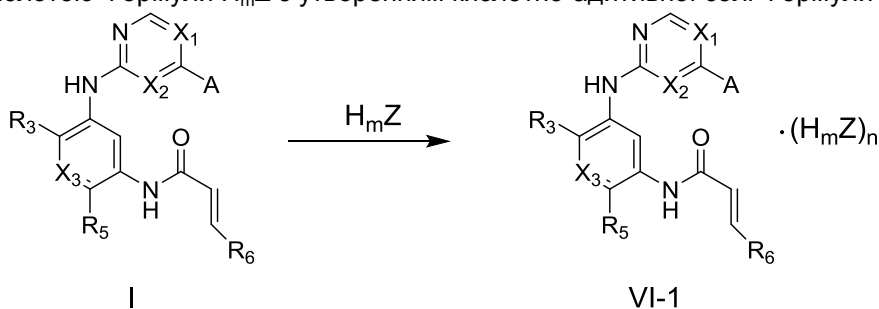
5 [438] Час реакції може знаходитися в межах від близько 15 хв до близько 24 год, такого як від близько 15 хв до близько 2 год, такого як від близько 6 год до близько 8 год, такого як від близько 8 год до близько 16 год, і додатково такого як від близько 16 год до близько 24 год. Температури реакцій можуть знаходитися в межах від близько 15 °С до близько 50 °С, таких як від близько 15 °С до близько 40 °С, таких як від близько 15 °С до близько 35 °С, таких як від близько 15 °С до близько 30 °С, таких як від близько 20 °С до близько 30 °С, і додатково таких як від близько 20 °С до близько 25 °С. Підходящі розчинники включають, але не обмежуються ними, ДХМ, ДМФА, ТГФ, діетиловий етер, MeCN, і EtOAc. У деяких варіантах реалізації винаходу ДХМ являє собою розчинник. В інших варіантах реалізації винаходу ДМФА являє собою розчинник.

15 [439] В іншому варіанті реалізації винаходу сполука Формули V-1 може бути змішана зі сполукою Формули V-3 з утворенням сполуки Формули I. Сполуки Формул V-1 і V-3 можуть бути змішані в присутності основи. Необмежуючі приклади основи включають діізопропіламін, триетиламін, піперидин і діізопропілетиламін. У деяких варіантах реалізації винаходу, основа являє собою триетиламін. Співвідношення еквівалентів сполуки Формули V-3 до сполуки Формули V-1 може знаходитися в межах від 0,75 до близько 1,25, таких як від близько 0,75 до близько 1,0, таких як від близько 0,90 до близько 1,25 і додатково таких як від близько 0,95 до близько 1,05. У деяких варіантах реалізації винаходу, співвідношення сполуки Формули V-3 до сполуки Формули V-1 рівно від близько 0,95 до близько 1,05.

20 [440] Підходящі розчинники включають, але не обмежуються ними, ДМФА, ДХМ, ТГФ, MeCN, піридин, діетиловий етер, і EtOAc. В одному варіанті реалізації винаходу розчинник являє собою ДХМ. В іншому варіанті реалізації винаходу, розчинник являє собою ДМФА. Час реакції може знаходитися в межах від близько -10 °С до близько 25 °С, таких як від -10 °С до близько 10 °С, таких як від близько -5 °С до близько 25 °С, таких як від близько -5 °С до близько 10 °С, таких як від близько 20 °С до близько 25 °С, і додатково таких як від близько -5 °С до близько 5 °С. У деяких варіантах реалізації винаходу, комбінація включає додаток сполуки Формули V-3 до сполуки V-1. У деяких варіантах реалізації винаходу, температура реакції може бути дорівнює близько -5 °С до близько 5 °С доти, поки не буде завершено додавання сполуки Формули V-3, і далі температуру реакції приводять до близько 20 °С до близько 25 °С. Час реакції може знаходитися в межах від близько 15 хв до близько 24 год, такого як від близько 15 хв до близько 2 год, такого як від близько 30 хв до близько 1 год, такого як від близько 6 год до близько 8 год, такого як від близько 8 год до близько 16 год, і додатково такого як від близько 16 год до близько 24 год.

Стадія f): Утворення VI-1 з I і H_mZ

40 [441] У деяких варіантах реалізації винаходу сполука Формули I може бути об'єднана з кислотою Формули H_mZ з утворенням кислотно-адитивної солі Формули VI-1:



де:

для сполуки будь-якої з Формул I і VI-1 змінні A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , і R_{12} описані вище і у цьому документі;

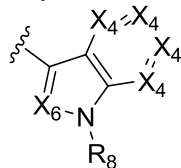
45 Z являє собою аніонну форму кислоти Бренстеда-Лоурі;

m дорівнює 1, 2 або 3; і

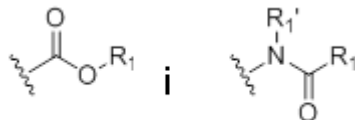
n дорівнює 1, 2 або 3.

[442] У деяких варіантах реалізації винаходу X_1 може являти собою CR_1 , де R_1 являє собою амідо або естер. В одному варіанті реалізації винаходу X_2 може являти собою N і R_5 може бути вибрано з $-NR_{10}R_{11}$ і $-OR_{11}$. В іншому варіанті реалізації винаходу X_2 може являти собою N, R_3 може являти собою алкокси і X_3 може являти собою CR_4 , де R_4 являє собою H. В

інших варіантах реалізації винаходу R_6 може являти собою Н. У деяких варіантах реалізації



винаходу, А може являти собою

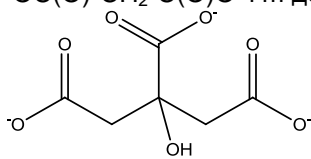


. В інших варіантах реалізації винаходу X_1 може

бути вибраний з

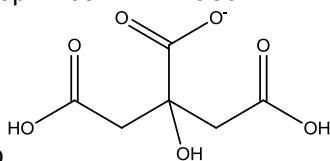
[443] У контексті даного документу "кислота Бренстеда-Лоурі" являє собою сполуку, здатну виступати донором одного або більше протонів для акцепторної основи. "Аніонна форма" кислоти Бренстеда-Лоурі являє собою частково або повністю депротоновану спряжену основу будь-якої взятої кислоти Бренстеда-Лоурі. Наприклад, сполуки Формули I містять один або більше атомів азоту, які можуть служити як основа для акцептування протонів від кислоти Бренстеда-Лоурі. Змінна "n" служить для позначення ряду сполук Формули I: стехіометрій кислот. Кислоти Бренстеда-Лоурі самі по собі містять один або більше донорних кислотних протонів, які позначаються змінної "m". Значення для кислот $(H_mZ)_n$ включають, але не обмежуються наступними:

- Z являє собою Cl^- і m дорівнює 1;
- Z являє собою Br^- і m дорівнює 1;
- Z являє собою $MeSO_2^-$ і m дорівнює 1;
- Z являє собою $PhSO_2^-$ і m дорівнює 1;
- Z являє собою 4-метилфенілметилфеніл SO_2^- і m дорівнює 1;
- Z являє собою $^-OC(O)-C(O)O^-$ і m дорівнює 2;
- Z являє собою $^-OC(O)-CH_2-C(O)O^-$ і m дорівнює 2;



- Z являє собою SO_4^{3-} і m дорівнює 3; i
- Z являє собою PO_4^{3-} і m дорівнює 3.

[444] У деяких варіантах реалізації винаходу Z являє собою Cl^- , m дорівнює 1 і n дорівнює 1 або 2. В інших варіантах реалізації винаходу Z являє собою Cl^- , m дорівнює 1 і n дорівнює 1 або 2. У деяких варіантах реалізації винаходу Z являє собою $MeSO_2^-$, m дорівнює 1 і n дорівнює 1 або 2. В інших варіантах реалізації винаходу Z являє



собою, m дорівнює 1 і n дорівнює 1 або 2.

[445] Необмежуючі приклади кислот " H_mZ " описані Berge et al. в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19, такі як адипінова кислота, альгінова кислота, аскорбінова кислота, аспарагінова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, сірчана кислота, борна кислота, камфорна кислота, камфорсульфонова кислота, лимонна кислота, циклопентанпропіонова кислота, глюконова кислота, додецилсірчана кислота, етансульфонова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, глюкогептанова кислота, гліцерофосфорна кислота, глюконова кислота, гептанова кислота, гексанова кислота, йодистоводнева кислота, 2-гідрокси-етансульфонова кислота, лактобіонова кислота, лауринова кислота, додецилсульфонова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, метансульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, нікотинова кислота, азотна кислота, олеїнова кислота, щавлева кислота, пальмітинова кислота, памоева кислота, пектинова кислота, пероксимоносірчана кислота, 3-фенілпропіонова кислота, пікринова кислота, півалева кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, янтарна кислота, винна кислота, тіоціанатна кислота, п-толуолсульфонова кислота, ундеканова кислота, валеріанова кислота і т.п. В одному варіанті реалізації винаходу необмежуючий приклади кислот " H_mZ ", де m дорівнює 1, включають соляну кислоту, метансульфову кислоту, бромистоводневу кислоту, бензолсульфову

кислоту, толуолсульфонова кислота і т.п. У додатковому варіанті реалізації винаходу необмежуючий приклади кислот " H_mZ ", де m може бути дорівнює цілому числу більшому, ніж 1, включають щавлеву кислоту (m дорівнює 2), фосфорну кислоту (m дорівнює 3), лимонну кислоту (m дорівнює 3), малонову кислоту (m дорівнює 2), сірчану кислоту (m дорівнює 2), і т.п.

5 Необмежуючі приклади кислотно-адитивних солей Формули V-1 включають адипинатні, альгінатні, аскорбатні, аспартатні, бензолсульфонатні, безилатні, бензоатні, бісульфатні, боратні, бутиратні, камфоратні, камфорсульфонатні, цитратні, циклопентанпропіонатні, диглюконатні, додецилсульфатні, етансульфонатні, форміатні, фумаратні, глюкогептанатні, гліцерофосфатні, глюконатні, гемісульфатні, гептаноатні, гексаноатні, гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, 2-гідрокси-етансульфонатні, лактобіонатні, лактатні, лауратні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, метансульфонатні, 2-нафталінсульфонатні, нікотинатні, нітратні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, пектинатні, персульфатні, 3-фенілпропіонатні, фосфатні, пікратні, півалатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфатні, тартратні, тіоціанатні, п-толуолсульфонатні, ундеканоатні, валеріанатні солі, і т. п.

15 [446] У деяких варіантах реалізації винаходу, сполука Формули I може бути спочатку розчинена або суспендована в розчиннику. У деяких варіантах реалізації винаходу розчинник може являти собою спирт, такий як, але не обмежуваний ним, MeOH, EtOH, ИПС або 2-BuOH. В інших варіантах реалізації винаходу розчинник може являти собою неспиртової розчинник, такий як, але не обмежуваний ним, ДХМ, EtOAc, ТГФ, діетиловий етер, ацетон, гептан або
20 ацетонітрил. У додатковому варіанті реалізації винаходу розчинник може являти собою суміш двох або більше будь-яких з перерахованих вище розчинників.

[447] Після додавання сполуки Формули I до системи розчинників суміш може бути нагріта до температури від близько 30 °C до близько 100 °C, такої як від близько 30 °C до близько 75 °C, такої як від близько 50 °C до близько 100 °C, такої як від близько 35 °C до
25 близько 55 °C, такої як від близько 45 °C до близько 55 °C, такої як від близько 50 °C до близько 75 °C, і додатково такий як від близько 60 °C до 85 °C. Послідовно може бути додана H_mZ , чиста або у вигляді суміші в розчиннику, і отриману суміш можуть перемішувати від близько 1 год до близько 5 год, також як від близько 1 год до близько 3 год і також додатково від близько 1 год до близько 2 год. Співвідношення H_mZ до сполуки Формули I може знаходитися в діапазоні від
30 близько 0,75 до близько 3,5, також як від близько 1 до близько 3, також як від близько 1 до близько 2, також як від близько 1 до близько 1,5, також як від близько 1 до близько 1,25, також як від близько 1 до близько 1,15, і також додатково як від близько 0,95 до близько 1,05. Суміш може бути охолоджена до температури від близько -10 °C до близько кімн. темп., такий як від близько 0 °C до близько кімн. темп., такий як від близько 0 °C до близько 10 °C і додатково
35 такий як від близько 15 °C до близько кімн. темп. В одному варіанті реалізації винаходу, суміш може бути охолоджена до близько кімн. темп. Необмежуючим прикладом могла б бути вихідна температура сполуки Формули I у будь-якому вибраному розчиннику при близько 55 °C, додавання H_mZ у розчинник, перемішування близько 1,5 год і охолодження до близько кімн. темп.

40 [448] Необмежуючі приклади методів, що викликають кристалізацію, включають охолодження, додавання антирозчинника, затирання кристалізаційної посудини інструментом, додавання одного або більше зародків кристалів, або будь-яку комбінацію цих методів. В одному варіанті реалізації винаходу суміш може бути охолоджена для того, щоб викликати кристалізацію. В іншому варіанті реалізації винаходу антирозчинник може бути доданий для
45 того, щоб викликати кристалізацію. У додатковому варіанті реалізації винаходу кристалізація може бути викликана шляхом охолодження і додатка антирозчинника. Необмежуючі приклади антирозчинників включають гептан, гексан, пентан і дибутиловий етер. В одному варіанті реалізації винаходу гептан може бути доданий. Після кристалізації суміш може бути відфільтрована для того, щоб виділити сполука Формули VI-1. У деяких варіантах реалізації
50 винаходу сполука Формули VI-1 виділене шляхом декантації материнського розчину, випарювання летучих розчинників у суміші, центрифугування рідини-твердого тіла і використання твердофазної кристалізаційної основи для того, щоб викликати кристалізацію з наступним видаленням основи. Стехіометрія, n , отриманої кислотно-адитивної солі може бути визначена, використовуючи будь-який один з багатьох аналітичних методів, відомих фахівцям в цій галузі техніки, таких як, але не обмежуючись ними, мас-спектрометричний аналіз,
55 елементний аналіз і ЯМР спектроскопія.

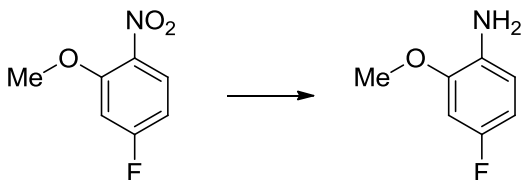
Ілюстративні приклади послідовностей для одержання сполуки Формули I

[449] В одному необмежуючому варіанті реалізації винаходу сполуки Формули I можуть бути утворені, використовуючи наступну послідовність стадій загальних методів,
60 описаних вище: стадія a), стадія b), стадія c1), стадія d) і потім стадія e). В іншому

необмежуючому варіанті реалізації винаходу сполука Формули I може бути утворена, використовуючи наступну послідовність стадій загальних методів, описаних вище: стадія а), стадія b), стадія c2), стадія d) і потім стадія е). У додатковому необмежуючому варіанті реалізації винаходу сполука Формули I може бути утворене, використовуючи наступну

5

послідовність стадій загальних методів, описаних вище: стадія а), стадія b), стадія d) і потім стадія е).
Проміжна сполука A1
4-фтор-2-метоксіанілін



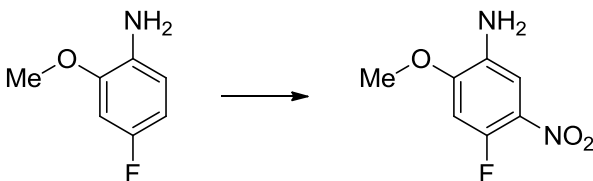
A1

10

[450] До розчину 4-фтор-2-метокси-1-нітробензолу (100 г, 0,584 моль) в MeOH (1,5 л) додали 10 %-Pd/C (10 г). Суміш перемішували в атмосфері аргону при кімн. темп. протягом ночі. Послідовно, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 4-фтор-

15

2-метоксіаніліну (A1) у вигляді коричневого масла.
Проміжна сполука A2
4-фтор-2-метокси-5-нітроанілін



A1

A2

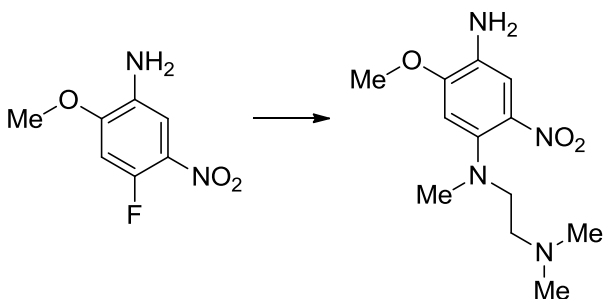
20

[451] До концентрованого розчину сірчаної кислоти (800 мл) додали 4-фтор-2-метоксіанілін (A3) (79,4 г, 0,562 моль) при -10 °C, потім додавали нітрат гуанідину (68,7 г, 0,562 моль) протягом 1 год. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Послідовно суміш обробили бікарбонатом натрію до досягнення pH 7. Потім суміш відфільтровували і фільтрат екстрагували ДХМ (5 л x 2). Відділену органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 4-фтор-2-метокси-5-нітроаніліну (A2) у вигляді коричневої твердої речовини.

25

Проміжна сполука A3
N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N1-метил-2-нітробензол-1,4-діамін

30



A2

A3

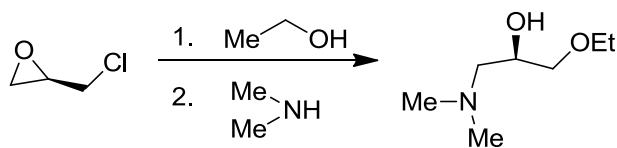
[452] 4-Фтор-2-метокси-5-нітроанілін (A4) (2 г, 10,8 ммоль) змішали з N1,N1,N2-триметилетан-1,2-діаміном (1,2 г, 11,8 ммоль) і карбонатом калію (3,0 г, 21,6 ммоль) в MeCN (20 мл). Суміш перемішували при 80° C протягом 2 год. Після охолодження суміш відфільтровували

і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N1-метил-2-нітробензол-1,4-діаміну (A3) у вигляді червоного масла.

Проміжна сполука A4

(R)-1-(диметиламіно)-3-етоксипропан-2-ол

5



A4

[453] Стадія 1: До розчину (R)-(2-хлорметил)оксирану (5 г, 54,1 ммоль) і тетра-н-бутиламоній броміду (870 мг, 5 мл. %) в EtOH (3,5 мл) додали гідроксид натрію (2,4 г) при 0 °С. Потім суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Послідовно суміш відфільтровували, промили ДХМ і концентрували фільтрат у вакуумі.

10

[454] Стадія 2: Отриманий залишок перемішували з розчином диметиламіну в ТГФ (30 мл, 2,0 М) при кімн. темп. протягом 3 год. Потім суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/ДХМ) з одержанням (R)-1-(диметиламіно)-3-етоксипропан-2-олу у вигляді безбарвної рідини.

15

[455] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 3, були синтезовані способом, аналогічним до Стадії 2 для Проміжної сполуки A4.

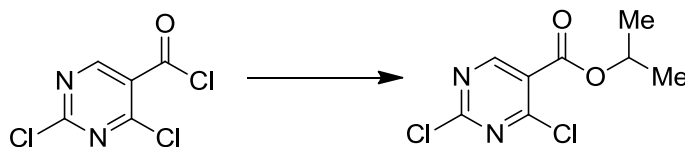
Таблиця 3

Проміжна сполука A	Епоксид	Амід
 A5		
 A6		

20

Проміжна сполука A7

Ізопропіл-2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилат



A7

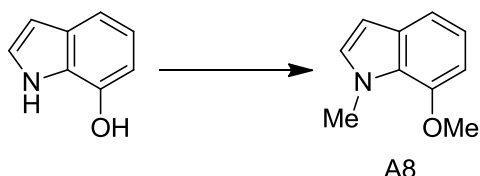
25

[456] Розчин 2,4-дихлорпіримідин-5-карбонілхлориду (2,00 г, 9,45 ммоль) у ТГФ (4,7 мл) охолодили до -78 °С до додавання ІПС (0,80 мл). Суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом ночі. Потім суміш концентрували у вакуумі і очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 10 % EtOAc/гептан) з одержанням ізопропіл-2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (A7) у вигляді безбарвного масла.

30

Проміжна сполука A8

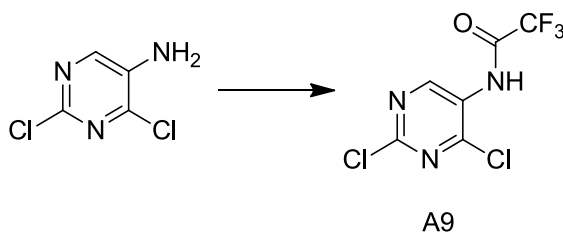
7-метокси-1-метил-1H-індол



[457] До розчину 7-гідрокси-1H-індолу (1,00 г, 7,5 ммоль) у ДМФА (25 мл) додали карбонат калію (5,19 г, 37,6 ммоль) з наступним додаванням йодметану (1,40 мл, 22,5 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом ночі. Потім суміш охолодили до 0 °С і додали гідрид натрію (0,90 г, 22,5 ммоль). Суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 10 хв до додавання додаткової порції йодметану (1,40 мл, 22,5 ммоль). Отриману суміш нагріли до 60 °С і перемішували протягом додаткових 2 год. Після охолодження суміш охолодили до кімн. темп. і розбавили водою (50 мл) і EtOAc (50 мл). Фази розділили і водну фазу екстрагували EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні фази промили водою (2 x 50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 7-метокси-1-метил-1H-індолу (A8).

Проміжна сполука A9

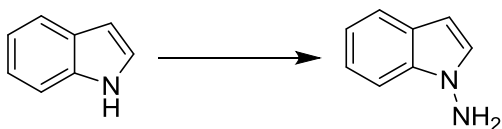
N-(2,4-дихлорпіримідин-5-іл)-2,2,2-трифторацетамід



[458] Розчин 5-аміно-2,4-дихлорпіримідину (2,00 г, 12,2 ммоль) у ДХМ (41 мл) обробили трифтороцтовим ангідридом (1,87 мл, 13,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв, потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в гептані, фільтрували, сушили на повітрі з одержанням N-(2,4-дихлорпіримідин-5-іл)-2,2,2-трифторацетаміду (A9).

Проміжна сполука A10

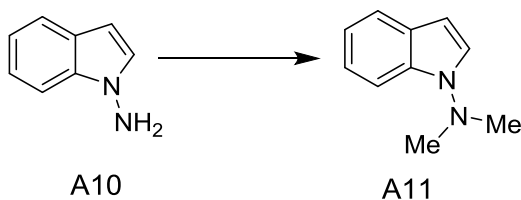
1H-індол-1-амін



[459] До розчину індолу (5,7 г, 49 ммоль) у ДМФА (100 мл) додали гідрид натрію (1,6 г, 60 % дисперсія в мінеральному маслі) при кімн. темп. і перемішували суміш протягом 1 год. при кімн. темп. Послідовно до суміші додали розчин хлораміну в діетиловому етері (320 мл) і перемішували протягом 2 год при кімн. темп. До отриманої суміші додали водний тіосульфат натрію з наступним додаванням води (100 мл). Суміш екстрагували ДХМ і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 50 % EtOAc/гептан) з одержанням 1H-індол-1-аміну (A10) у вигляді коричневої твердої речовини.

Проміжна сполука A11

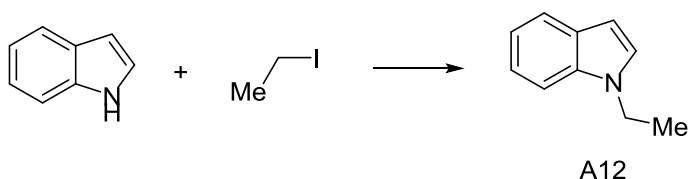
N,N-диметил-1H-індол-1-амін



[460] До розчину 1H-індол-1-аміну (A10) (2,64 г, 20 ммоль) у ДМФА (20 мл) додали йодметан (2,0 мл) і карбонат калію (4,0 г), і перемішували отриману суміш при кімн. темп. протягом 2 днів. Послідовно, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 50 % EtOAc/гептан) з одержанням N,N-диметил-1H-індол-1-аміну (A11) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Проміжна сполука A12

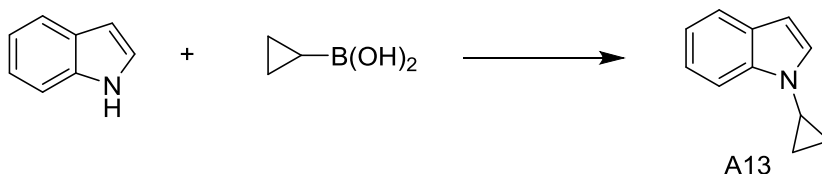
1-етил-1H-індол



[461] До суміші індолу (1,17 г, 10 ммоль) у ДМФА (10 мл) додали гідрид натрію (480 мг, 12 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі) і перемішували суміш при кімн. темп. протягом 30 хв до додавання йодетану (0,96 мл, 12 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом ночі до розведення водою (20 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (3 x 10 мл) і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 20 % EtOAc/ДХМ) з одержанням 1-етил-1H-індолу (A12).

Проміжна сполука A13

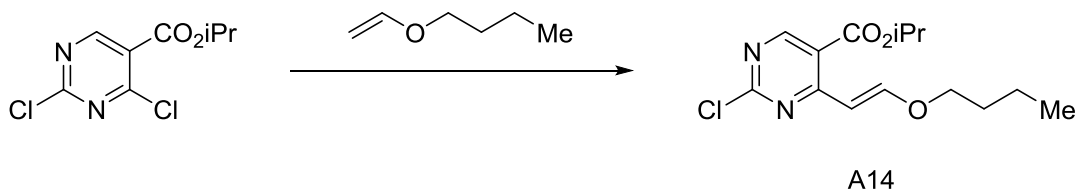
1-циклопропіл-1H-індол



[462] До суміші індолу (585 мг, 5,0 ммоль), циклопропілборонової кислоти (860 мг, 10 ммоль), і карбонату натрію (1,06 г, 10 ммоль) у ДХЕ (20 мл) додали суспензію 2,2'-біпіридину (781 мг, 5,0 ммоль) і ацетату міді (II) (908 мг, 5,0 ммоль) у ДХЕ (15 мл) і перемішували отриману суміш при 70°C протягом 4 год. Після охолодження суміш відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 25 % EtOAc/гептан) з одержанням 1-циклопропіл-1H-індолу (A13) у вигляді жовтого масла.

Проміжна сполука A14

Ізопропіл-(E)-4-(2-бутоксивініл)-2-хлорпіримідин-5-карбоксилат

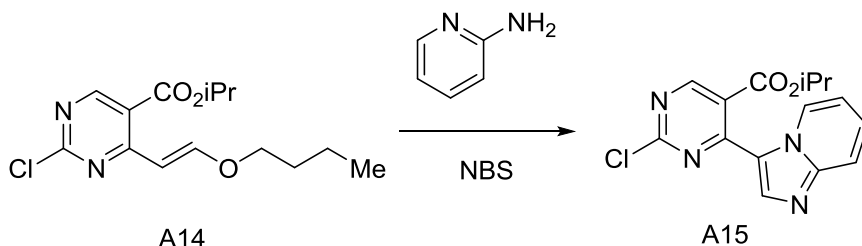


[463] Суміш ізопропіл-2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (50 мг, 0,21 ммоль), 1-(вінілокси)бутану (63 мг, 0,63 ммоль), ацетату паладію (II) (4 мг, 0,015 ммоль) і ТЕА (0,032 мл) у ПЕГ-400 (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 5 год. Після охолодження суміш розбавили

водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 10 % EtOAc/гептан) з одержанням ізопропіл-(Е)-4-(2-бутоксивініл)-2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (A14).

5 Проміжна сполука A15

Ізопропіл-2-хлор-4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

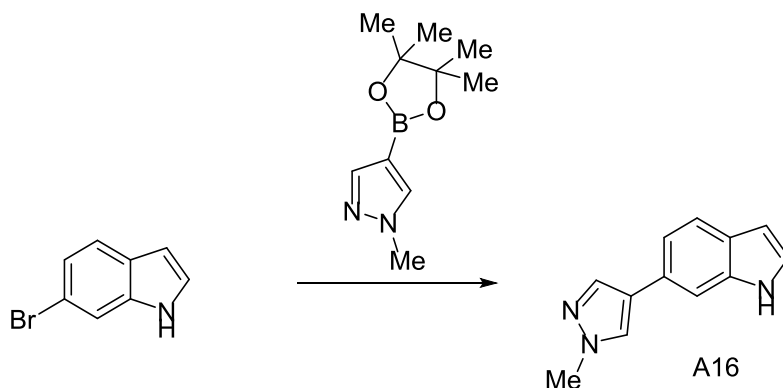


10 [464] До суміші ізопропіл-(Е)-4-(2-бутоксивініл)-2-хлорпіримідин-5-карбоксилату (A14) (100 мг, 0,37 ммоль) у діоксані (3 мл) і воді (1 мл) додали NBS (66 мг, 0,37 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год до додавання піридин-2-аміну (35 мг, 0,37 ммоль). Потім суміш перемішували при 85 °С протягом 2 год. Після охолодження суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом

15 натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 25 % EtOAc/ДХМ) з одержанням ізопропіл-2-хлор-4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (A15) у вигляді жовтої твердої речовини.

Проміжна сполука A16

20 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-індол

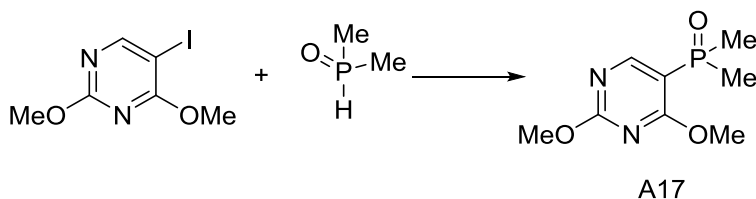


25 [465] Суміш 6-бром-1Н-індолу (300 мг, 1,53 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1Н-піразолу (478 мг, 2,3 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію 0) (92 мг, 0,08 ммоль) і карбонату калію (2,3 г, 1,7 ммоль) у ДМФА (3 мл) перемішували при 90 °С протягом 3 год. Після охолодження, суміш розбавили водою і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 →

30 50 % EtOAc/гептан) з одержанням 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-індолу (A16) у вигляді жовтої твердої речовини.

Проміжна сполука A17

(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)диметилфосфіноксид



35

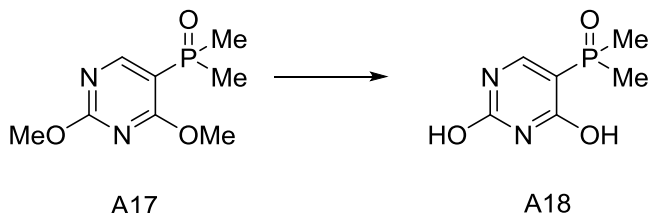
[466] Суміш 5-йод-2,4-диметоксипіримідину (2,26 г, 10 ммоль), диметилфосфіноксиду (1,17 г, 15 ммоль), ацетату паладію (0,67 г, 1,0 ммоль), XPhos (1,16 г, 2,0 ммоль) і карбонату цезію (4,9 г, 15 ммоль) у ДМФА (20 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 год. Після охолодження, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок

5 очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (15 % MeOH/ДХМ) з одержанням (2,4-диметоксипіримідин-5-іл)диметилфосфіноксиду у вигляді білої твердої речовини.

Проміжна сполука A18

(2,4-дигідроксипіримідин-5-іл)диметилфосфіноксид

10

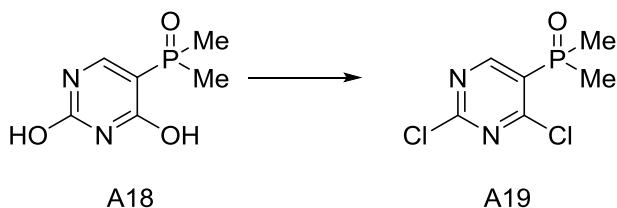


[467] До розчину (2,4-диметоксипіримідин-5-іл)диметилфосфіноксиду (A17) (140 мг, 0,65 ммоль) у ДХМ (6 мл) при кімн. темп. додали TMSI (0,19 мл) і перемішували при кімн. темп. протягом 0,5 год. Послідовно, до суміші додали MeOH (0,4 мл) і отриману суміш очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (20 % MeOH/ДХМ) з одержанням (2,4-дигідроксипіримідин-5-іл)диметилфосфіноксиду (A18) у вигляді білої твердої речовини.

Проміжна сполука A19

(2,4-дихлорпіримідин-5-іл)диметилфосфіноксиду

20

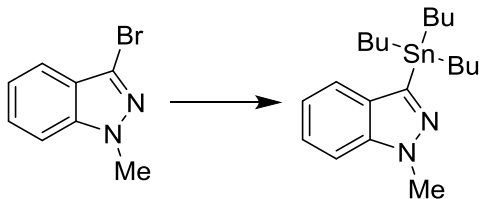


[468] Суміш (2,4-дигідроксипіримідин-5-іл)диметилфосфіноксиду (A18) (0,6 г, 3,19 ммоль) в оксихлориді фосфору (V) (5 мл) перемішували при 140 °С протягом 3 год. Після охолодження, суміш вилили на лід і додали водний бікарбонат натрію. Суміш екстрагували ДХМ і концентрували об'єднані органічні фази у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (10 % MeOH/ДХМ) з одержанням (2,4-дихлорпіримідин-5-іл)диметилфосфіноксиду (A18) у вигляді жовтої твердої речовини.

Проміжна сполука A20

1-Метил-3-(трибутилстаніл)-1H-індазол

30

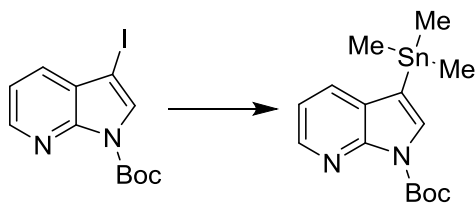


[469] До суміші 3-бром-1-метил-1H-індазолу (1,00 г, 4,74 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію 0 (0,55 г, 0,47 ммоль) в 1,4-діоксані (47 мл) додали гексабутилдіолово (4,78 мл, 9,48 ммоль) і отриману суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження додали водний фторид калію (1 М, 25 мл), суміш перемішували при кімн. темп. протягом 15 хв і потім фільтрували через шар целіту до промивання EtOAc. Фільтрат промили водою (2 x 25 мл). Об'єднані водні фази екстрагували EtOAc (50 мл) і сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 10 % EtOAc/гептан) з одержанням 1-метил-3-(трибутилстаніл)-1H-індазолу (A20) у вигляді прозорої безбарвної рідини.

40

Проміжна сполука A21

трет-Бутил-3-(триметилстаніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилат



5

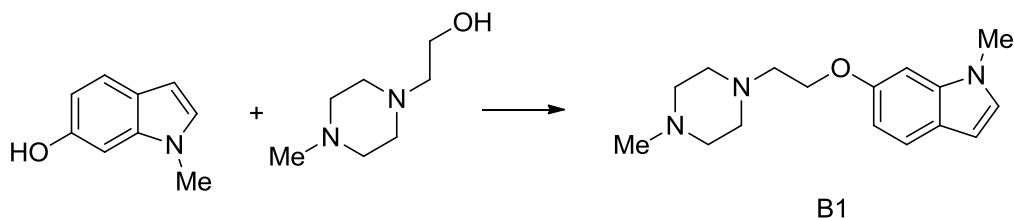
[470] Суміш трет-бутил -3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (250 мг, 0,73 ммоль) у ТГФ (2,1 мл) охолодили до -78 °С до додавання хлориду триметилолова (724 мг, 3,63 ммоль), з наступним додаванням n-BuLi (2,5 М у гексанах, 0,87 мл, 2,18 ммоль). Суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 6 год. Послідовно додали MeOH і концентрували отриману суміш у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 20 % EtOAc/гептан) з одержанням трет-бутил-3-(триметилстаніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (A21) у вигляді прозорого безбарвного масла.

10

Проміжна сполука B1

1-метил-6-(2-(4-метилпіперизин-1-іл)етокси)-1H-індол

15



B1

[471] До розчину 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (1,926 г, 13,38 ммоль) у ТГФ (10 мл) при 0 °С додали метансульфонілхлорид (0,54 мл, 13,38 ммоль) і потім перемішували при кімн. темп. протягом 2 год. До розчину 1-метил-1H-індол-6-олу (390 мг, 2,67 ммоль) у ДМФА (4 мл) додали гідрид натрію (192 мг, 8,0 ммоль) при 0 °С і перемішували 30 хв, і потім додали вищезгаданий розчин у ТГФ при 0 °С. Отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі і послідовно концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 1-метил-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)-1H-індолу (B1).

20

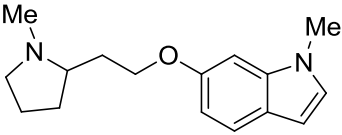
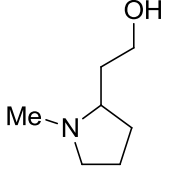
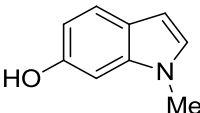
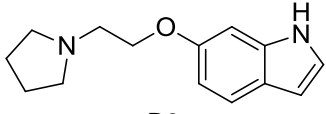
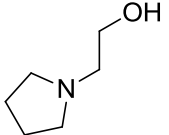
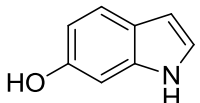
25

[472] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 4, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки B1.

Таблиця 4

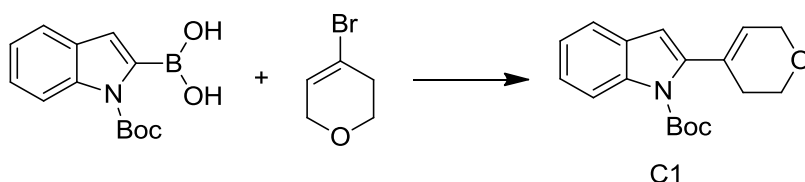
Проміжна сполука В	Спирт	Гідроксііндол
 B2		
 B3		

Таблиця 4

Проміжна сполука В	Спирт	Гідроксііндол
В4		
		
В5		
		
В6		

Проміжна сполука С1

трет-бутил- 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-індол-1-карбоксилат



5

[473] З колби, завантаженої N-бос-2-індолбороновою кислотою (3,00 г, 11,5 ммоль), 4-бром-3,6-дигідро-2Н-піраном (2,44 г, 14,5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (1,33 г, 1,15 ммоль), відкачали повітря і продули її тричі азотом, потім додали 1,4-діоксан (38 мл) з наступним додаванням розчину карбонату натрію (2 М, 17,3 мл, 34,6 ммоль). Через суміш барботували азот, потім перемішували при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімн. темп. суміш розбавили EtOAc (50 мл) і водою (100 мл). Фази розділили і екстрагували водну фазу EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 10 % EtOAc/гептан) з одержанням трет-бутил- 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-індол-1-карбоксилату (C1) у вигляді жовтого масла.

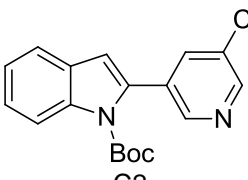
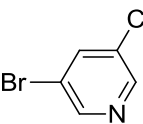
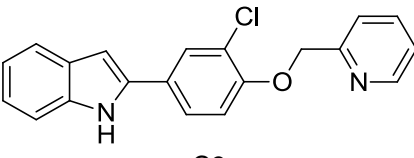
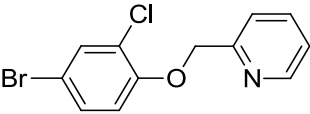
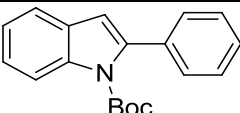
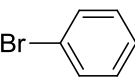
10

15

[474] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 5, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки C1.

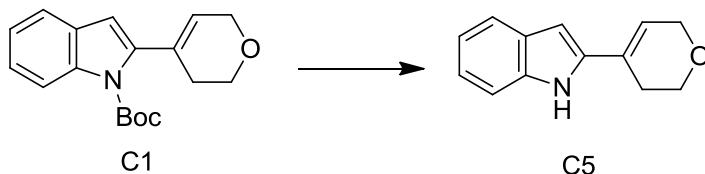
20

Таблиця 5

Проміжна сполука С	Бромід
	
	
	
C2	
C3	
C4	

Проміжна сполука C5

2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол



5

[475] Розчин трет-бутил-2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-1-карбоксилату (2,84 г, 9,5 ммоль) у ДХМ (32 мл) охолодили до 0 °С і потім обробили чистою ТФК (36,3 мл, 474 ммоль). Потім суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Послідовно охолодили суміш до 0 °С і додали водний розчин гідроксиду натрію (4N) до досягнення сумішшю рН більшого, ніж 10. Суміш додатково розбавили ДХМ. Фази розділили і екстрагували водну фазу ДХМ (3 x 50 мл). Потім промили об'єднані органічні фази насиченим розчином гідрокарбонату натрію (75 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (75 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 30 % EtOAc/гептан) з одержанням 2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1H-індолу (C5) у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини.

15

[476] Наступні сполуки, проілюстровані в Таблиці 6, були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки C5.

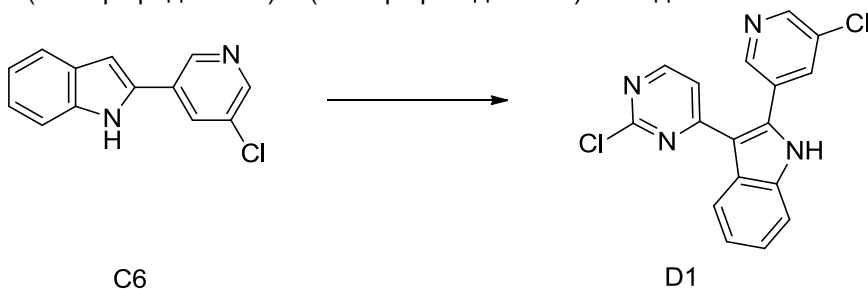
Таблиця 6

Проміжна сполука C	Індол
<p style="text-align: center;">C6</p>	<p style="text-align: center;">C2</p>
<p style="text-align: center;">C7</p>	<p style="text-align: center;">C4</p>

20

Проміжна сполука D1

2-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-(2-хлорпіримідин-4-іл)-1H-індол



25

30

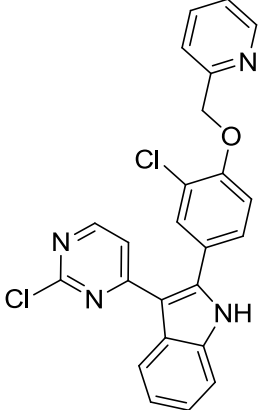
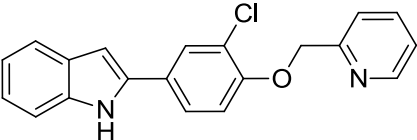
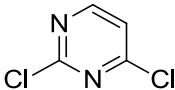
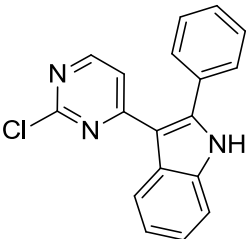
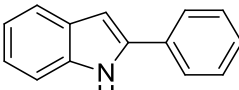
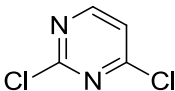
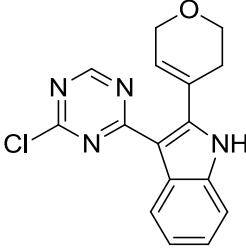
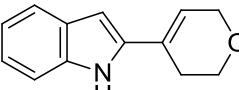
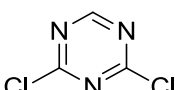
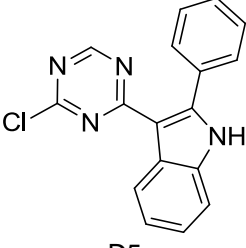
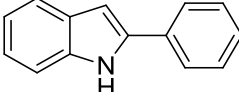
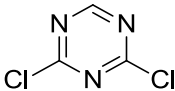
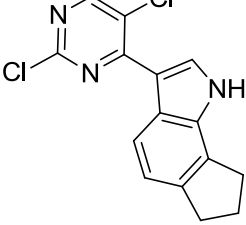
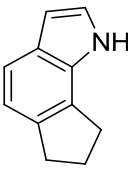
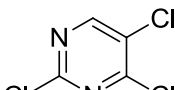
[477] Розчин 2-(5-хлорпіридин-3-іл)-1H-індолу (C6) (1,8 г, 7,78 ммоль) у безводному ДХЕ (15 мл) охолодили до 0 °С і додали по краплях метилмагнійбромід (4 мл, 2 М у ТГФ). Суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв до додавання 2,6-дихлорпіримідину (1,74 г, 11,66 ммоль) і кип'ятили суміш зі зворотним холодильником протягом 14 год. Після охолодження до кімн. темп. до суміші додали MeOH (10 мл). Отриману суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок розбавили ДХМ і водою. Відокремили органічну фазу, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Потім отриманий очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 50 % EtOAc/гептан) з

одержанням 2-(5-хлорпіридин-3-іл)-3-(4-хлорпіримідин-2-іл)-1Н-індолу (D1) у вигляді жовтої твердої речовини.

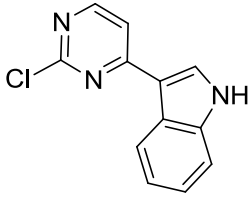
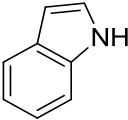
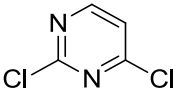
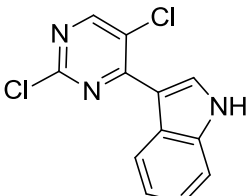
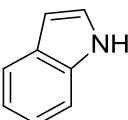
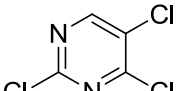
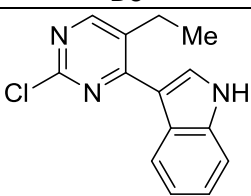
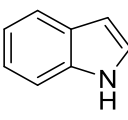
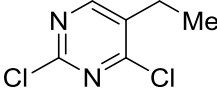
[478] Наступні сполуки, проілюстровані в Таблиці 7, були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки D1.

5

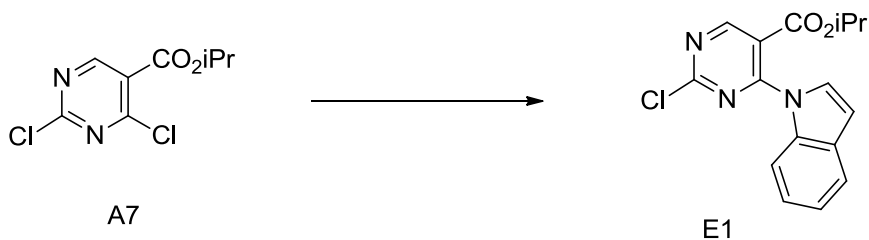
Таблиця 7

Проміжна сполука D	Індол	Піримідин/триазин
 <p>D2</p>	 <p>C3</p>	
 <p>D3</p>	 <p>C7</p>	
 <p>D4</p>	 <p>C5</p>	
 <p>D5</p>	 <p>C7</p>	
 <p>D6</p>		

Таблиця 7

Проміжна сполука D	Індол	Піримідин/триазин
 D7		
 D8		
 D9		

Проміжна сполука E1
ізопропіл-2-хлор-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилат



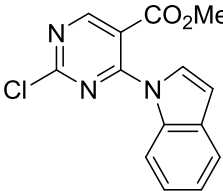
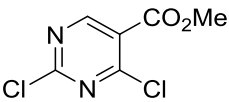
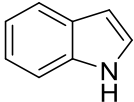
5

[479] Індол (120 мг, 1 ммоль) розчинили в ДМФА (3 мл) і суміш обробили гідридом натрію (45 мг, 1,1 ммоль, 60 % дисперсія в маслі) при 0 °С протягом 15 хв. До суміші додали і зопропіл-2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилат (A7) (220 мг, 1,1 ммоль) і перемішували отриману суміш при кімн. темп. протягом 16 год. Послідовно додали воду, концентрували суміш у вакуумі. Отриманий залишок розчинили в EtOAc і воді. Відокремили органічну фазу, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок потім очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 10 % EtOAc/гептан) з одержанням метил-2-хлор-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини.

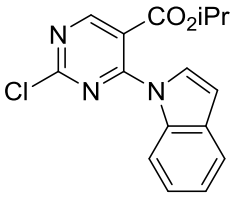
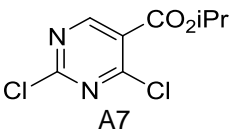
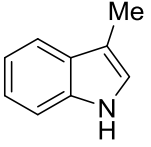
15

[480] Наступні сполуки, проілюстровані в Таблиці 8, були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки E1.

Таблиця 8

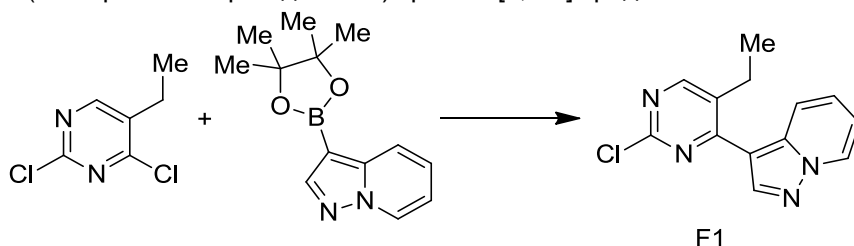
Проміжна сполука E	Піримідин	Індол
		

Таблиця 8

Проміжна сполука E	Піримідин	Індол
E2		
 E3	 A7	

Проміжна сполука F1

3-(2-хлор-5-етилпіримідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піридин



5

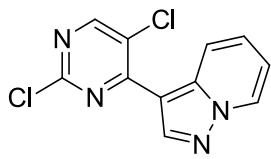
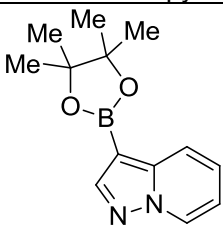
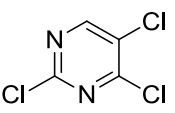
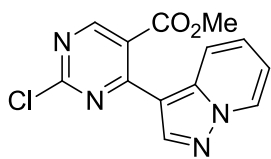
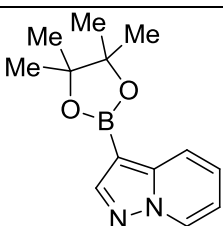
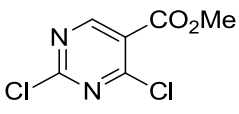
[481] До розчину 5-етил-2,4-дихлорпіримідину (160 мг, 0,90 ммоль), пінаколового естеру піразоло[1,5-а]піридин-3-ілборонової кислоти (287 мг, 1,17 ммоль) додали [1,1'-біс(дифеніл-фосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (40 мг, 0,054 ммоль) у ДМФА (9,0 мл) з наступним додаванням водного розчину карбонату натрію (2,0 мл, 4,0 ммоль). Потім суміш нагріли до 100 °C і перемішували протягом 14 год. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі і розбавили отриманий залишок 20 об. % MeOH в EtOAc (5 мл) і відфільтровували через шар целіту з розведенням додатковою порцією 20 об. % MeOH в EtOAc (20 мл). Потім фільтрат концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 5 % MeOH/ДХМ) з одержанням 3-(2-хлор-5-етилпіримідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піридину (F1) у вигляді білої твердої речовини.

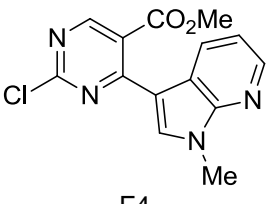
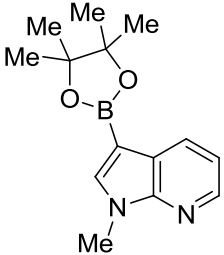
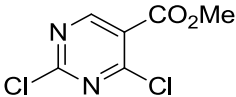
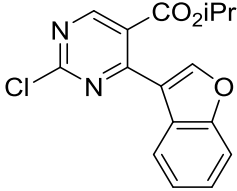
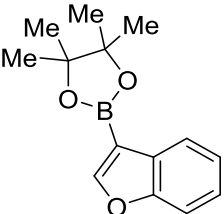
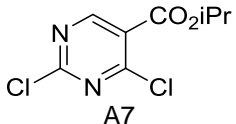
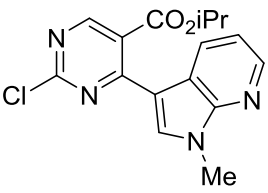
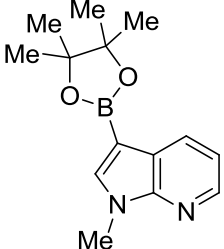
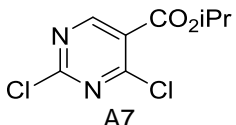
10

15

[482] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 9, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки F1.

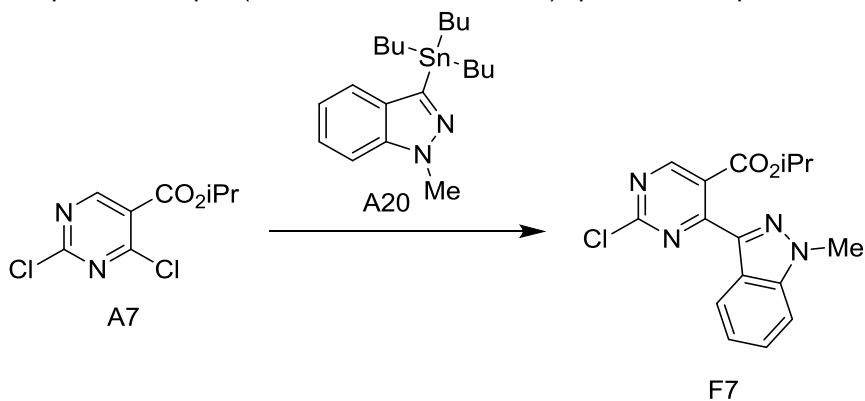
Таблиця 9

Проміжна сполука F	Реагент бору	Піримідин
 F2		
 F3		

 <p>F4</p>		
 <p>F5</p>		 <p>A7</p>
 <p>F6</p>		 <p>A7</p>

Проміжна сполука F7

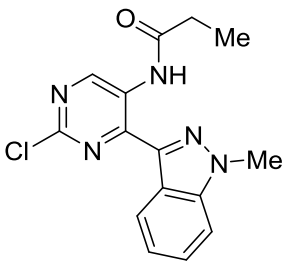
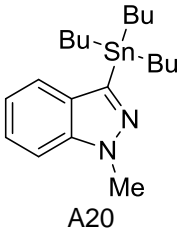
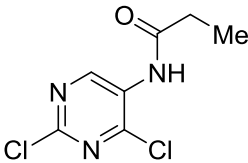
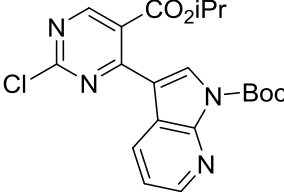
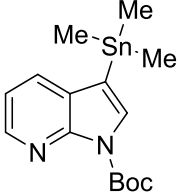
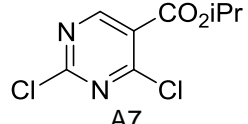
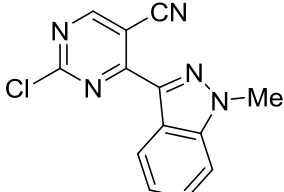
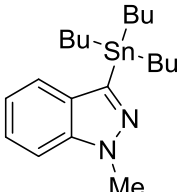
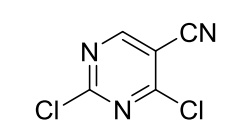
Ізопропіл-2-хлор-4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат



- 5 До суміші ізопропіл-2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (A7) (0,31 г, 1,32 ммоль) і 1-метил-3-(трибутилстаніл)-1H-індазолу (A20) (0,67 г, 1,59 ммоль) в 1,4-діоксані (24 мл) додали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (0,60 г, 0,66 ммоль). Отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 30 хв. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 20 % EtOAc/гептан) з одержанням ізопропіл-2-хлор-4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (F7) у вигляді білої твердої речовини з металевим відтінком.
- 10

Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 10, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки F7.

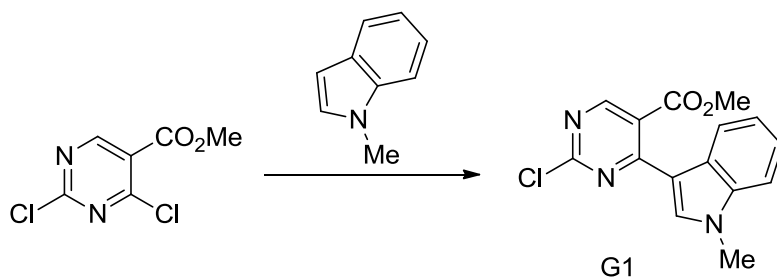
Таблиця 10

Проміжна сполука F	Реагент олова	Піримідин
 <p>F8</p>	 <p>A20</p>	 <p>A7</p>
 <p>F9</p>	 <p>A21</p>	 <p>A7</p>
 <p>F10</p>	 <p>A20</p>	 <p>A7</p>

Проміжна сполука G1

Метил-2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

5

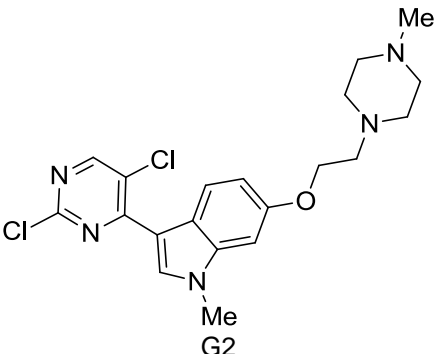
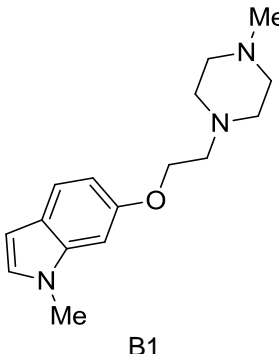
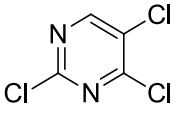
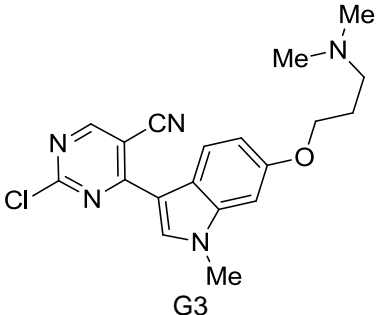
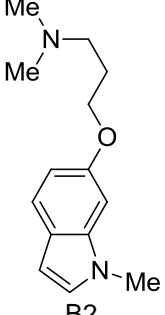
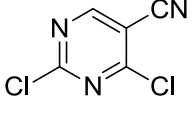
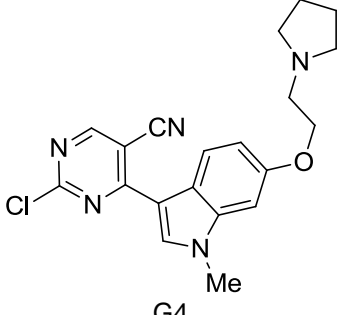
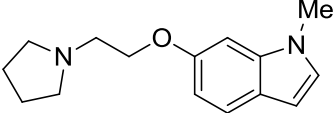
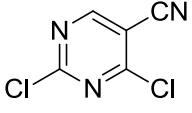
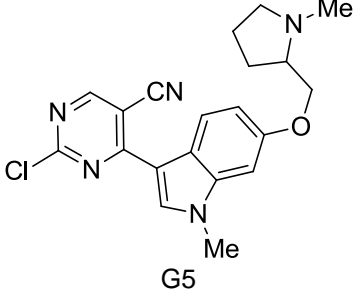
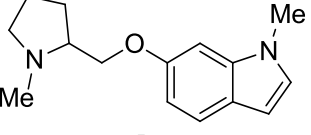
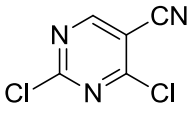
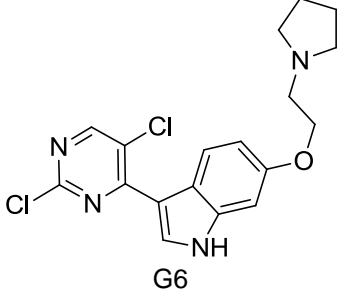
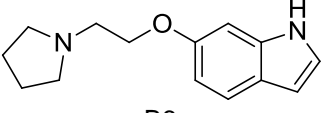
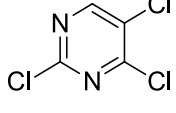


[483] Розчин метил -2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (2,07 г, 10 ммоль) у ДХЕ (15 мл) охолодили до 0 °С до додавання хлориду алюмінію (2,7 г, 20 ммоль). Отриману суміш нагрівали до кімн. темп. і перемішували протягом 15 хв до додавання 1-метил-індолу (1,32 г, 10 ммоль). Отриману суміш перемішували при 55°С протягом 1,5 год, потім охолодили 0 °С. Додали MeOH (5 мл) і воду (10 мл) і перемішували отриману перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв. Додали додаткову порцію води (20 мл) і розділили фази. Екстрагували водну фазу ДХМ (4 x 30 мл) і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 20 % EtOAc/ДХМ) з одержанням метил 2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (G1) у вигляді жовтої твердої речовини.

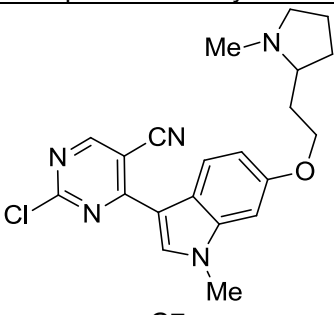
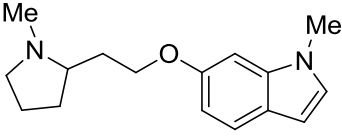
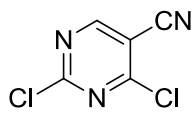
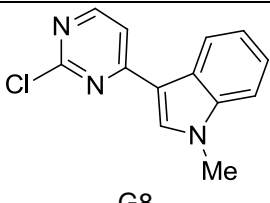
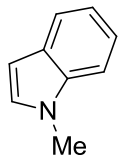
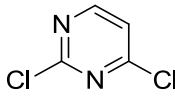
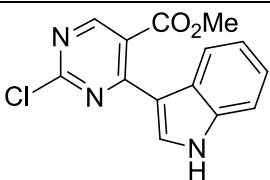
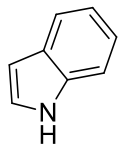
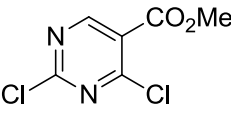
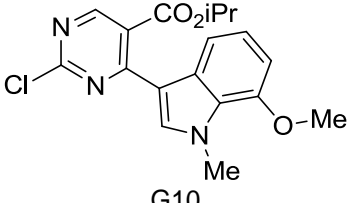
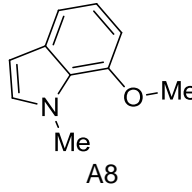
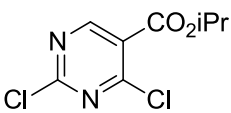
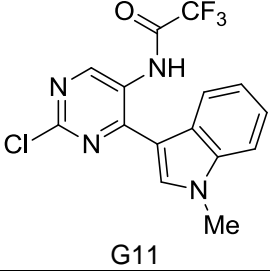
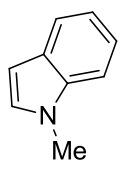
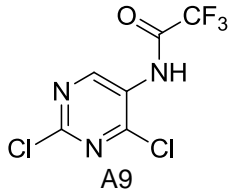
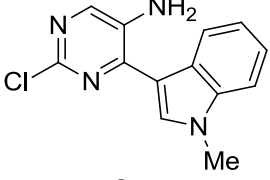
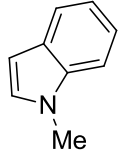
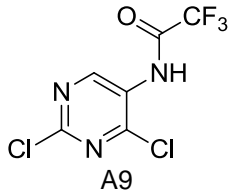
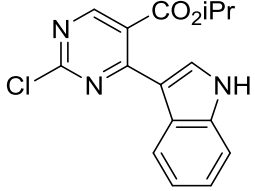
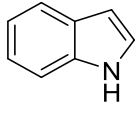
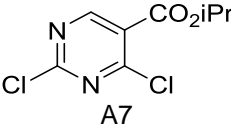
[484] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 11, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки G1.

20

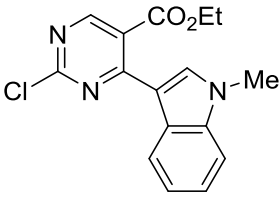
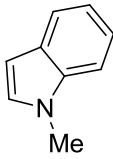
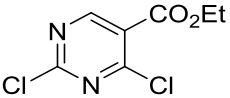
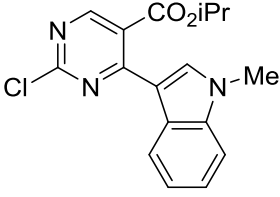
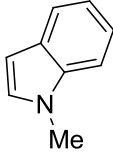
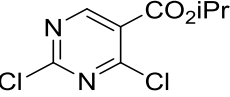
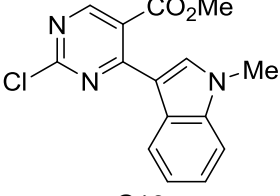
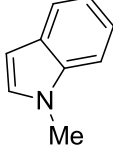
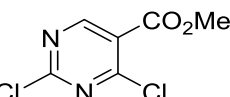
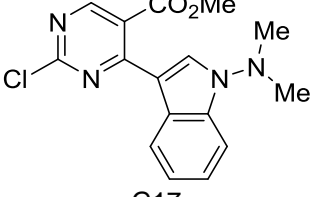
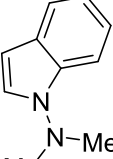
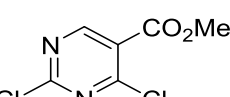
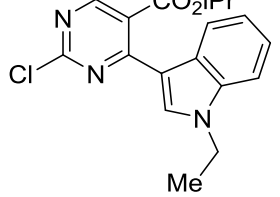
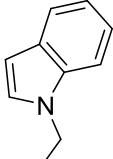
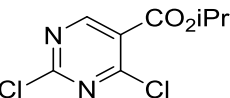
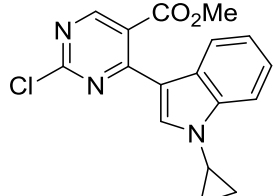
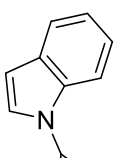
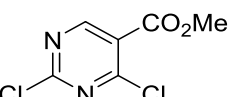
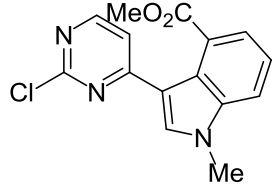
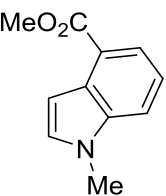
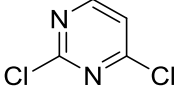
Таблиця 11

Проміжна сполука г	Індол	Піримідин
 <p>G2</p>	 <p>B1</p>	
 <p>G3</p>	 <p>B2</p>	
 <p>G4</p>	 <p>B3</p>	
 <p>G5</p>	 <p>B4</p>	
 <p>G6</p>	 <p>B6</p>	

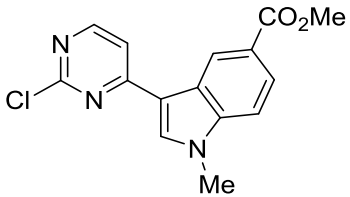
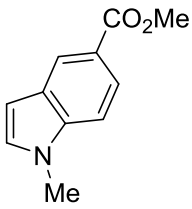
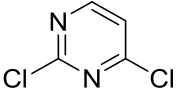
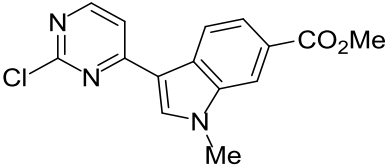
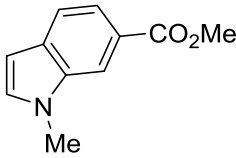
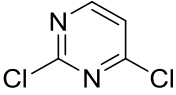
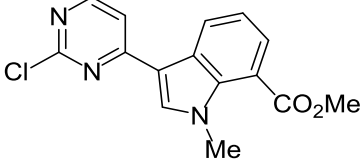
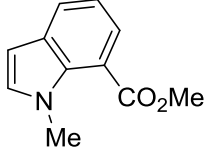
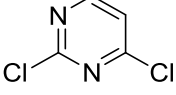
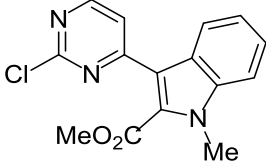
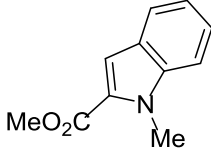
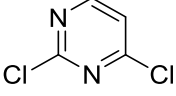
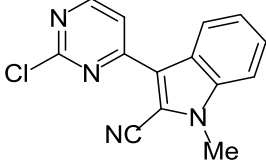
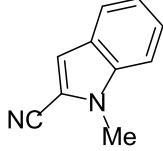
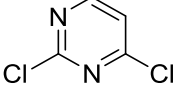
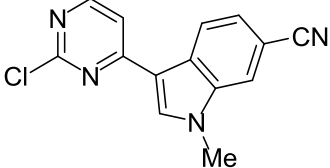
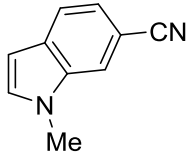
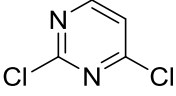
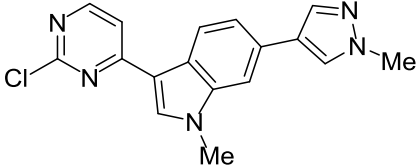
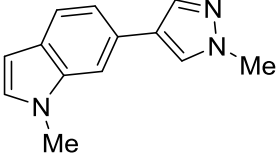
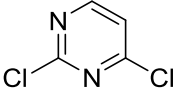
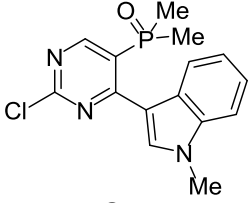
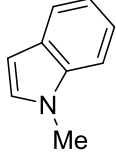
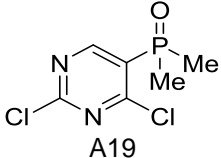
Таблиця 11

Проміжна сполука г	Індол	Піримідин
 <p>G7</p>	 <p>B5</p>	
 <p>G8</p>		
 <p>G9</p>		
 <p>G10</p>	 <p>A8</p>	
 <p>G11</p>		 <p>A9</p>
 <p>G12</p>		 <p>A9</p>
 <p>G13</p>		 <p>A7</p>

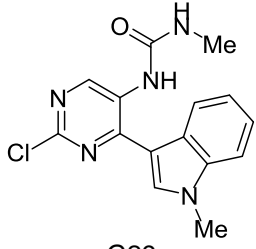
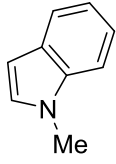
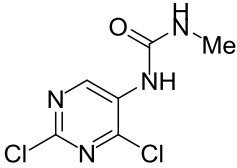
Таблиця 11

Проміжна сполука г	Індол	Піримідин
 G14		 A7
 G15		 A7
 G16		
 G17	 A11	
 G18	 A12	 A7
 G19	 A13	
 G20		

Таблиця 11

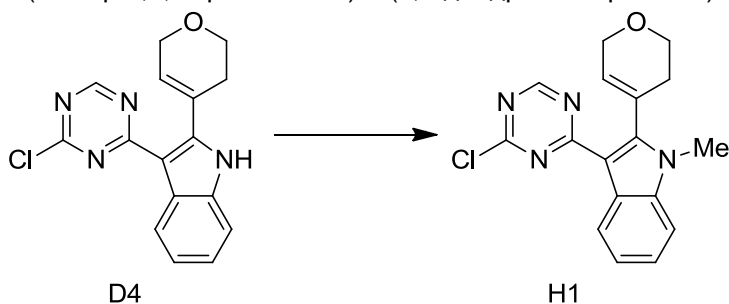
Проміжна сполука г	Індол	Піримідин
 G21	 	
 G22	 	
 G23	 	
 G24	 	
 G25	 	
 G26	 	
 G27	 H9	
 G28	 	 A19

Таблиця 11

Проміжна сполука г	Індол	Піримідин
 <p>G29</p>		

Приклад Н1

3-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-1-метил-1Н-індол



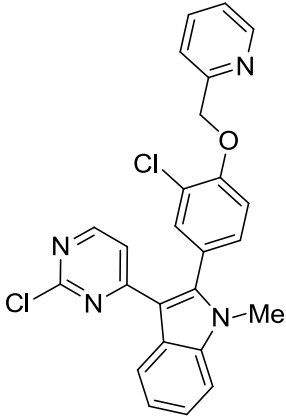
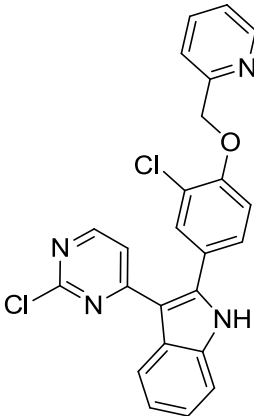
5

[485] 3-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-індол (D4) (374 мг, 1,2 ммоль) суспендували в ДМФА (2,2 мл) і охолодили до 0 °С. Додали гідрид натрію (62 мг, 1,55 ммоль) і нагріли отриману суміш до кімн. темп., і перемішували протягом 15 хв. Потім суміш обробили йодметаном (97 мкл, 1,55 ммоль, 1,3 екв) і перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв. Додали трет-бутанол (1 мл) і отриману суміш розбавили EtOAc (20 мл) і водою (15 мл). Фази розділили і екстрагували водну фазу EtOAc (3 x 10 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином хлориду натрію (15 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 20 % EtOAc/гептан) з одержанням 3-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-1-метил-1Н-індолу (H1) у вигляді білого порошку.

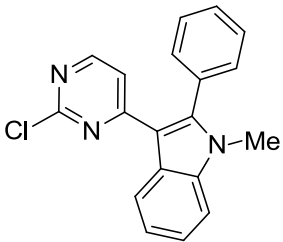
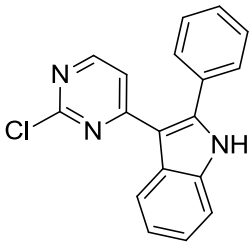
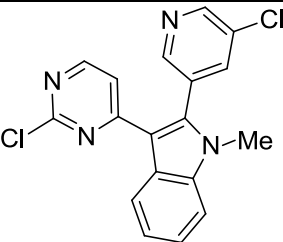
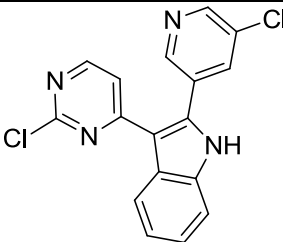
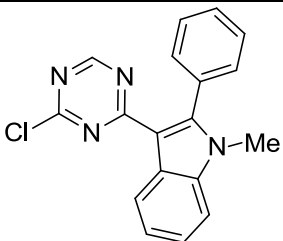
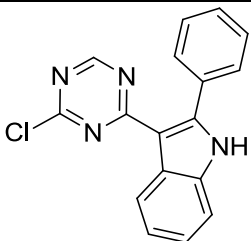
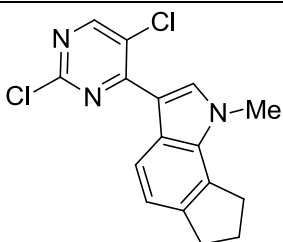
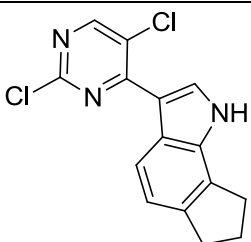
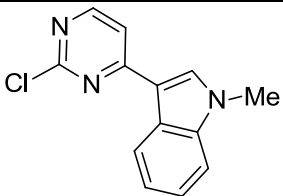
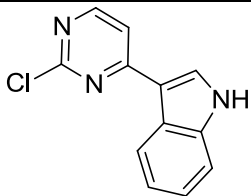
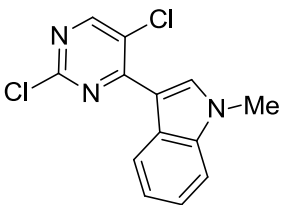
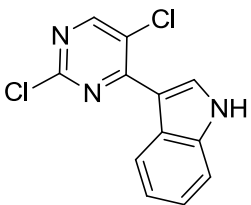
15

[486] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 12, були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки H1.

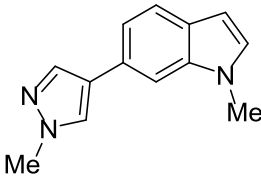
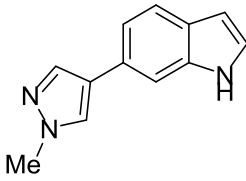
Таблиця 12

Проміжна сполука Н	Індол
 <p>H2</p>	 <p>D2</p>

Таблиця 12

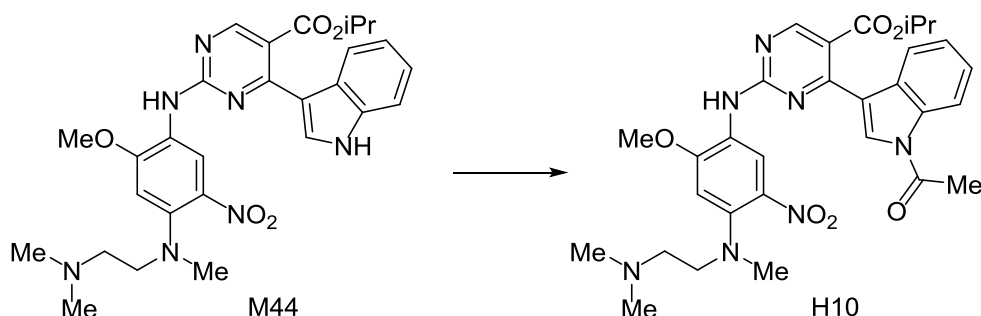
Проміжна сполука Н	Індол
 <p>H3</p>	 <p>D3</p>
 <p>H4</p>	 <p>D1</p>
 <p>H5</p>	 <p>D5</p>
 <p>H6</p>	 <p>D6</p>
 <p>H7</p>	 <p>D7</p>
 <p>H8</p>	 <p>D8</p>

Таблиця 12

Проміжна сполука Н	Індол
 <p style="text-align: center;">H9</p>	 <p style="text-align: center;">A16</p>

Проміжна сполука H10
ізопропіл-4-(1-ацетил-1H-індол-3-іл)-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-5-карбоксилат

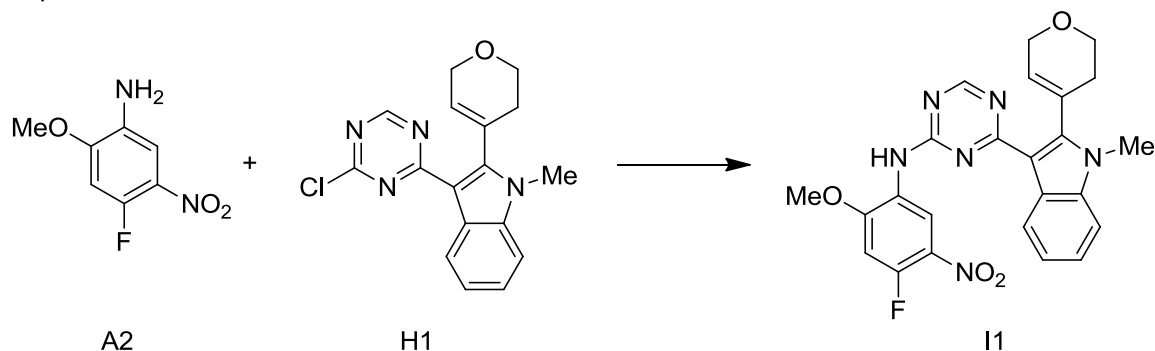
5



[487] До розчину ізопропіл-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (M44) (200 мг, 0,36 ммоль) у ДХЕ (5 мл) додали оцтовий ангідрид (40 мг, 0,4 ммоль) з наступним додаванням триметиламіну (0,055 мл, 0,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Послідовно додали насичений водний розчин карбонату калію і екстрагували отриману суміш ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 → 20 % MeOH/ДХМ) з одержанням ізопропіл-4-(1-ацетил-1H-індол-3-іл)-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-5-карбоксилату (H10) у вигляді червоної твердої речовини.

Проміжна сполука I1
4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-амін

20

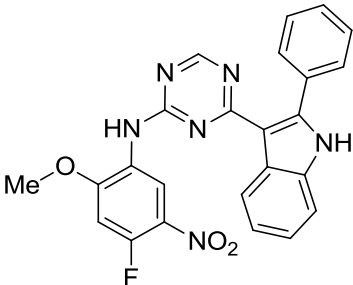
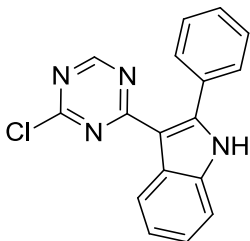
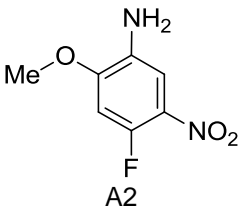
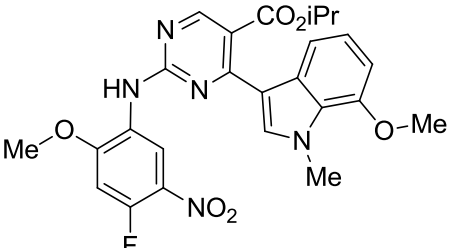
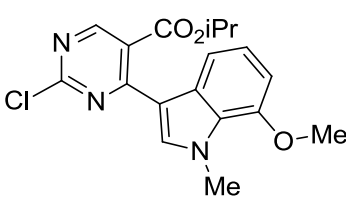
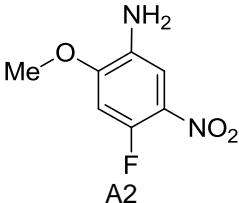
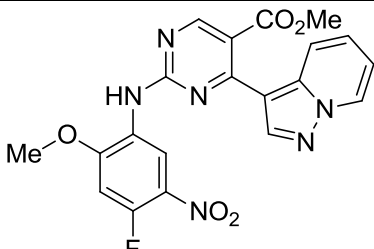
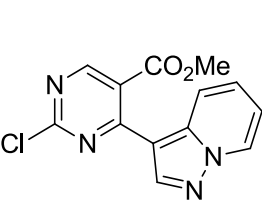
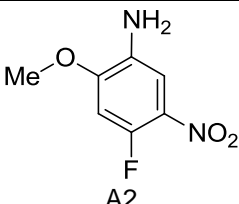
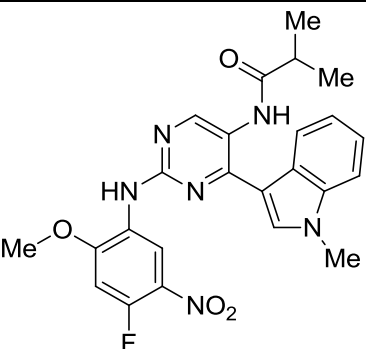
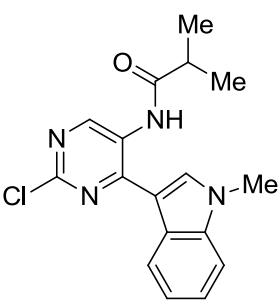
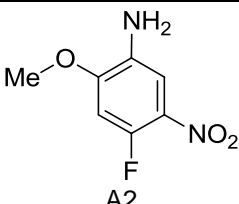


[488] Суміш 3-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)-2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індолу (H1) (263 мг, 0,80 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нітроаніліну (A2) (150 мг, 0,80 ммоль) і карбонату калію (334 мг, 2,40 ммоль) в MeCN (2,7 мл) перемішували протягом ночі при 80 °C. Суміш охолодили до кімн. темп., потім відфільтровували через шар целіту, який промили з EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-аміну (I1).

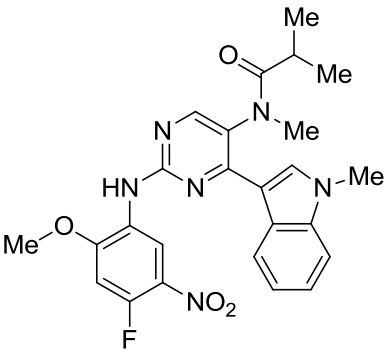
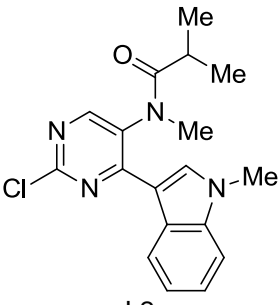
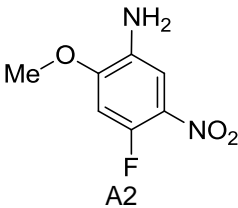
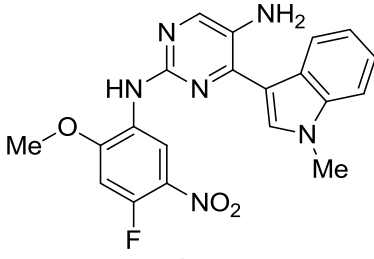
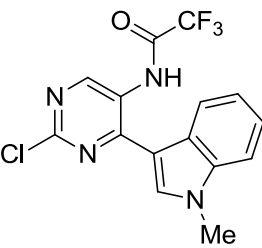
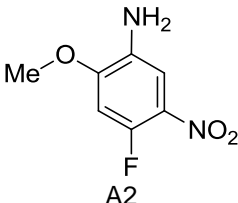
25

[489] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 13, були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки I1.

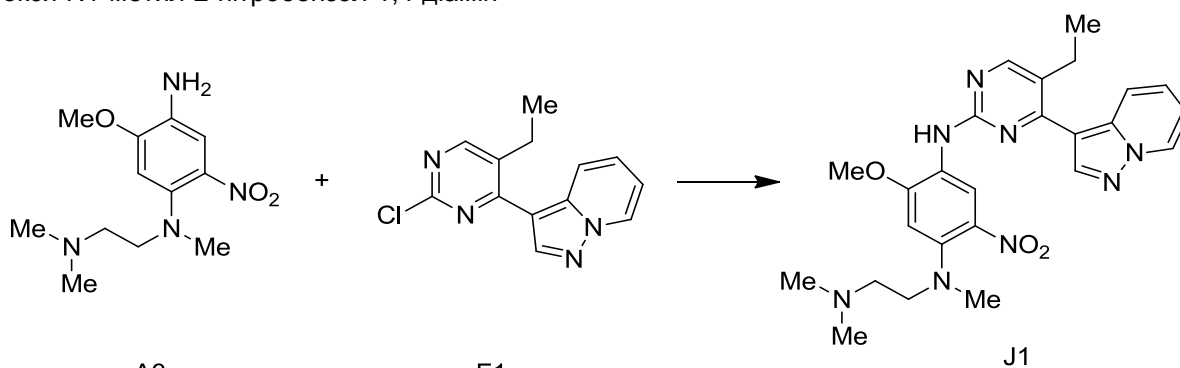
Таблиця 13

Проміжна сполука I	Гетероарилхлорид	Анілін
 <p>I2</p>	 <p>D5</p>	 <p>A2</p>
 <p>I3</p>	 <p>G10</p>	 <p>A2</p>
 <p>I4</p>	 <p>F3</p>	 <p>A2</p>
 <p>I5</p>	 <p>L1</p>	 <p>A2</p>

Таблиця 13

Проміжна сполука I	Гетероарилхлорид	Анілін
 <p>I6</p>	 <p>L2</p>	 <p>A2</p>
 <p>I7</p>	 <p>G11</p>	 <p>A2</p>

Проміжна сполука J1
 N1-(2-(диметиламіно)етил)-N4-(5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-5-метокси-N1-метил-2-нітробензол-1,4-діамін



5

A3

F1

J1

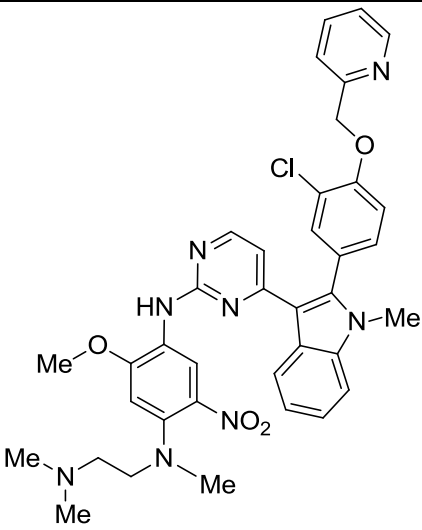
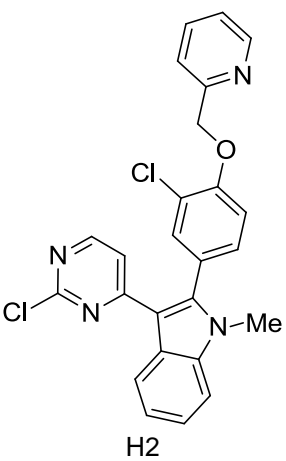
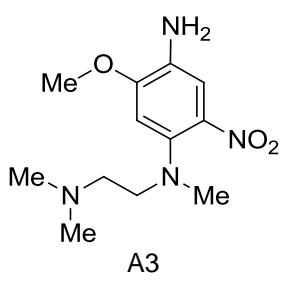
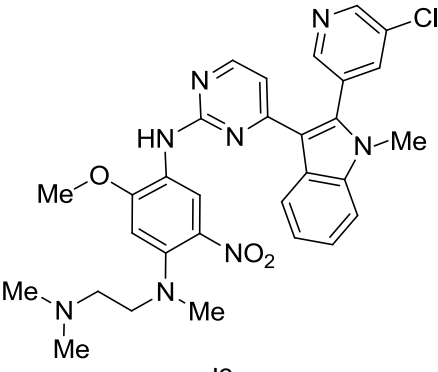
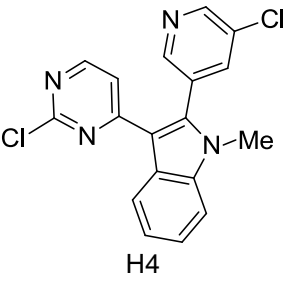
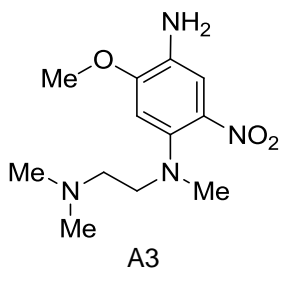
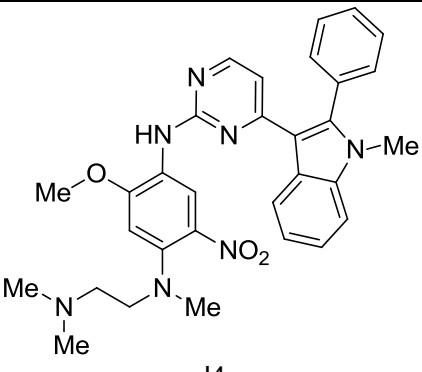
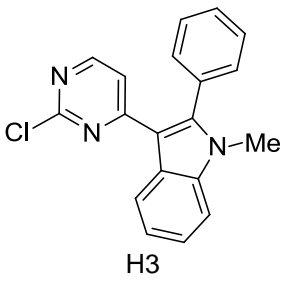
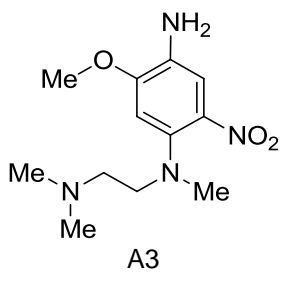
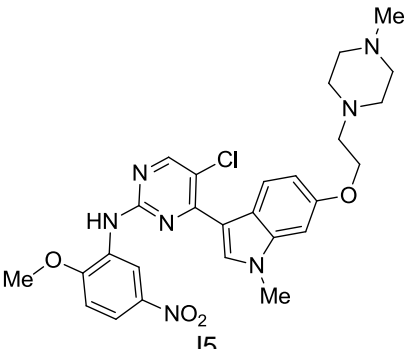
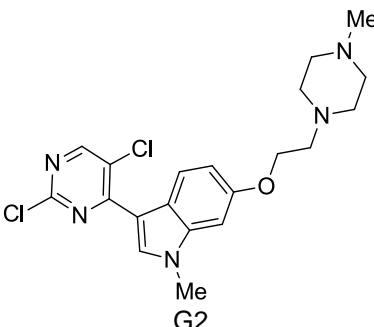
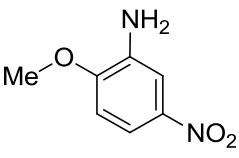
10

[490] Суміш 3-(2-хлор-5-етилпіримідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піридину (F1) (61 мг, 0,24 ммоль), N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N¹-метил-2-нітробензол-1,4-діаміну (A3) (53 мг, 0,20 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (18 мг, 0,02 ммоль), XantPhos (23 мг, 0,04 ммоль) і карбонату цезію (77 мг, 0,24 ммоль) у діоксані (1 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 15 % MeOH/ДХМ) з одержанням N1-(2-(диметиламіно)етил)-N4-(5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-5-метокси-N1-метил-2-нітробензол-1,4-діаміну (J1) у вигляді червоної твердої речовини.

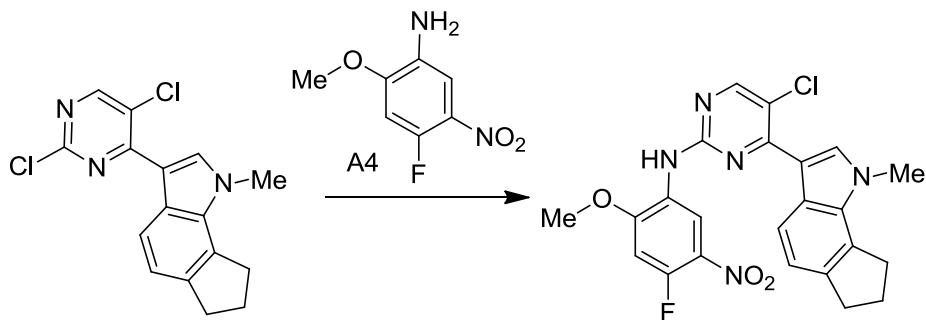
15

[491] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 14, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки J1.

Таблиця 14

Проміжна сполука J	Хлорпіримідин	Анілін
 <p>J2</p>	 <p>H2</p>	 <p>A3</p>
 <p>J3</p>	 <p>H4</p>	 <p>A3</p>
 <p>J4</p>	 <p>H3</p>	 <p>A3</p>
 <p>J5</p>	 <p>G2</p>	

Проміжна сполука K1
 5-хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагідроциклопента [g]індол-3-іл)піримідин-2-амін



5 H6 K1

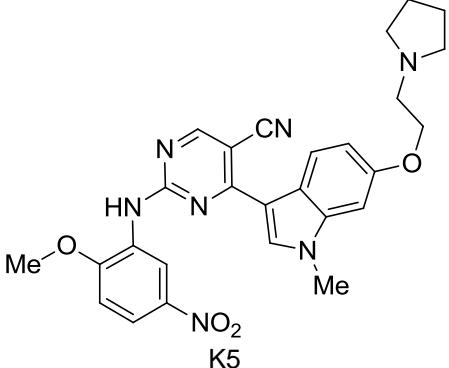
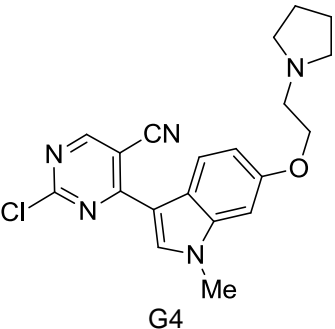
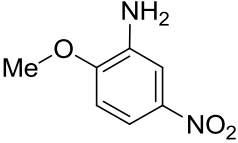
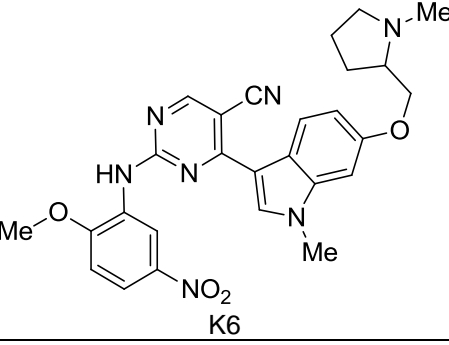
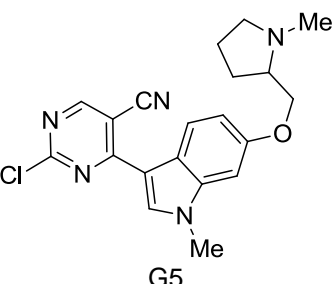
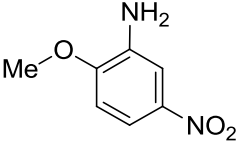
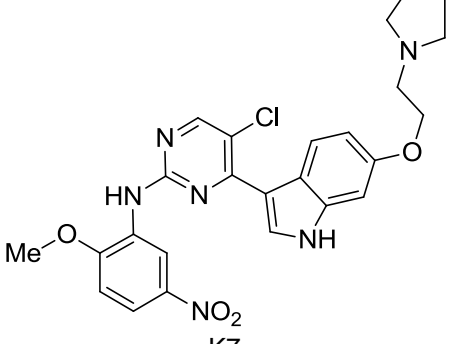
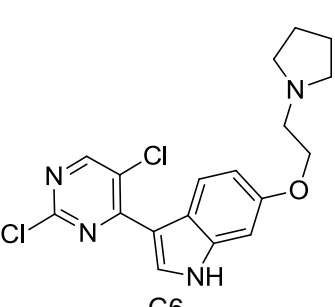
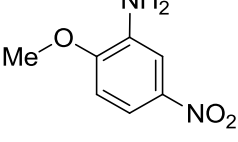
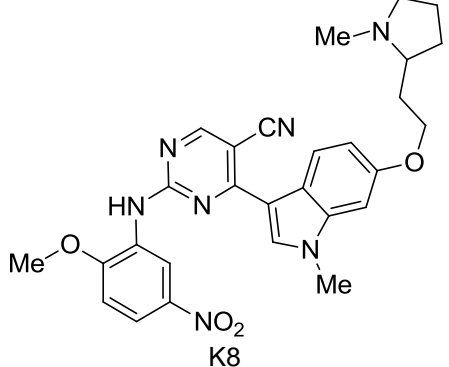
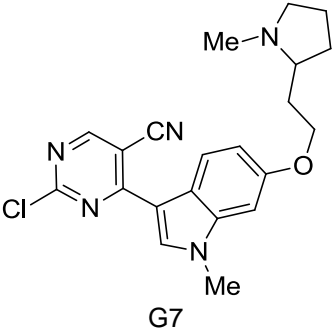
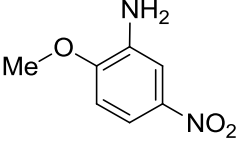
[492] Суміш проміжної сполуки 3-(2,5-дихлорпіримідин-4-іл)-1-метил-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індолу (H6) (1,43 г, 4,5 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нітроаніліну (A4) (1,0 г, 5,4 ммоль) і рTSA (3,42 г, 18 ммоль) у діоксані (10 мл) нагрівали при 100 °С протягом 48 год. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/ДХМ) з одержанням 5-хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-іл)піримідин-2-аміну (K1) у вигляді коричневого залишку.

[493] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 15, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу Проміжної сполуки K1.

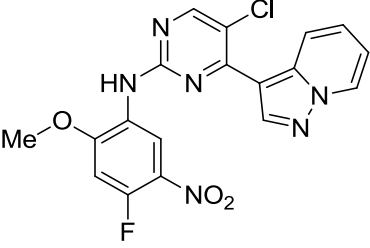
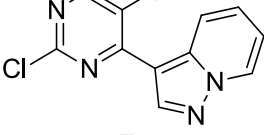
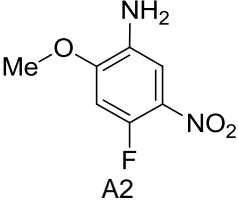
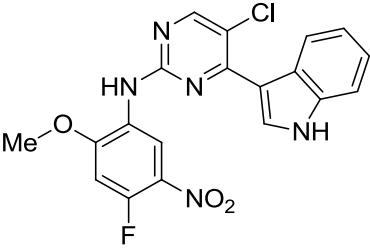
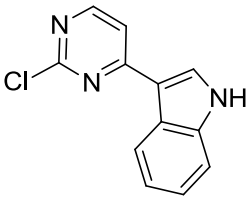
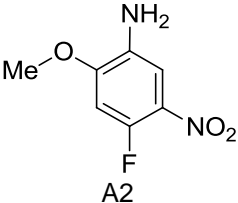
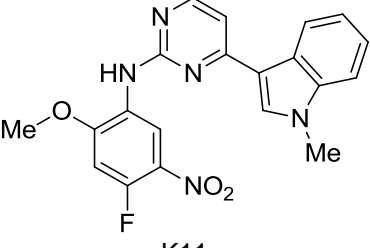
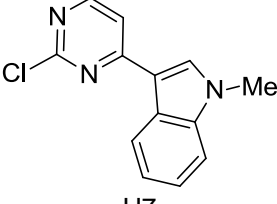
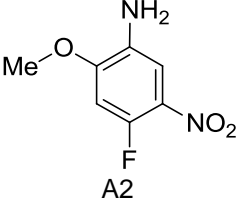
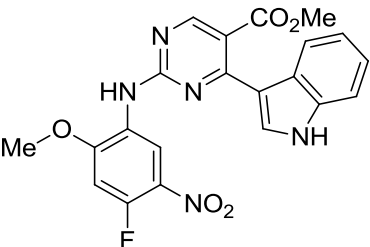
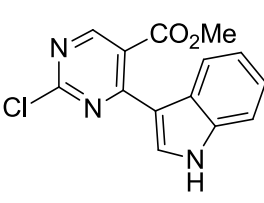
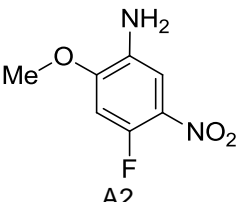
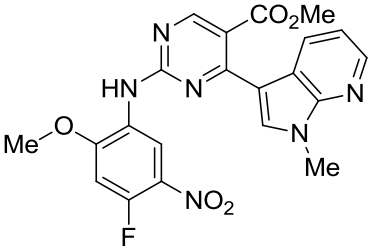
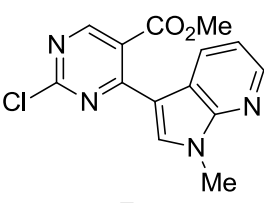
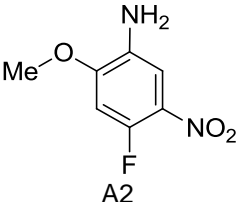
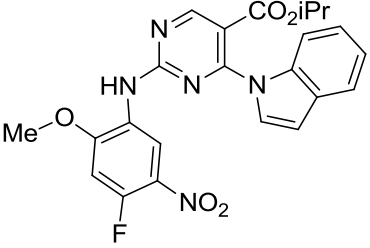
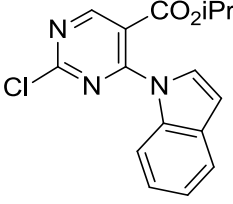
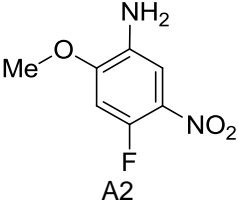
Таблиця 15

Проміжна сполука K	Хлорпіримідин	Анілін
<p>K2</p>	<p>H8</p>	
<p>K3</p>	<p>G1</p>	<p>A2</p>
	<p>G3</p>	

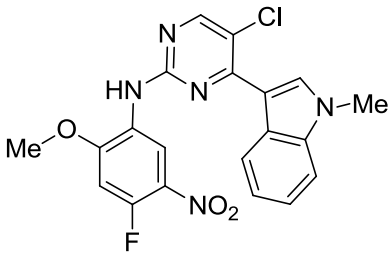
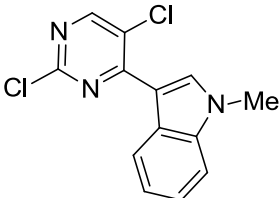
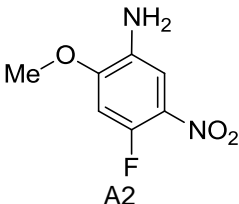
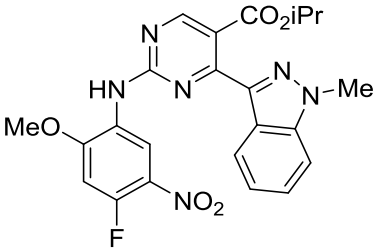
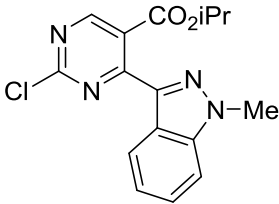
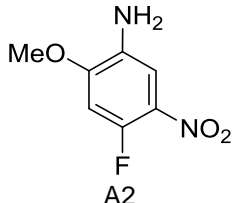
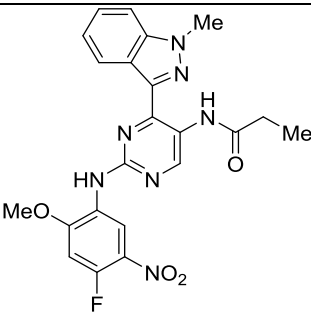
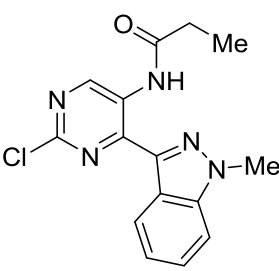
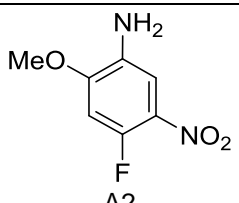
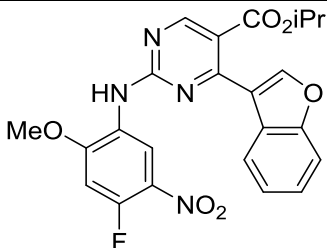
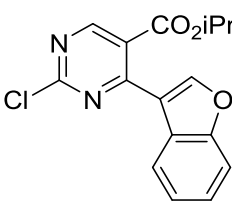
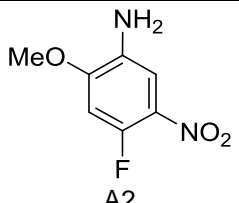
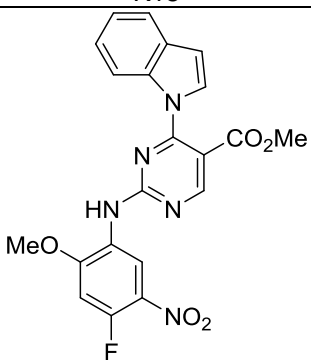
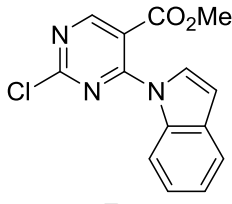
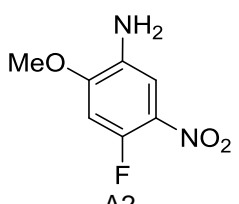
Таблиця 15

Проміжна сполука К	Хлорпіримідин	Анілін
K4		
 K5	 G4	
 K6	 G5	
 K7	 G6	
 K8	 G7	

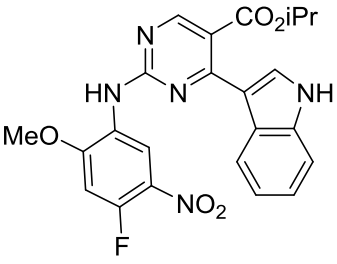
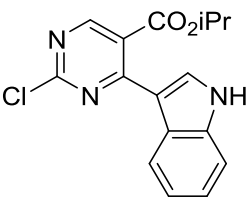
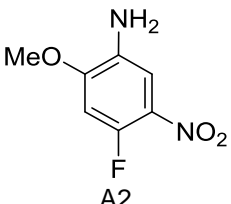
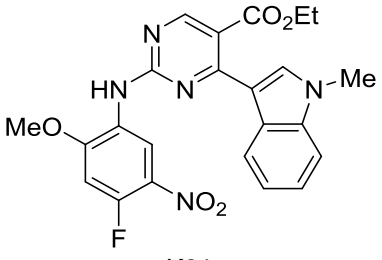
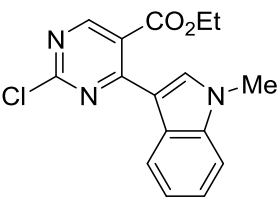
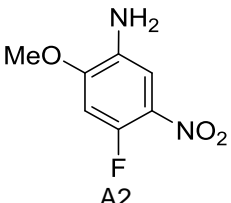
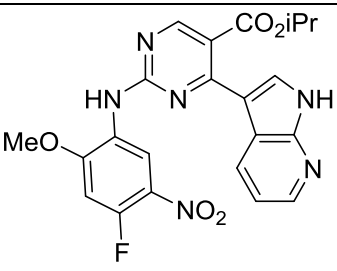
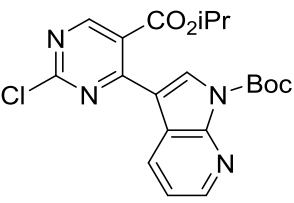
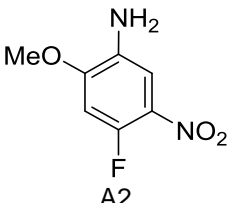
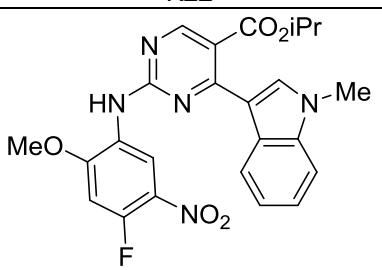
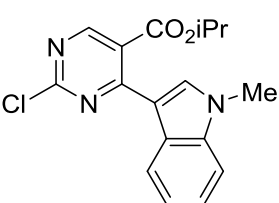
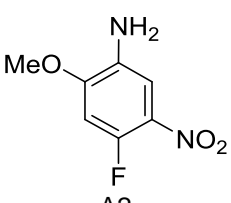
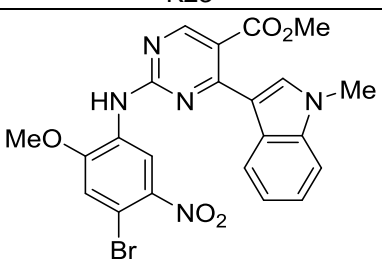
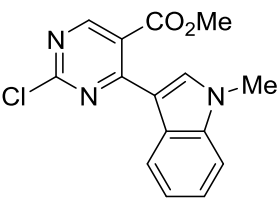
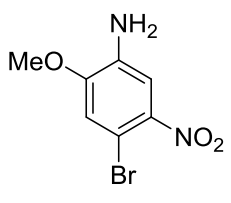
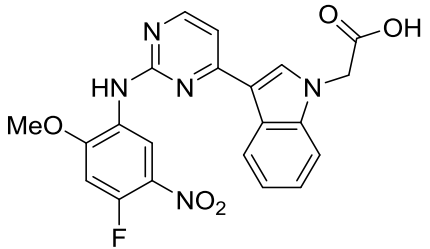
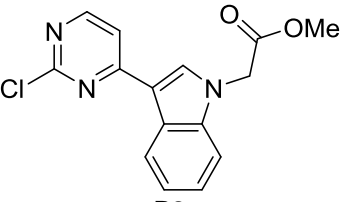
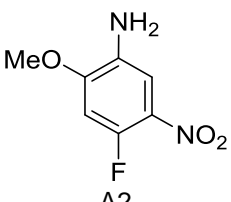
Таблиця 15

Проміжна сполука K	Хлорпіримідин	Анілін
 K9	 F2	 A2
 K10	 D7	 A2
 K11	 H7	 A2
 K12	 G9	 A2
 K13	 F4	 A2
 K14	 E1	 A2

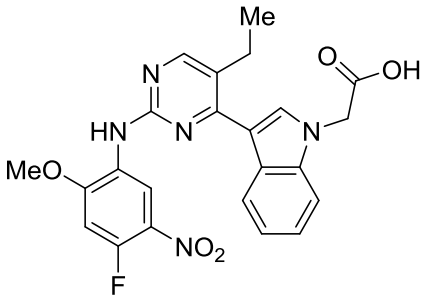
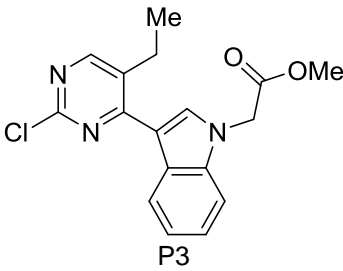
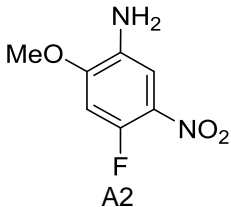
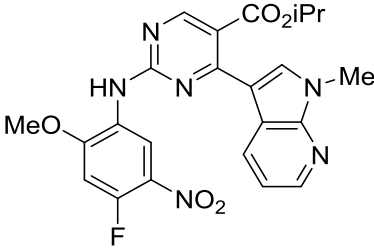
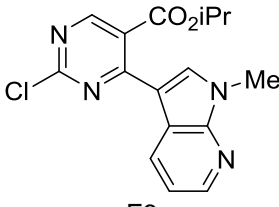
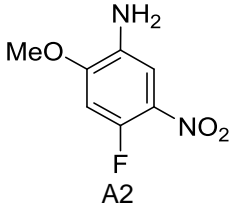
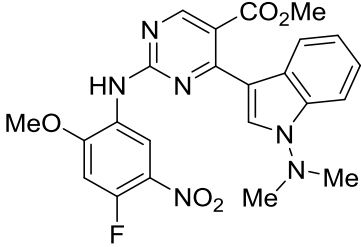
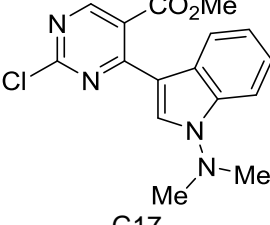
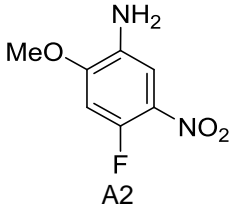
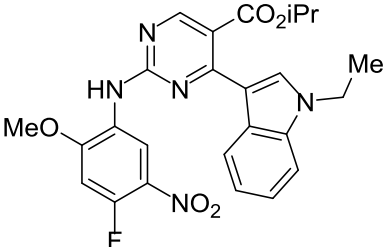
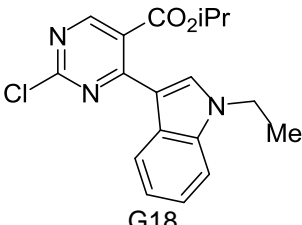
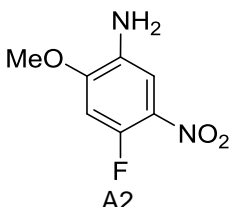
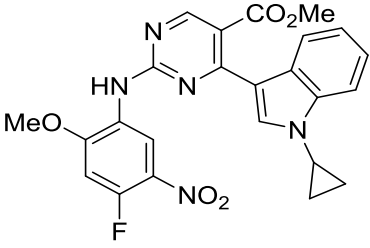
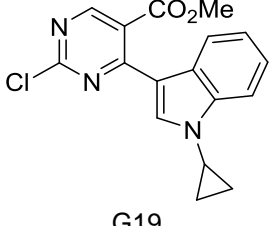
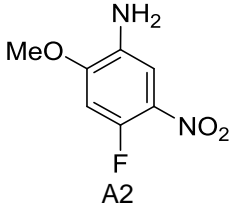
Таблиця 15

Проміжна сполука К	Хлорпіримідин	Анілін
 <p>K15</p>	 <p>H8</p>	 <p>A2</p>
 <p>K16</p>	 <p>F7</p>	 <p>A2</p>
 <p>K17</p>	 <p>F8</p>	 <p>A2</p>
 <p>K18</p>	 <p>F5</p>	 <p>A2</p>
 <p>K19</p>	 <p>E2</p>	 <p>A2</p>

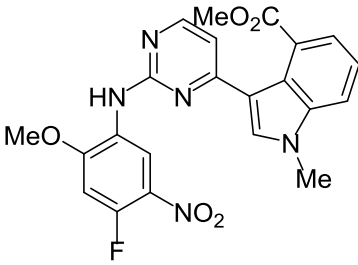
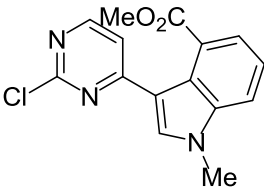
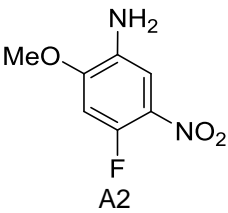
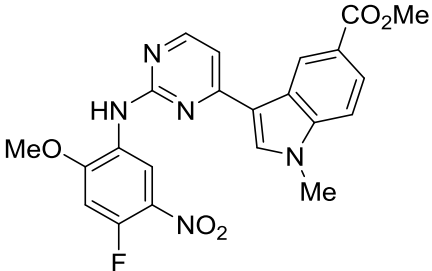
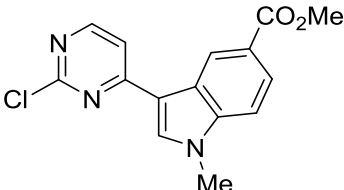
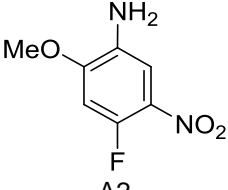
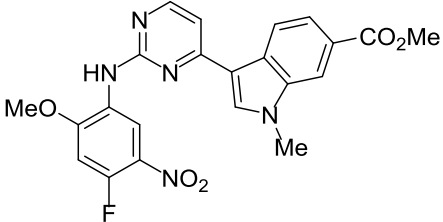
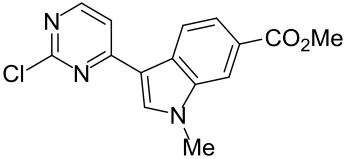
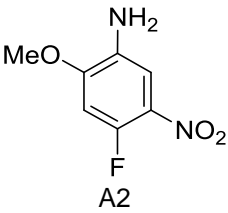
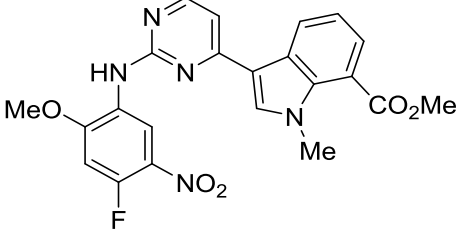
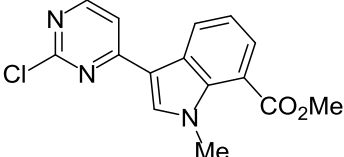
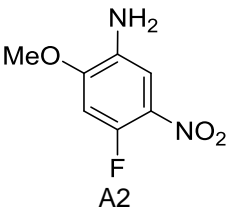
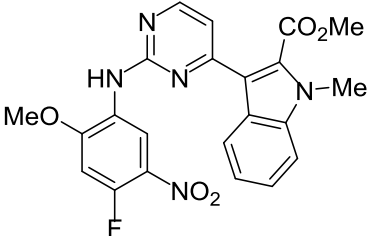
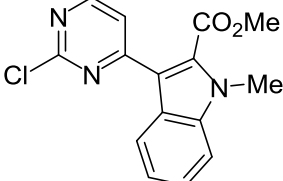
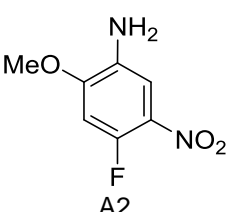
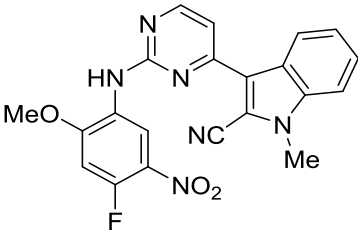
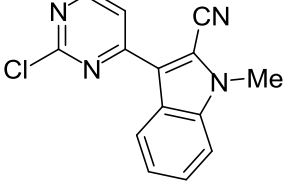
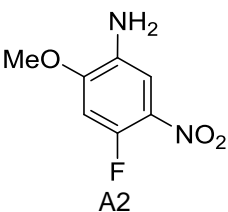
Таблиця 15

Проміжна сполука К	Хлорпіримідин	Анілін
 <p>K20</p>	 <p>G13</p>	 <p>A2</p>
 <p>K21</p>	 <p>G14</p>	 <p>A2</p>
 <p>K22</p>	 <p>F9</p>	 <p>A2</p>
 <p>K23</p>	 <p>G15</p>	 <p>A2</p>
 <p>K24</p>	 <p>G16</p>	 <p>A2</p>
 <p>P2</p>	 <p>P2</p>	 <p>A2</p>

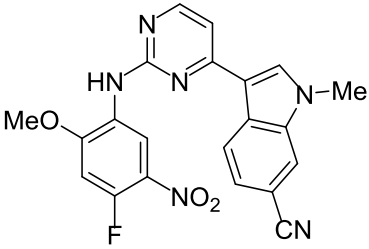
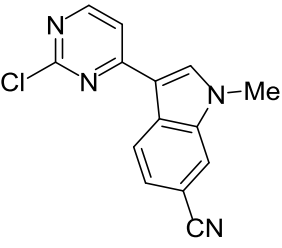
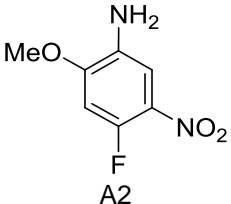
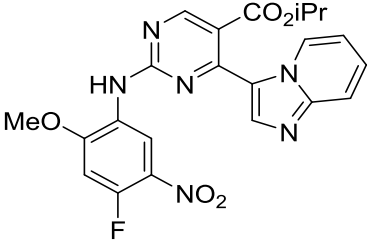
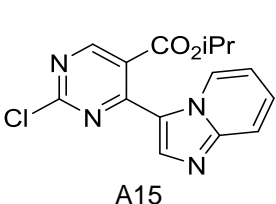
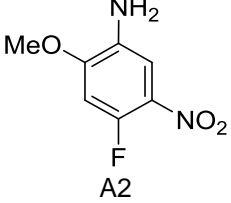
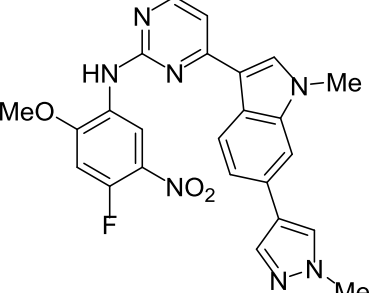
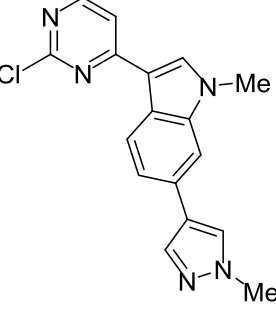
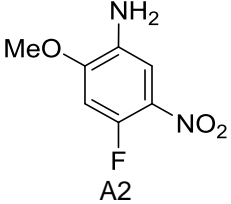
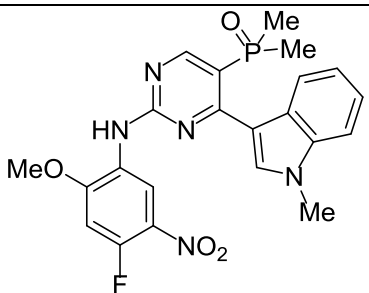
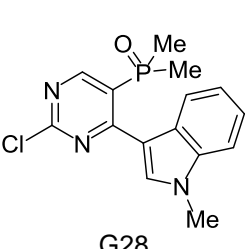
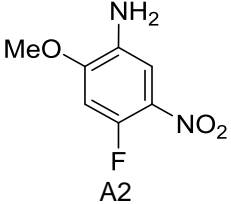
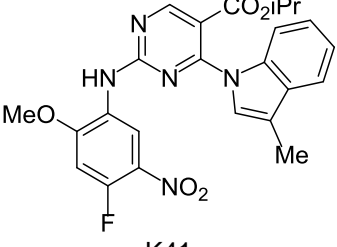
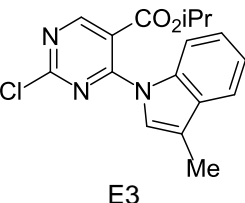
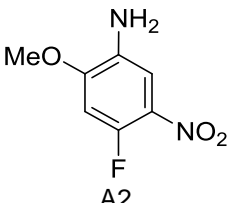
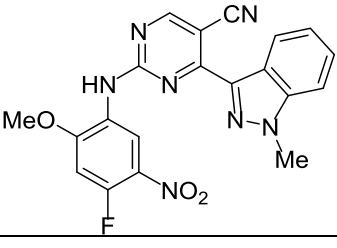
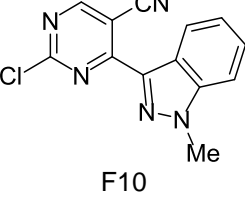
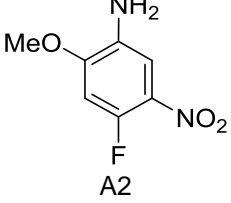
Таблиця 15

Проміжна сполука K	Хлорпіримідин	Анілін
K25		
 <p>K26</p>	 <p>P3</p>	 <p>A2</p>
 <p>K27</p>	 <p>F6</p>	 <p>A2</p>
 <p>K28</p>	 <p>G17</p>	 <p>A2</p>
 <p>K29</p>	 <p>G18</p>	 <p>A2</p>
 <p>K30</p>	 <p>G19</p>	 <p>A2</p>

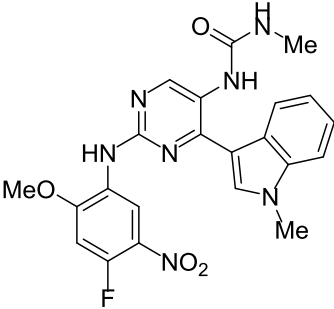
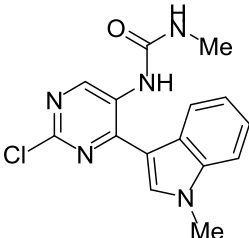
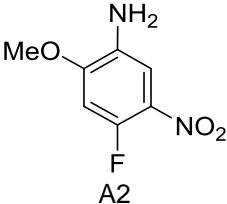
Таблиця 15

Проміжна сполука К	Хлорпіримідин	Анілін
 <p>K31</p>	 <p>G20</p>	 <p>A2</p>
 <p>K32</p>	 <p>G21</p>	 <p>A2</p>
 <p>K33</p>	 <p>G22</p>	 <p>A2</p>
 <p>K34</p>	 <p>G23</p>	 <p>A2</p>
 <p>K35</p>	 <p>G24</p>	 <p>A2</p>
 <p>K36</p>	 <p>G25</p>	 <p>A2</p>

Таблиця 15

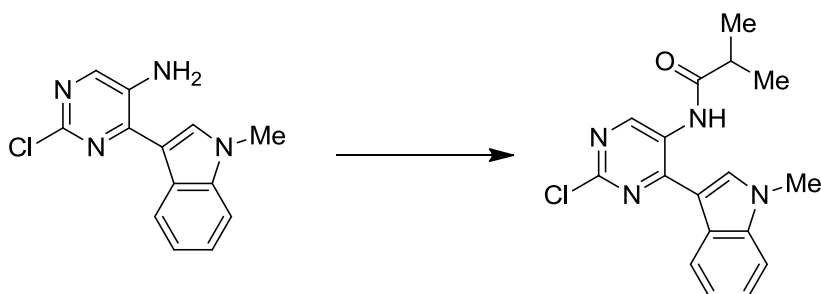
Проміжна сполука К	Хлорпіримідин	Анілін
 <p>K37</p>	 <p>G26</p>	 <p>A2</p>
 <p>K38</p>	 <p>A15</p>	 <p>A2</p>
 <p>K39</p>	 <p>G27</p>	 <p>A2</p>
 <p>K40</p>	 <p>G28</p>	 <p>A2</p>
 <p>K41</p>	 <p>E3</p>	 <p>A2</p>
 <p>F10</p>	 <p>F10</p>	 <p>A2</p>

Таблиця 15

Проміжна сполука К	Хлорпіримідин	Анілін
K42		
 K43	 G29	 A2

Проміжна сполука L1

N-(2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)ізобутирамід



5

G12

L1

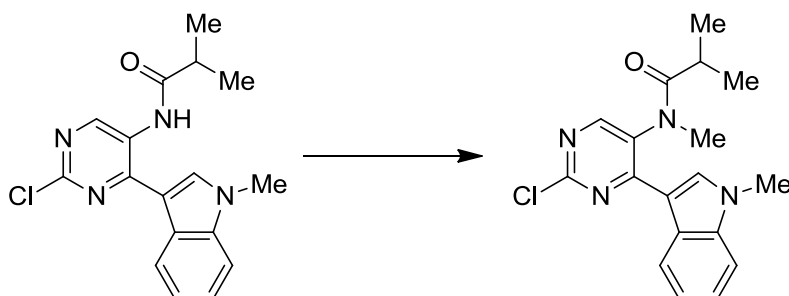
[494] 2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-амін (G12) (150 мг, 0,58 ммоль) суспендували в ДХМ (5,8 мл) і обробили ізобутирилхлоридом (67 мкл, 0,64 ммоль) і триетиламіном (161 мкл, 1,16 ммоль). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год до додавання води (5 мл). Фази розділили і водну фазу екстрагували ДХМ (3 x 5 мл). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням N-(2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)ізобутирамід (L1) у вигляді рожевої твердої речовини.

10

Проміжна сполука L2

15

N-(2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)-N-метилізобутирамід



L1

L2

[495] Розчин N-(2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)ізобутирамід (L1) (166 мг, 0,50 ммоль, 1,0 екв) в MeCN (2,0 мл) обробили карбонатом цезію (329 мг, 1,0 ммоль, 2,0 екв.) і потім йодметаном (41 мкл, 0,65 ммоль, 1,3 екв). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 15 год. Послідовно суміш розбавили ДХМ (10 мл) і відфільтровували через цілитель із додатковим промиванням ДХМ. Потім фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок

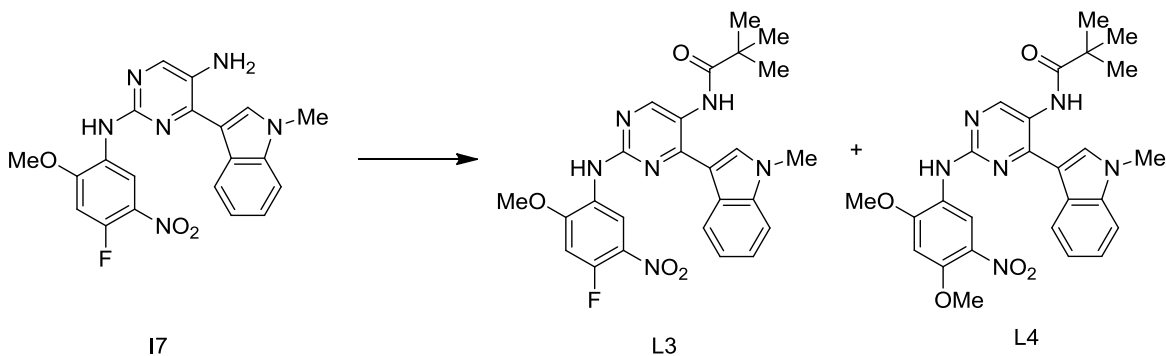
20

очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 75 % EtOAc у гептані) з одержанням N-(2-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)-N-метилізобутирамід (L2) у вигляді червоної твердої речовини.

Проміжні сполуки L3 & L4

5 N-(2-((4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)піваламід

N-(2-((2,4-диметокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)піваламід



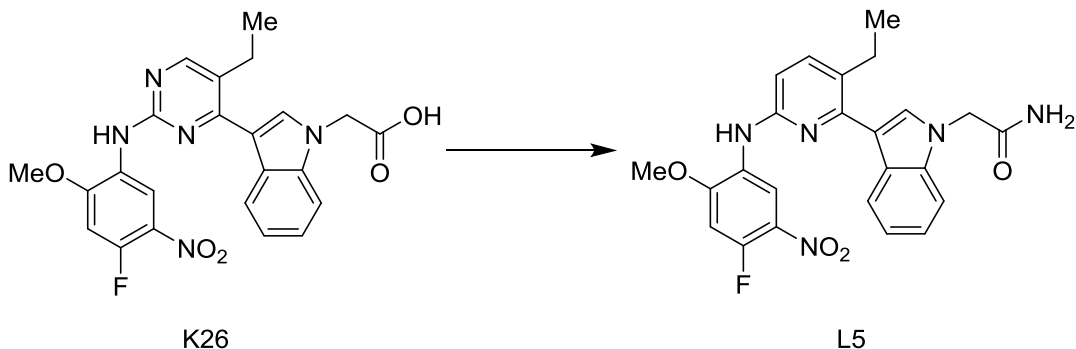
10

[496] N2-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2,5-діамін (17) (150 мг, 0,37 ммоль) суспендували в ДХМ (1,8 мл) і обробили триметилацетилхлоридом (50 мкл, 0,40 ммоль) і триетиламіном (102 мкл, 0,74 ммоль). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. До суміші додали MeOH (1 мл) і карбонат калію (102 мг, 0,74 ммоль), і перемішували при кімн. темп. протягом додаткових 30 хв. Суміш концентрували у вакуумі і очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 80 % EtOAc у гептані) з одержанням N-(2-((4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)піваламід (L3) і N-(2-((2,4-диметокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-іл)піваламід (L4).

15

20

Проміжна сполука L5



25

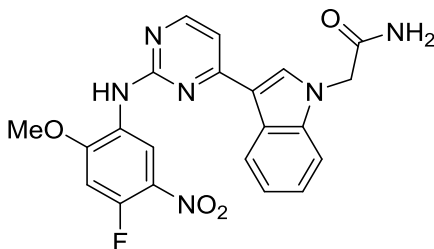
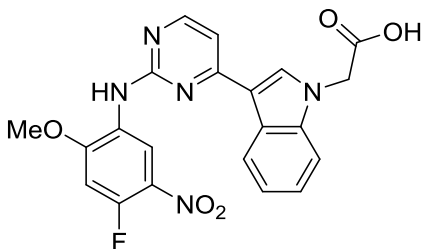
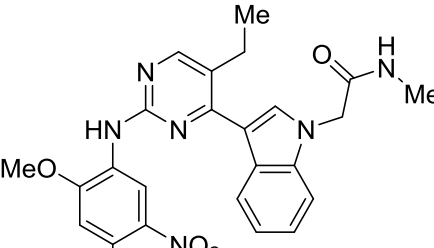
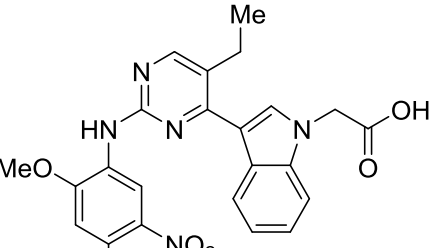
[497] До розчину 2-(3-(5-етил-2-((4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1H-індол-1-іл) оцтової кислоти (K26) (0,34 г, 0,73 ммоль) у ДМФА (3,6 мл) додали 1-гідроксибензотриазол гідрат (0,33 г, 2,19 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід гідроклорид (0,42 г, 2,19 ммоль), хлорид амонію (0,39 г, 7,30 ммоль) і потім діізопропілетиламін (0,64 мл, 3,65 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Послідовно до суміші додали насичений водний розчин хлориду натрію (50 мл) і зібрали осади за допомогою вакуумного фільтрування. Зібрані тверді речовини промили водою (100 мл) і потім сушили у вакуумі при 60 °C з одержанням 2-(3-(3-етил-6-((4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піридин-2-іл)-1H-індол-1-іл)ацетамід (L5) у вигляді коричневої твердої речовини.

30

[498] Наступні сполуки з Таблиці 16 були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки L5.

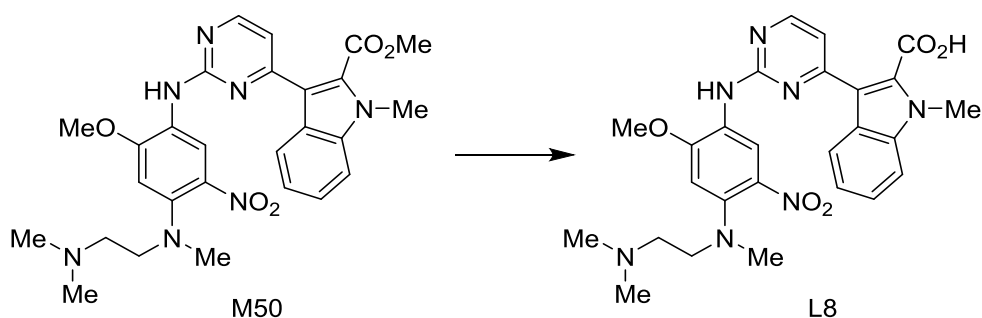
35

Таблиця 16

Сполука	Кислота	Амін
 <p>L6</p>	 <p>K25</p>	NH ₄ Cl
 <p>L7</p>	 <p>K26</p>	H ₂ NMe

Проміжна сполука L8

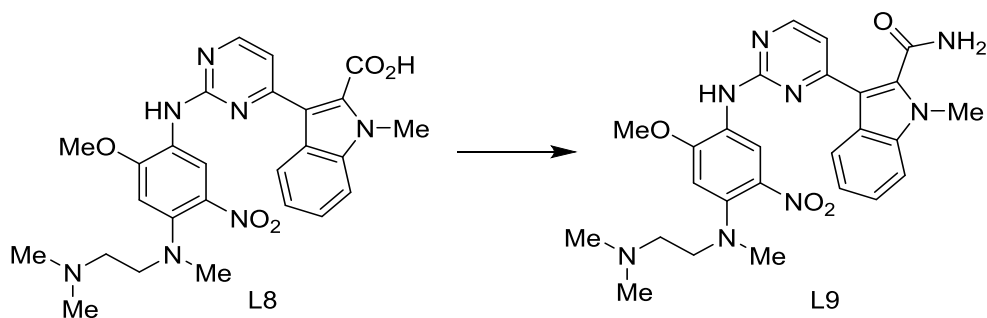
3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-
 5 1-метил-1H-індол-2-карбонова кислота



[499] До суміші метил-3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбоксилату (M50) (2,5 г, 4,7 ммоль) в MeOH (10 мл) додали водний розчин гідроксиду натрію (7 мл, 2 N) і перемішували отриману суміш при 70 °C протягом 1 год. Після охолодження до суміші додали HCl (1 N) до досягнення рН близько 5. Послідовно суміш концентрували у вакуумі і розбавили отриманий залишок MeOH, і відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти (L8) у вигляді червоної твердої речовини.

Проміжна сполука L9

3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-
 1-метил-1H-індол-2-карбоксамід

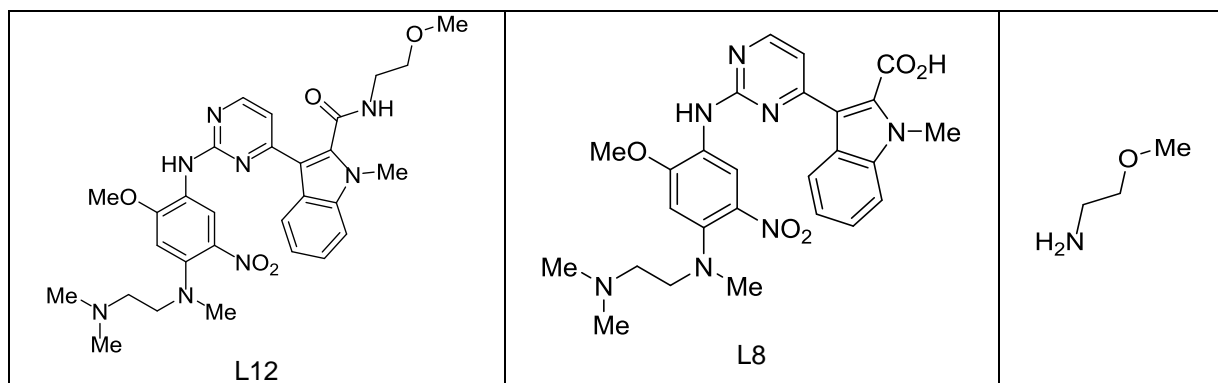


[500] До розчину 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти (L8) (100 мг, 0,19 ммоль) у ДМФА (3 мл) додали HOBt (39 мг, 0,29 ммоль) і EDCI (56 мг, 0,29 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімн. темп. протягом 20 хв до додавання аміаку в діоксані (0,95 мл, 0,4 М у ТГФ), з наступним додаванням ТЕА (0,079 мл, 0,57 ммоль). Послідовно суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Потім суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбоксаміду (L9) у вигляді червоної твердої речовини.

[501] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 17, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки L9.

Таблиця 17

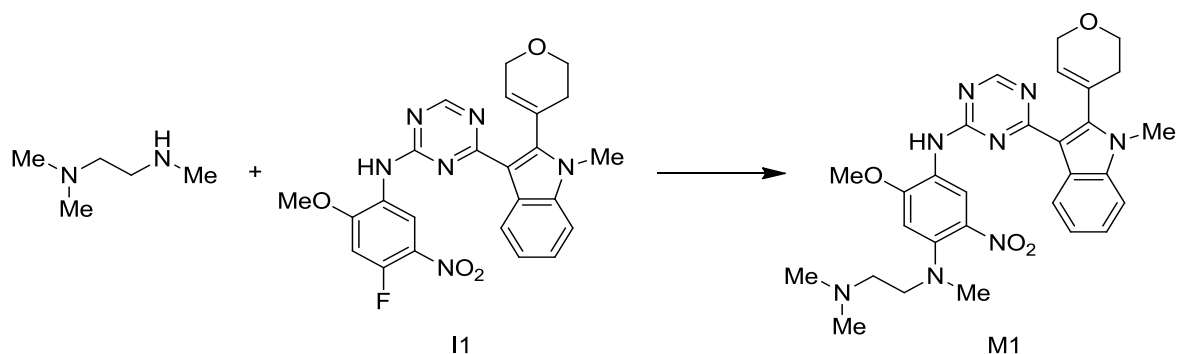
Проміжна сполука L	Кислота	Амін
<p style="text-align: center;">L10</p>	<p style="text-align: center;">L8</p>	$\text{H}_2\text{N}-\text{Me}$
<p style="text-align: center;">L11</p>	<p style="text-align: center;">L8</p>	$\text{Me}-\text{HN}-\text{Me}$



Проміжна сполука M1

N1-(4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N4-(2-(диметиламіно)етил)-2-метокси-N4-метил-5-нітробензол-1,4-діамін

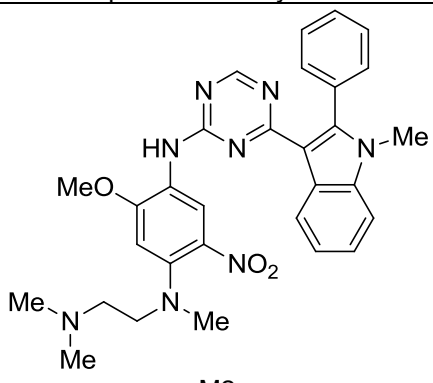
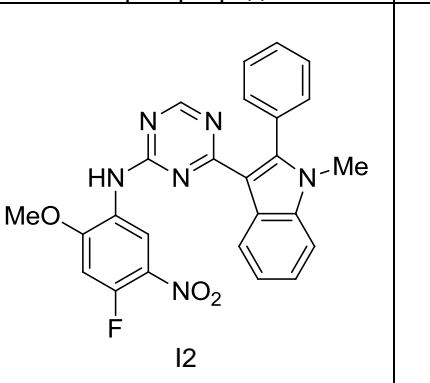
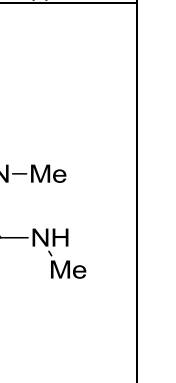
5

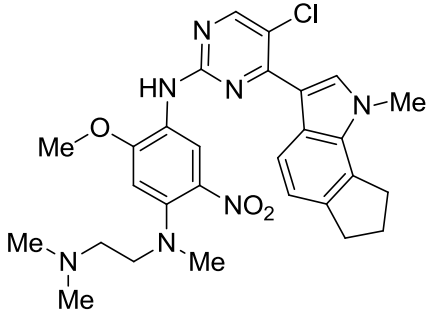
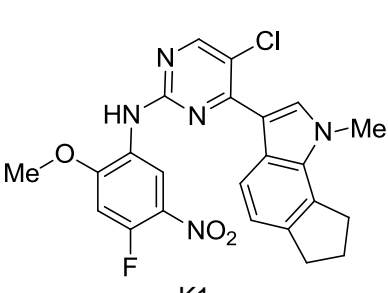
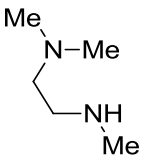
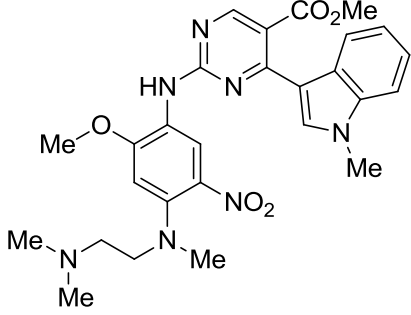
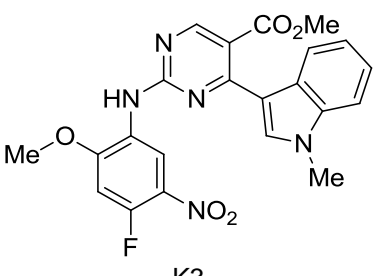
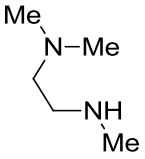
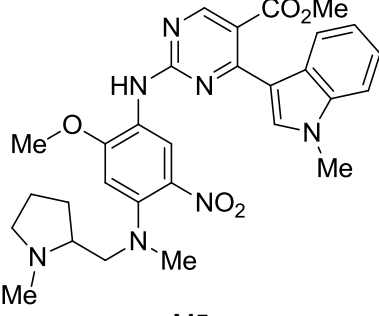
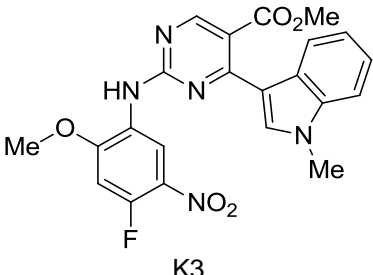
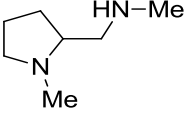
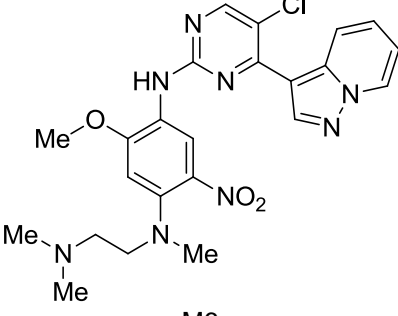
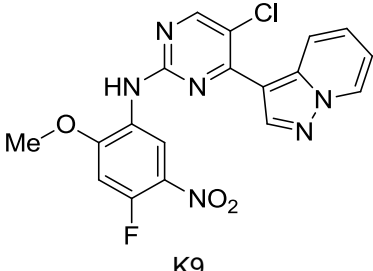
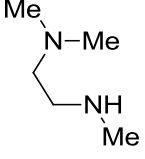
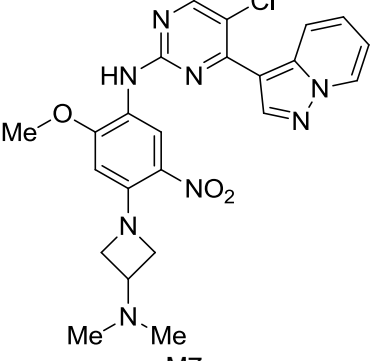
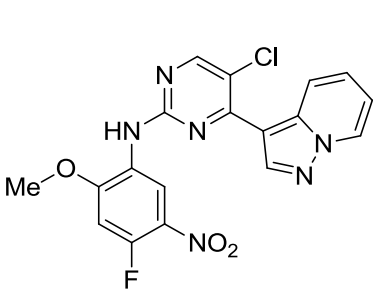
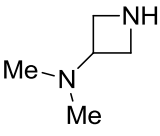


[502] Суміш 4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-1,3,5-триазин-2-аміну (I1) (383 мг, 0,80 ммоль) і N,N,N'-триметилендіаміну (114 мкл, 0,88 ммоль) в MeCN (1,1 мл) обробили карбонатом калію (334 мг, 2,40 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 90 хв при 80 °С. Після охолодження суміш відфільтровували через шар целіту і промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 5 % 1,4 N аміаку в MeOH/ДХМ) з одержанням N1-(4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N4-(2-(диметиламіно)етил)-2-метокси-N4-метил-5-нітробензол-1,4-діаміну (M1) у вигляді червоного масла.

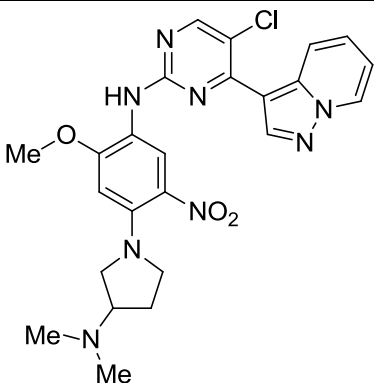
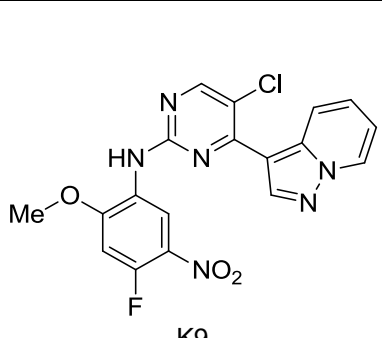
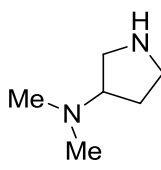
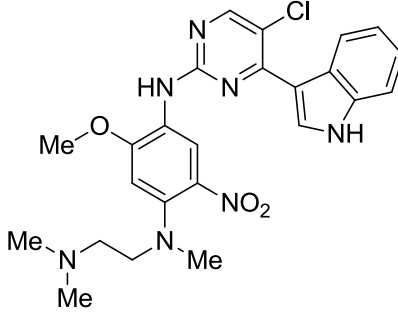
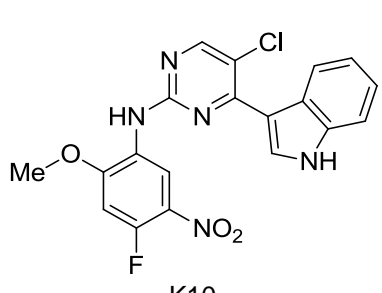
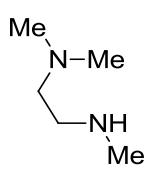
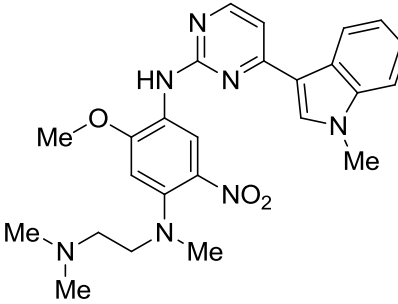
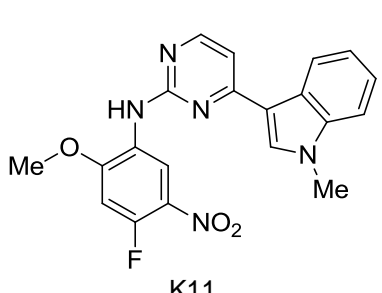
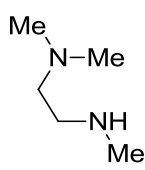
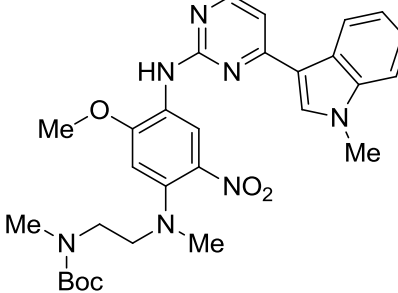
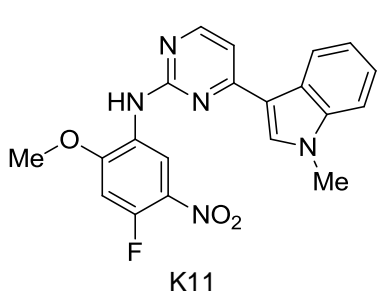
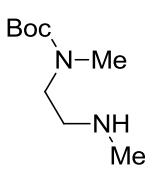
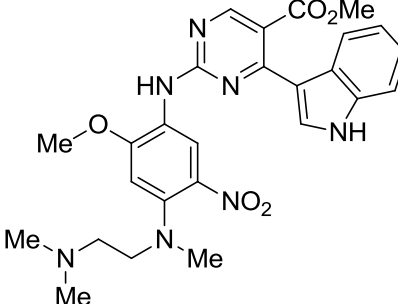
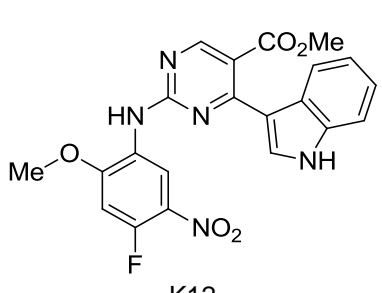
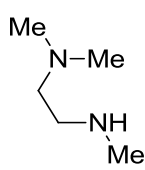
[503] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 18, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки M1.

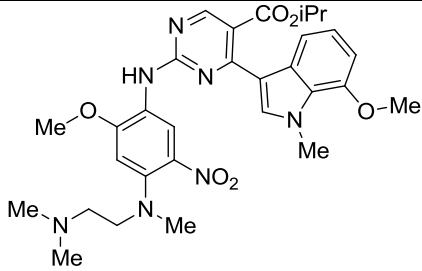
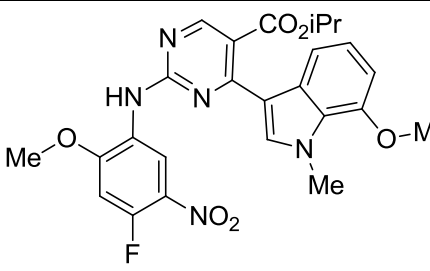
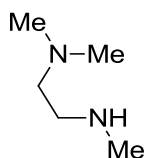
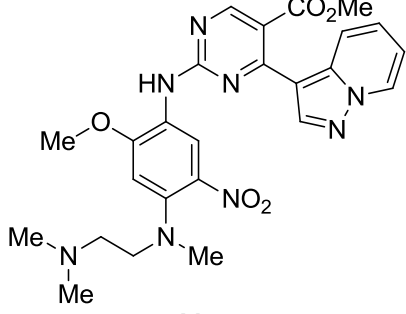
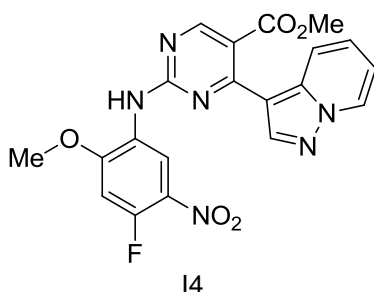
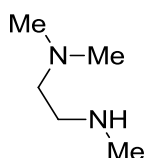
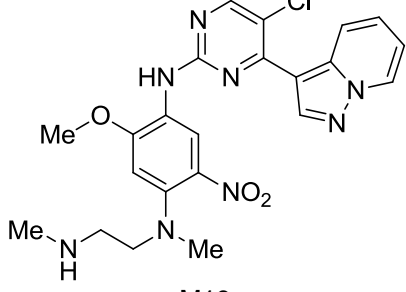
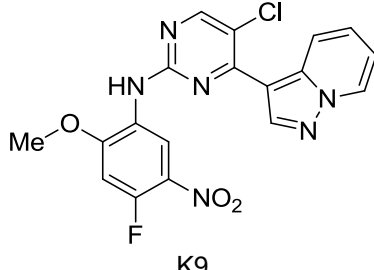
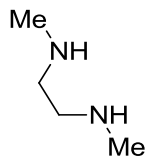
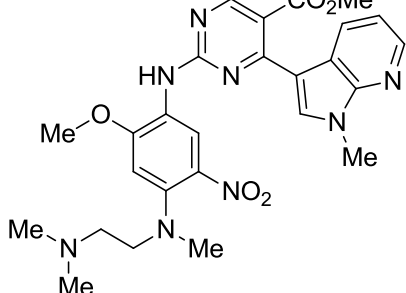
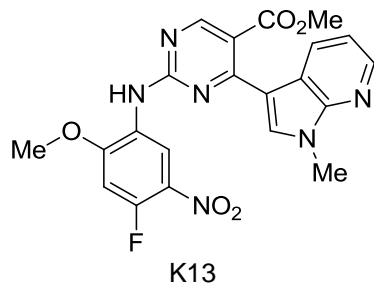
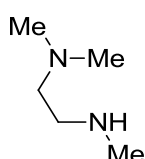
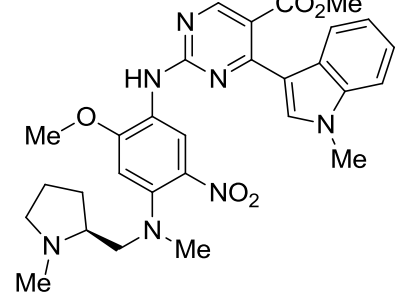
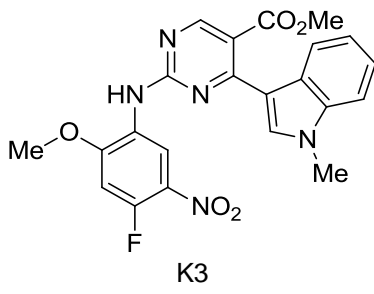
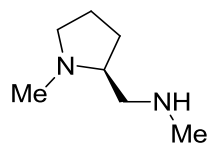
Таблиця 18

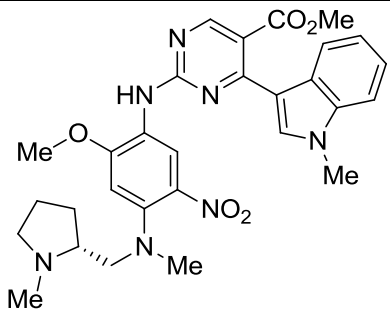
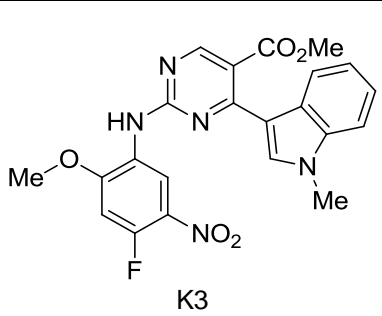
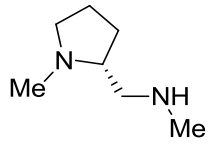
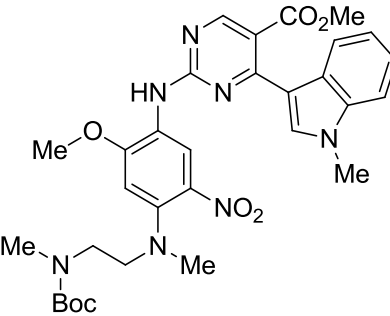
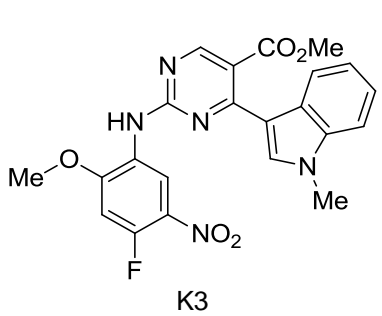
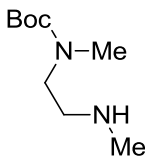
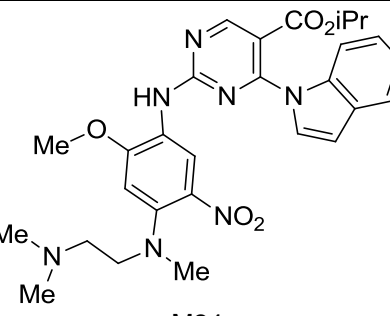
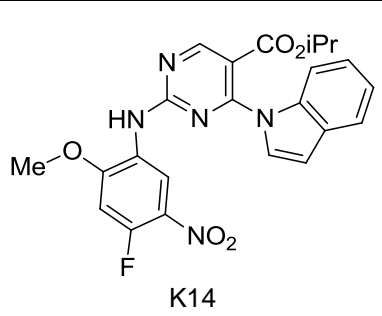
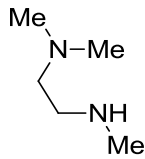
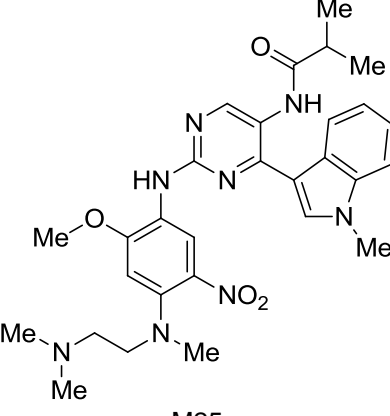
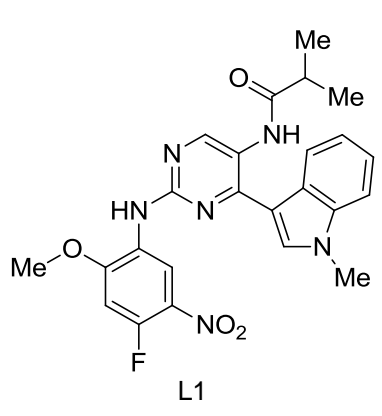
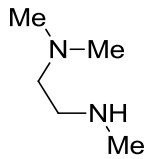
Проміжна сполука M	Арилфторид	Амід
 <p>M2</p>	 <p>I2</p>	

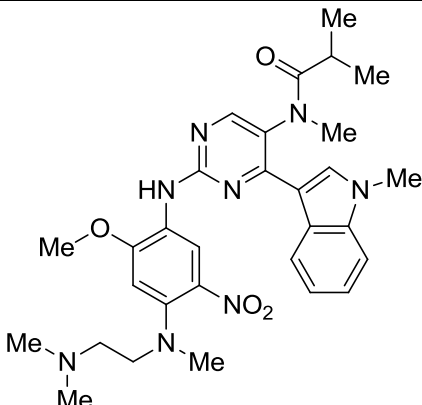
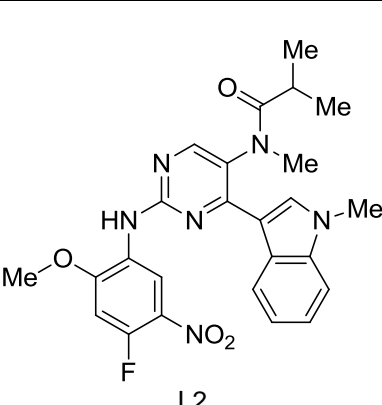
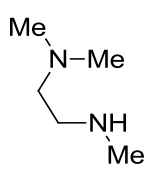
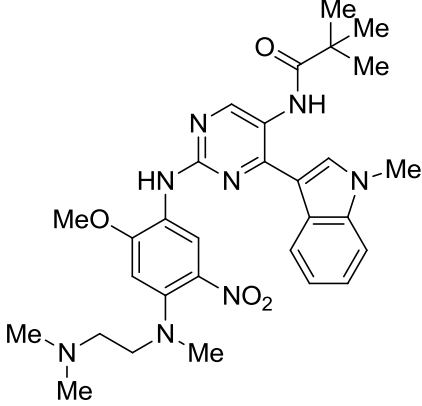
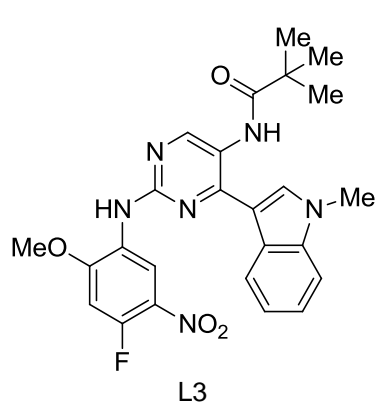
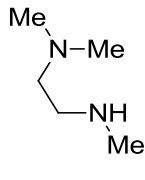
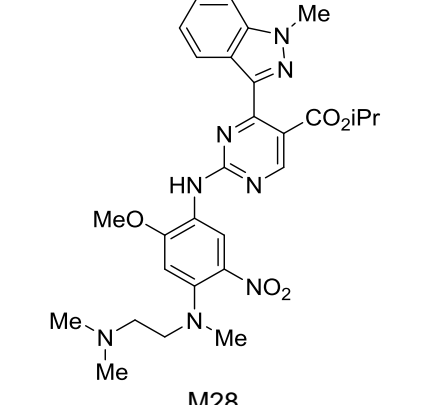
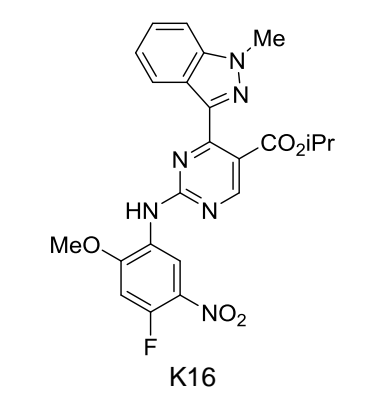
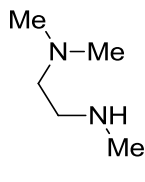
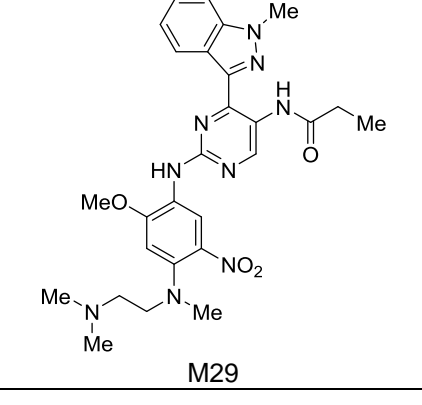
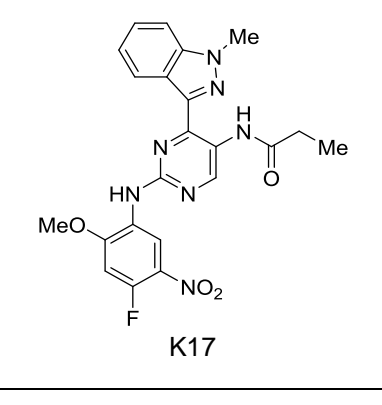
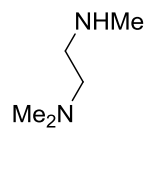
 <p>M3</p>	 <p>K1</p>	
 <p>M4</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M5</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M6</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M7</p>	 <p>K9</p>	

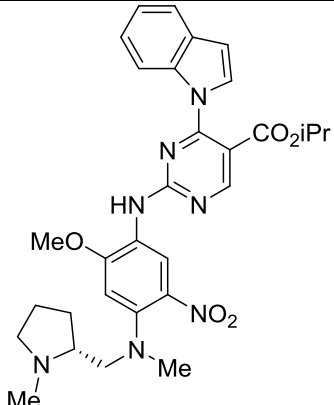
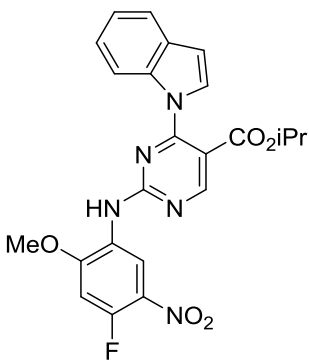
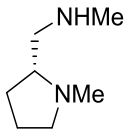
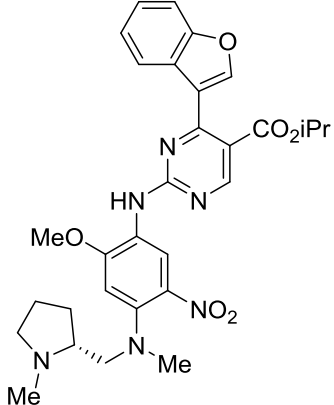
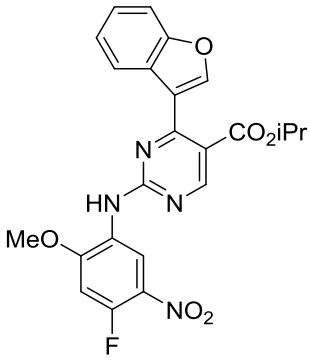
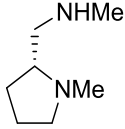
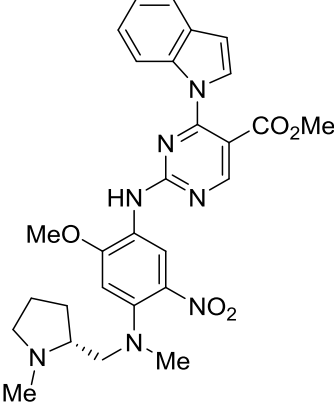
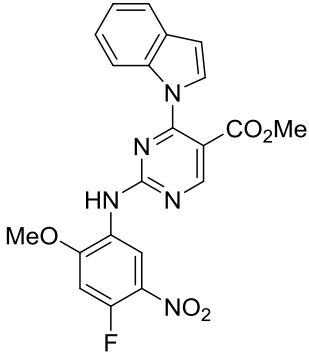
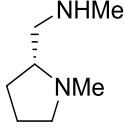
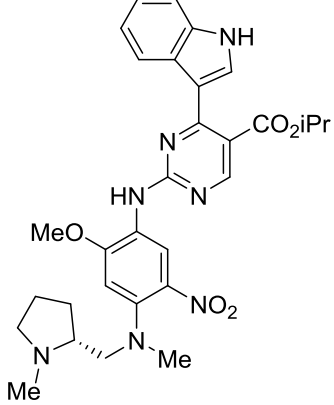
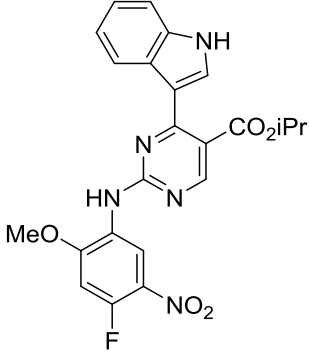
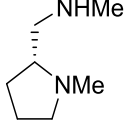
 <p>M8</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M9</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M10</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M11</p>	 <p>K9</p>	

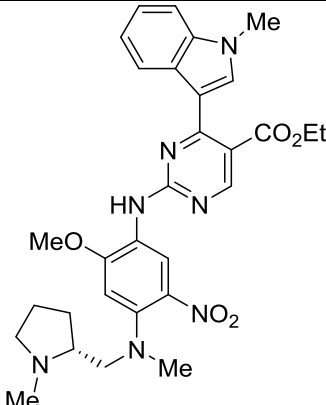
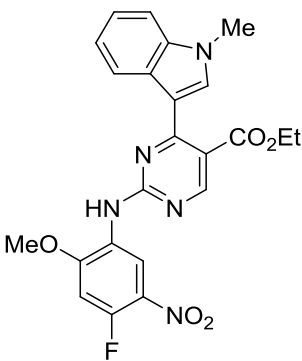
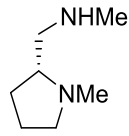
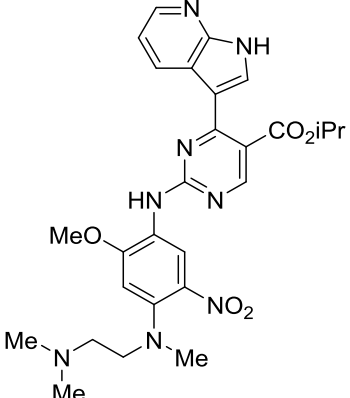
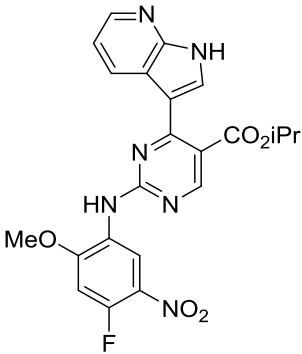
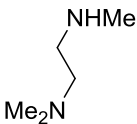
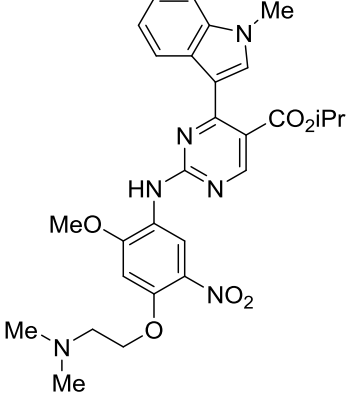
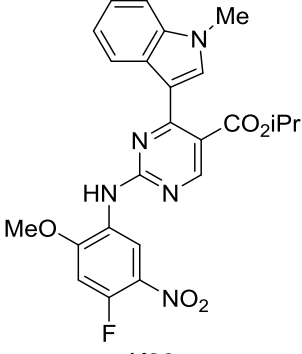
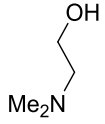
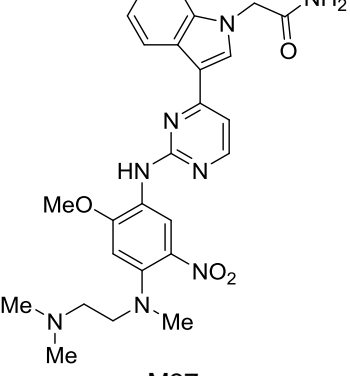
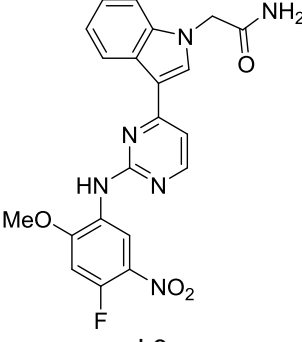
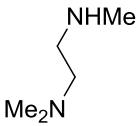
 <p>M12</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M13</p>	 <p>K10</p>	
 <p>M14</p>	 <p>K11</p>	
 <p>M15</p>	 <p>K11</p>	
 <p>M16</p>	 <p>K12</p>	

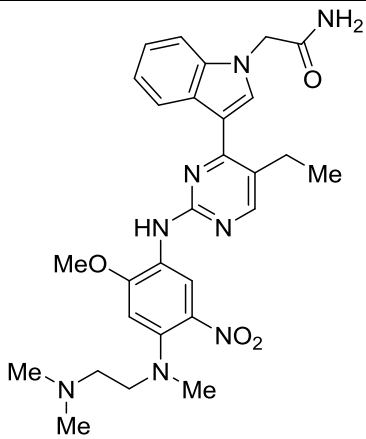
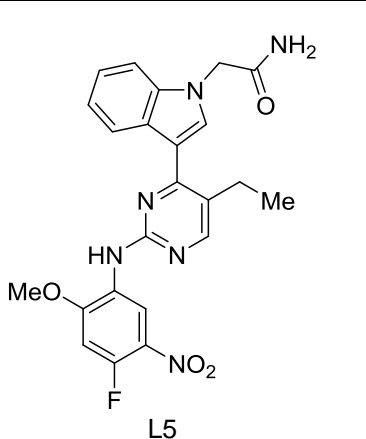
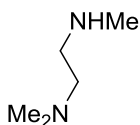
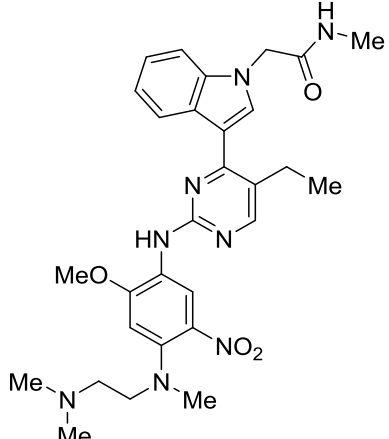
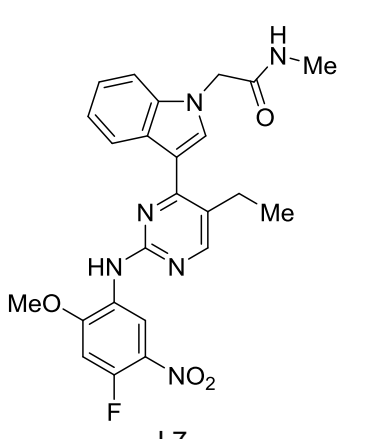
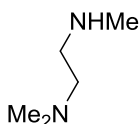
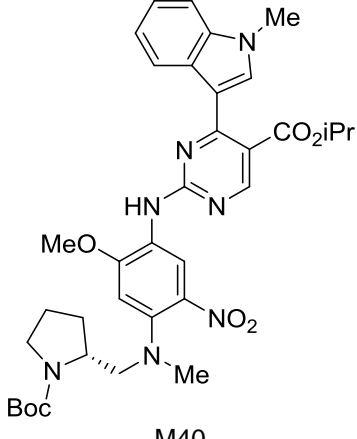
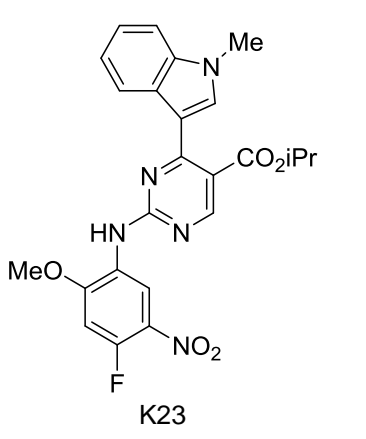
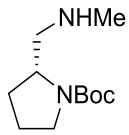
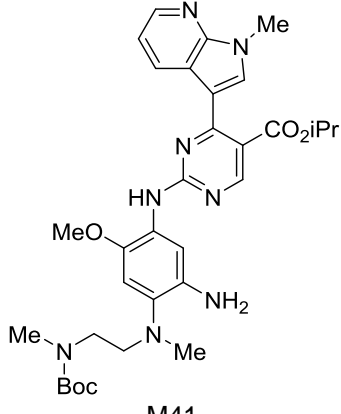
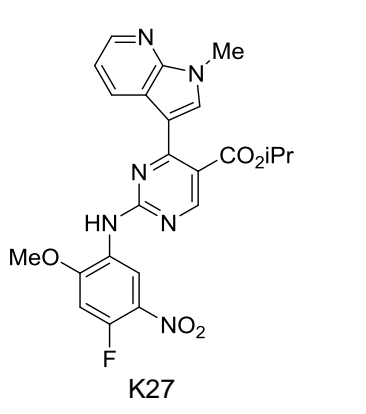
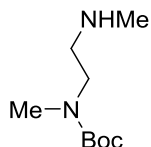
 <p>M17</p>	 <p>I3</p>	
 <p>M18</p>	 <p>I4</p>	
 <p>M19</p>	 <p>K9</p>	
 <p>M20</p>	 <p>K13</p>	
 <p>M21</p>	 <p>K3</p>	

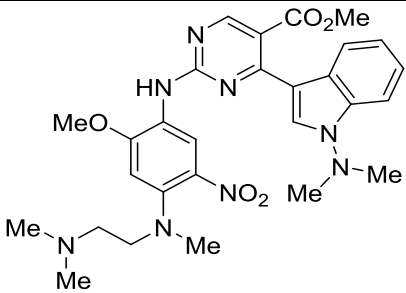
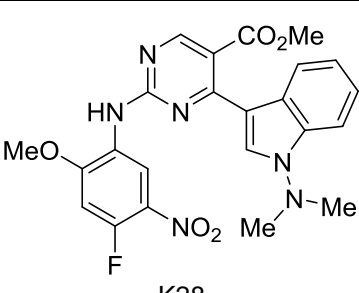
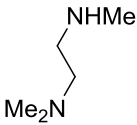
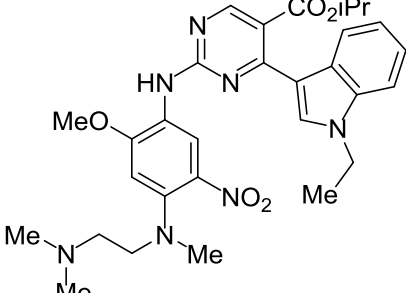
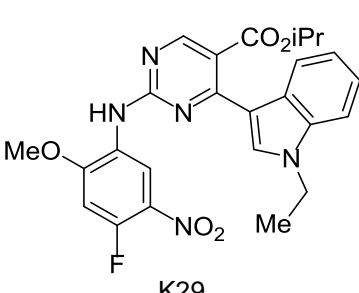
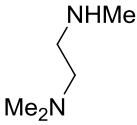
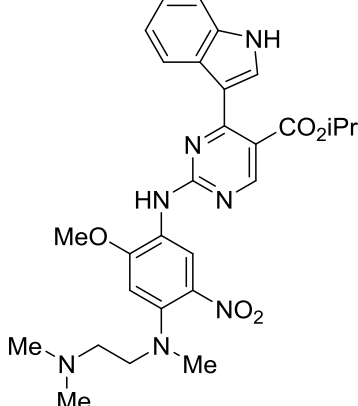
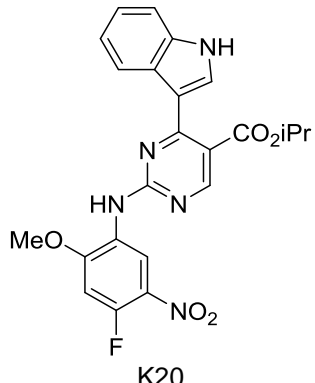
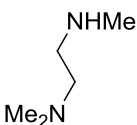
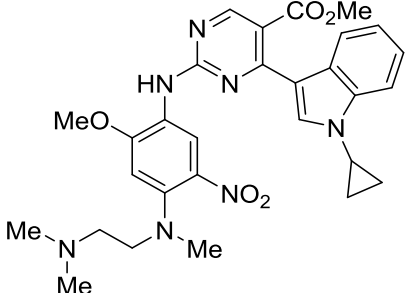
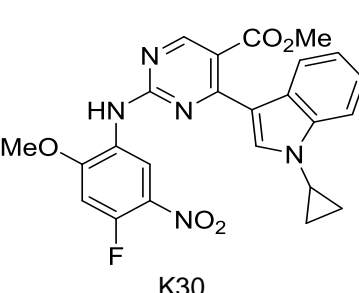
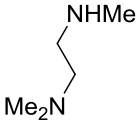
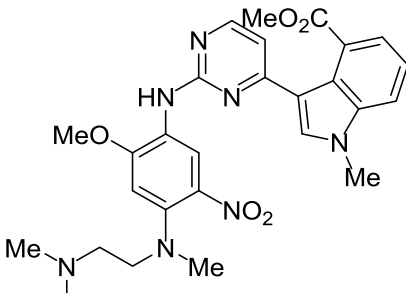
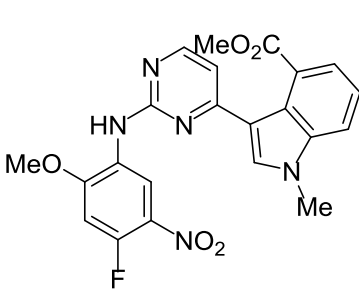
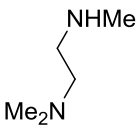
 <p>M22</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M23</p>	 <p>K3</p>	
 <p>M24</p>	 <p>K14</p>	
 <p>M25</p>	 <p>L1</p>	

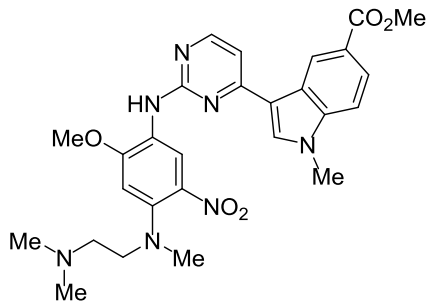
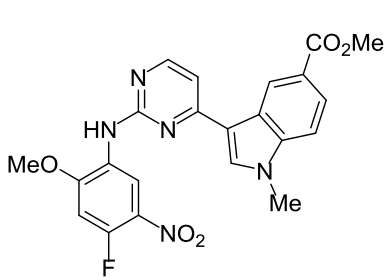
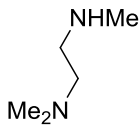
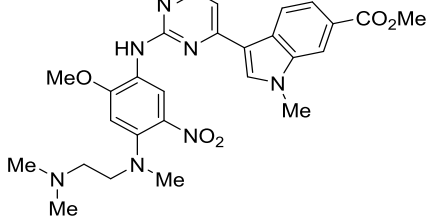
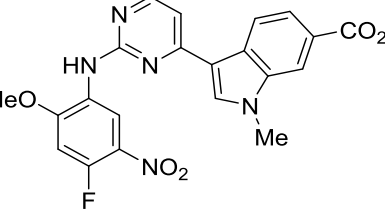
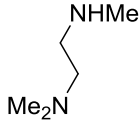
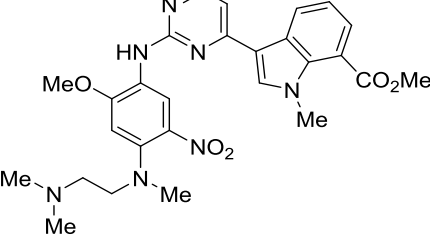
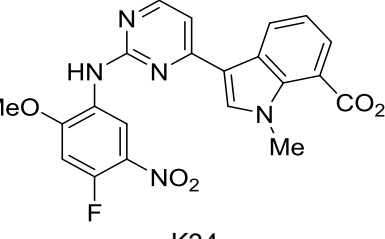
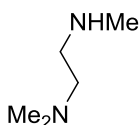
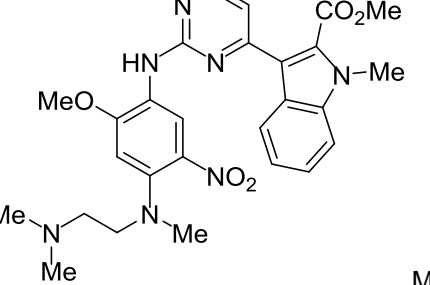
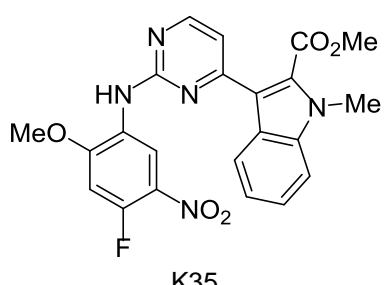
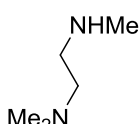
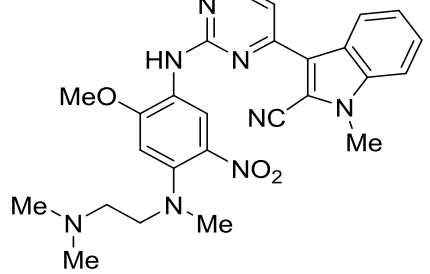
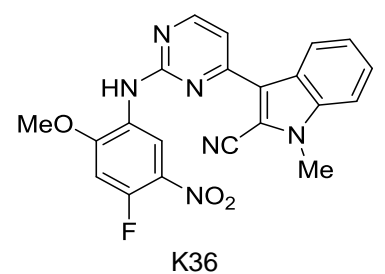
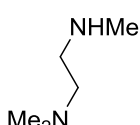
 <p>M26</p>	 <p>L2</p>	
 <p>M27</p>	 <p>L3</p>	
 <p>M28</p>	 <p>K16</p>	
 <p>M29</p>	 <p>K17</p>	

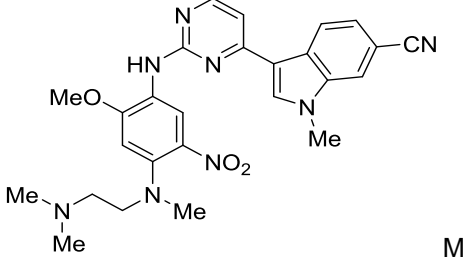
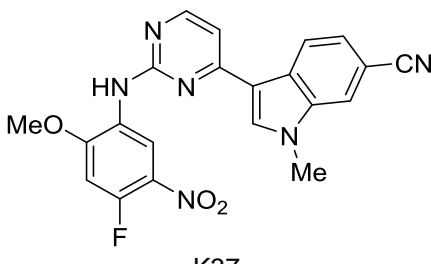
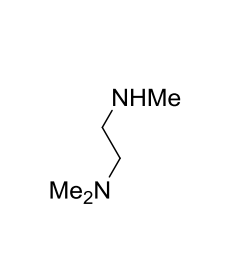
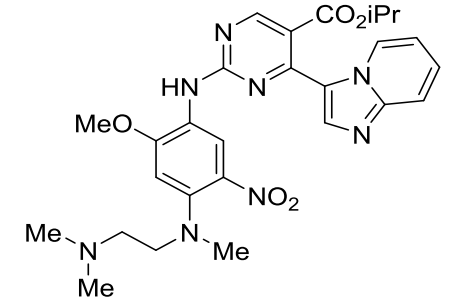
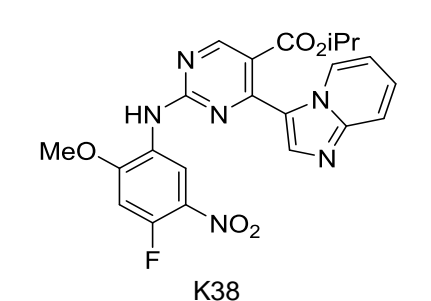
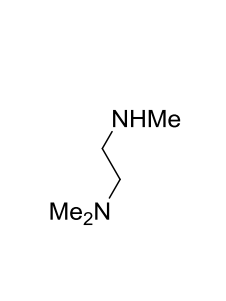
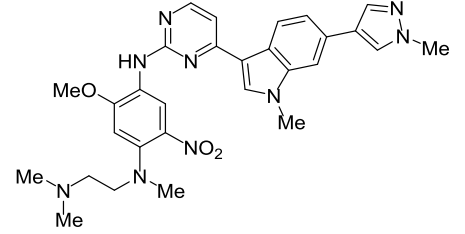
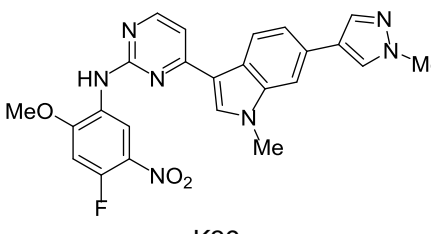
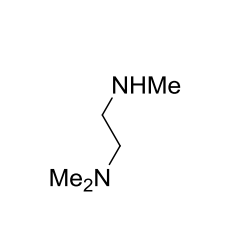
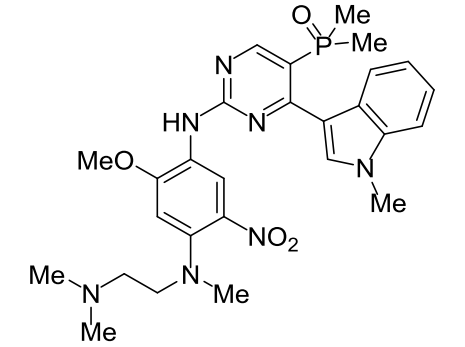
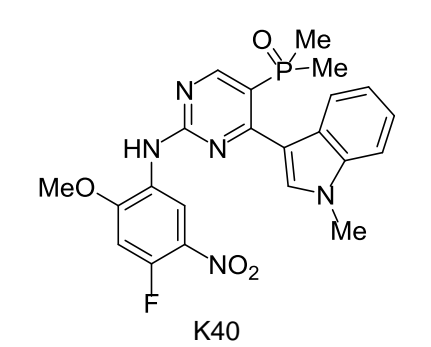
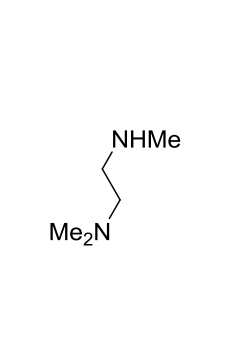
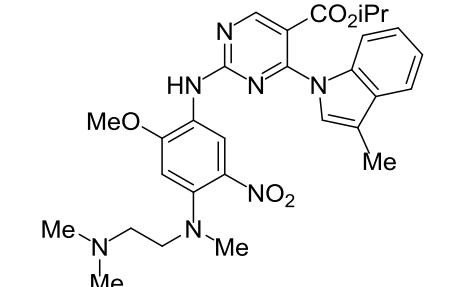
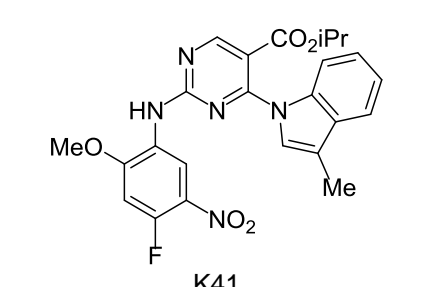
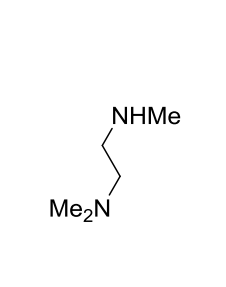
 <p>M30</p>	 <p>K14</p>	
 <p>M31</p>	 <p>K18</p>	
 <p>M32</p>	 <p>K19</p>	
 <p>M33</p>	 <p>K20</p>	

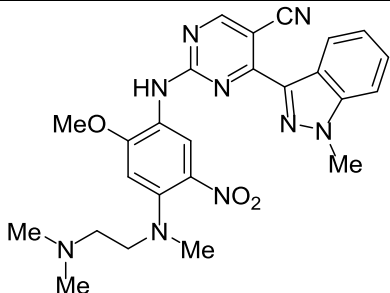
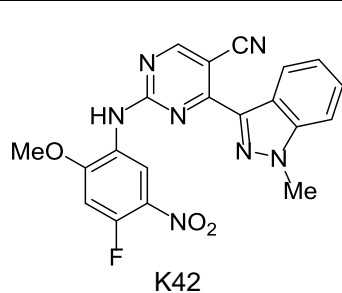
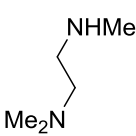
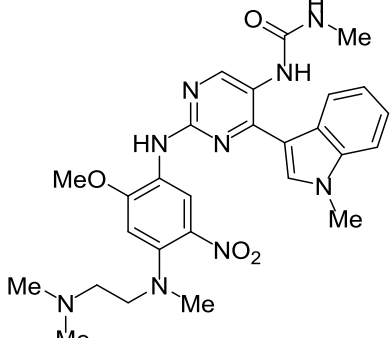
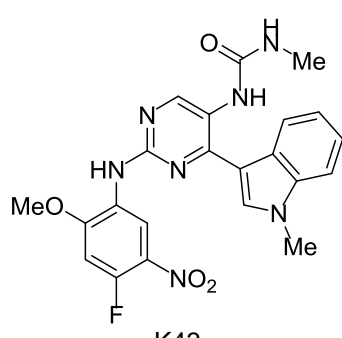
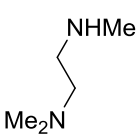
 <p>M34</p>	 <p>K21</p>	
 <p>M35</p>	 <p>K22</p>	
 <p>M36</p>	 <p>K23</p>	
 <p>M37</p>	 <p>L6</p>	

 <p>M38</p>	 <p>L5</p>	
 <p>M39</p>	 <p>L7</p>	
 <p>M40</p>	 <p>K23</p>	
 <p>M41</p>	 <p>K27</p>	

 <p>M42</p>	 <p>K28</p>	
 <p>M43</p>	 <p>K29</p>	
 <p>M44</p>	 <p>K20</p>	
 <p>M45</p>	 <p>K30</p>	
 <p>M46</p>	 <p>K31</p>	

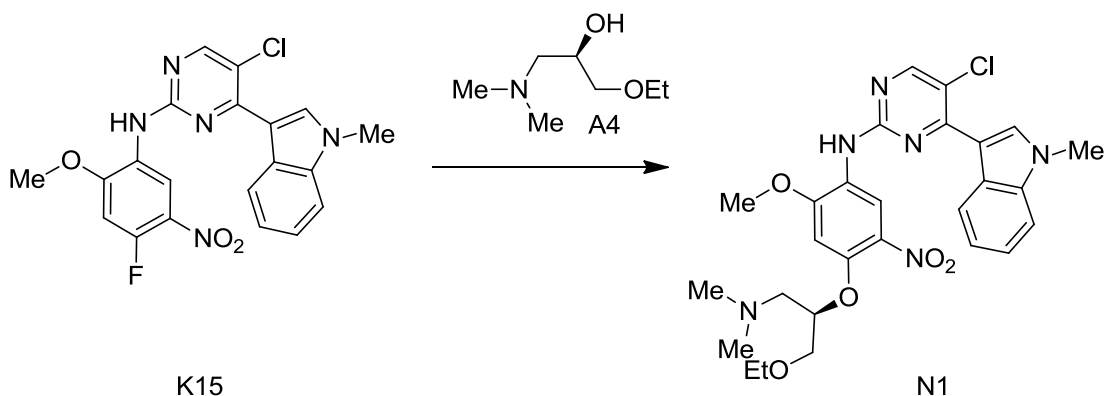
 <p>M47</p>	 <p>K32</p>	
 <p>M48</p>	 <p>K33</p>	
 <p>M49</p>	 <p>K34</p>	
 <p>M5</p>	 <p>K35</p>	
 <p>M51</p>	 <p>K36</p>	

 <p>52</p>	 <p>K37</p>	
 <p>M53</p>	 <p>K38</p>	
 <p>M54</p>	 <p>K39</p>	
 <p>M55</p>	 <p>K40</p>	
 <p>M56</p>	 <p>K41</p>	

 <p style="text-align: center;">M57</p>	 <p style="text-align: center;">K42</p>	
 <p style="text-align: center;">M58</p>	 <p style="text-align: center;">K43</p>	

Проміжна сполука N1
 (R)-5-хлор-N-(4-((1-(диметиламіно)-3-етоксипропан-2-іл)окси)-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-амін

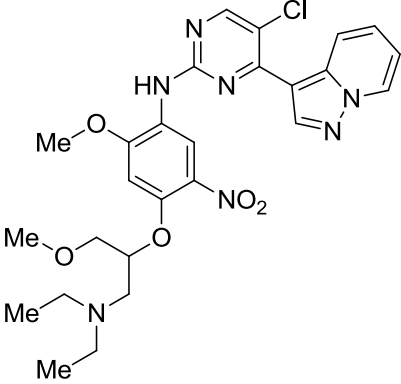
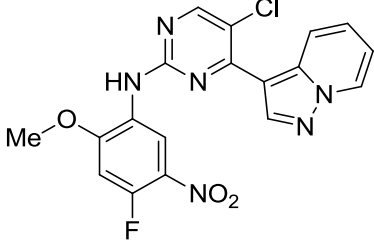
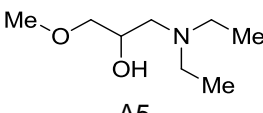
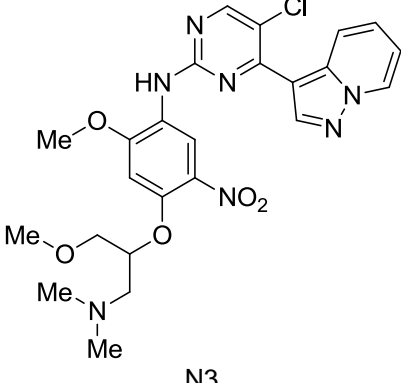
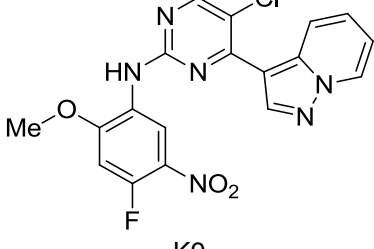
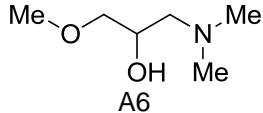
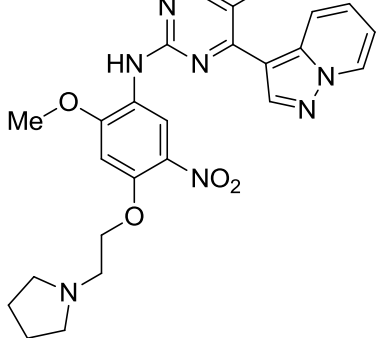
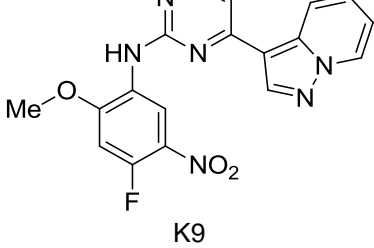
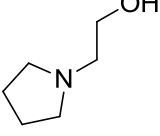
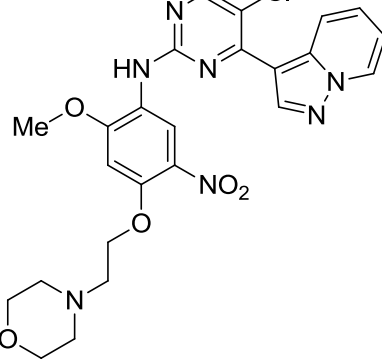
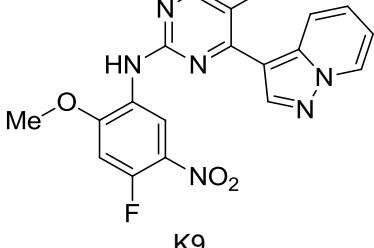
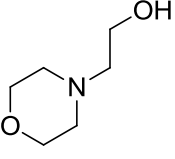
5

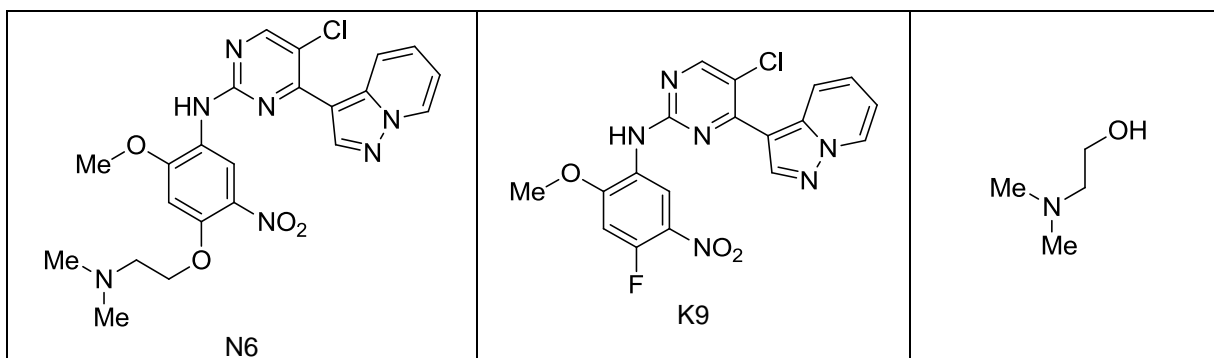


[504] До розчину (R)-1-(диметиламіно)-3-етоксипропан-2-олу (A4) (131 мг, 0,9 ммоль) у ДМФА (5 мл) додали гідрид натрію (72 мг, 1,8 ммоль, 60 % дисперсія в маслі) при кімн. темп. Після перемішування при кімн. темп. протягом 10 хв додали 5-хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-амін (K15) (190 мг, 0,45 ммоль), суміш перемішували при кімн. темп. протягом 4 год. Послідовно суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок розчинили в ДХМ, і промили насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу екстрагували ДХМ (2 x 20 мл) і органічні фази об'єднали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/ДХМ) з одержанням (R)-5-хлор-N-(4-((1-(диметиламіно)-3-етоксипропан-2-іл)окси)-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-аміну (N1).

[505] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 19, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки N1.

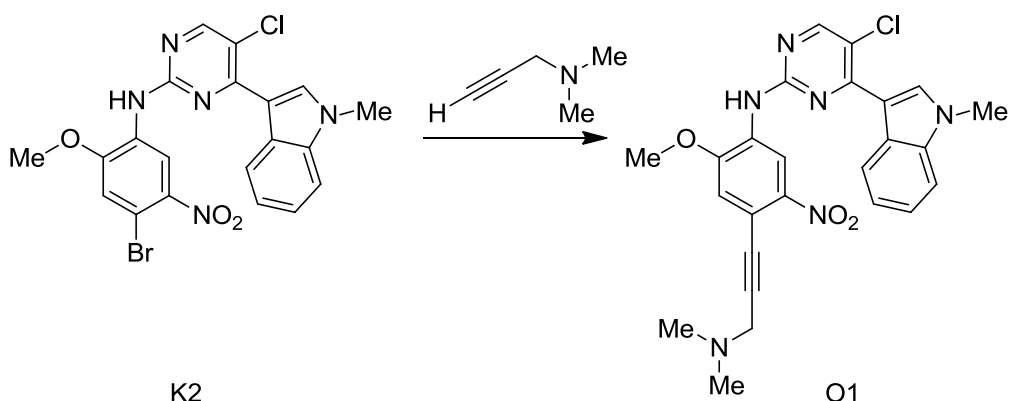
Таблиця 19

Проміжна сполука N	Арилфторид	Спирт
 <p>N2</p>	 <p>K9</p>	 <p>A5</p>
 <p>N3</p>	 <p>K9</p>	 <p>A6</p>
 <p>N4</p>	 <p>K9</p>	
 <p>N5</p>	 <p>K9</p>	



Проміжна сполука O1
 5-хлор-N-(4-(3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл)-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-амін

5

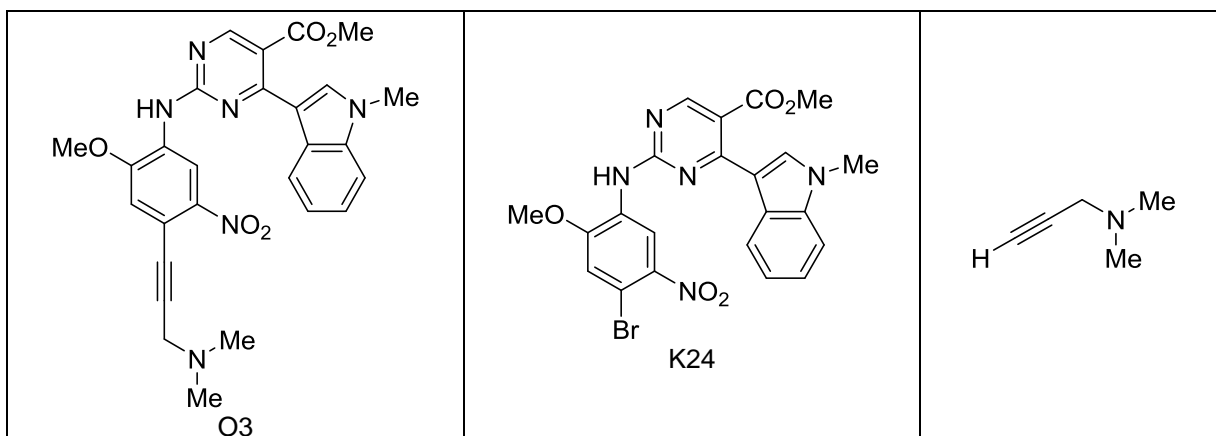


[506] До суміші N-(4-бром-2-метокси-5-нітрофеніл)-5-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-аміну (K2) (110 мг, 0,22 ммоль), біс(трифенілфосфін)-паладію (II) дихлориду (8 мг, 0,011 ммоль) і йодиду міді (I) (4 мг, 0,022 ммоль) у ДМФА (3 мл) додали N,N-діізопропілетиламін (0,06 мл, 0,36 ммоль) і N,N-диметилпропаргіламін (30 мг, 0,060 мл, 0,36 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 90 °С протягом ночі. Після охолодження в суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/ДХМ) з одержанням 5-хлор-N-(4-(3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл)-2-метокси-5-нітрофеніл)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-аміну (O1) у вигляді коричневого залишку.

[507] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 20, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки O1.

Таблиця 20

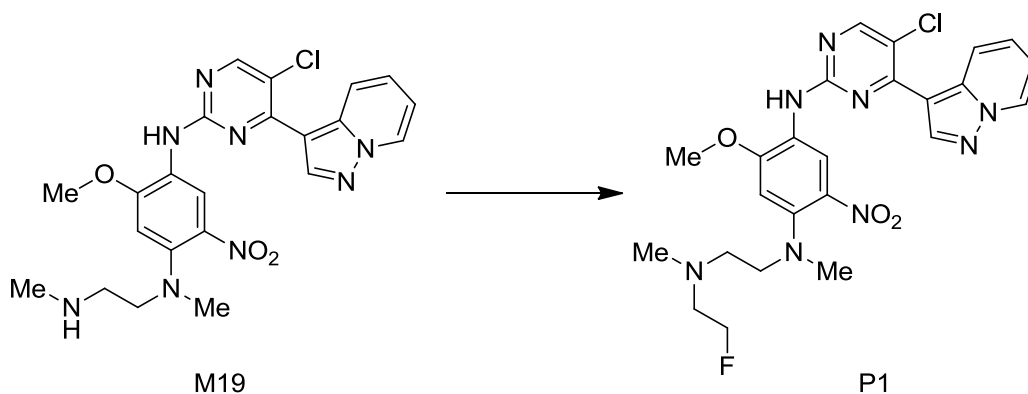
Проміжна сполука O	Арилбромід	Алкін
<p style="text-align: center;">O2</p>	<p style="text-align: center;">K2</p>	



Проміжна сполука P1

N1-(5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-N4-(2-((2-фторетил)(метил)аміно)етил)-2-метокси-N4-метил-5-нітробензол-1,4-діамін

5



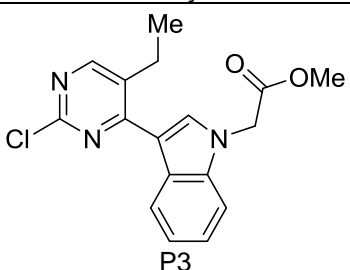
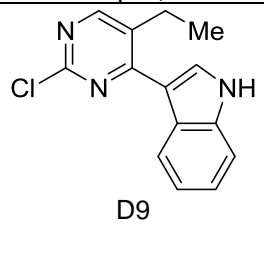
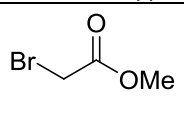
[508] До розчину N1-(5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-2-метокси-N4-метил-п4-(2-(метиламіно)етил)-5-нітробензол-1,4-діаміну (M19) (0,2 г, 0,42 ммоль) у ДМФА (2 мл) при кімн. темп. додали 1-бром-2-фторетан (0,1 г, 0,79 ммоль) і гідрокарбонат натрію (87 мг, 0,83 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 80 °С протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням N1-(5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-N4-(2-((2-фторетил)(метил)-аміно)етил)-2-метокси-N4-метил-5-нітробензол-1,4-діаміну (P1).

[509] Наступні сполуки в Таблиці 21 були отримані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки P1.

Таблиця 21

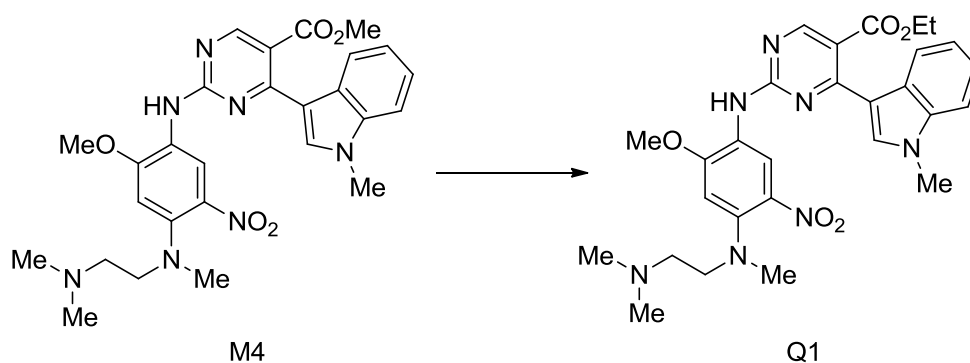
Сполука	Гетероцикл	Галогенід
<p>P2</p>	<p>D7</p>	

Таблиця 21

Сполука	Гетероцикл	Галогенід
 <p>P3</p>	 <p>D9</p>	

Проміжна сполука Q1
 етил-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

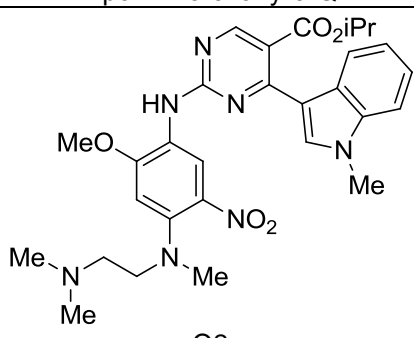
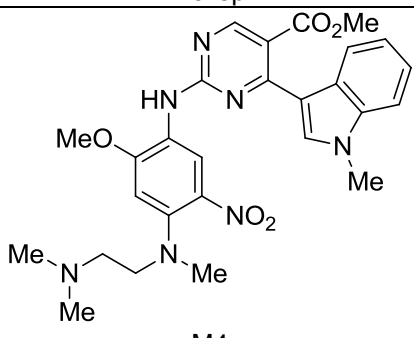
5

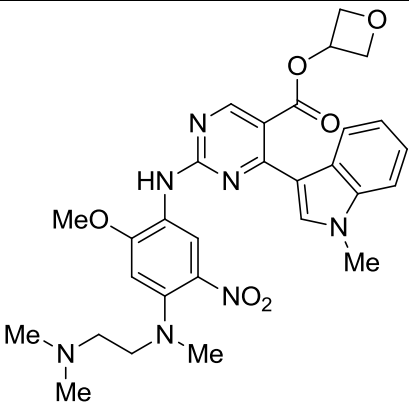
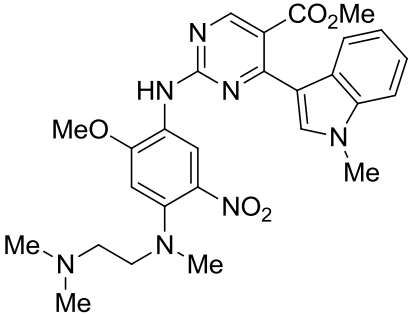
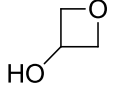
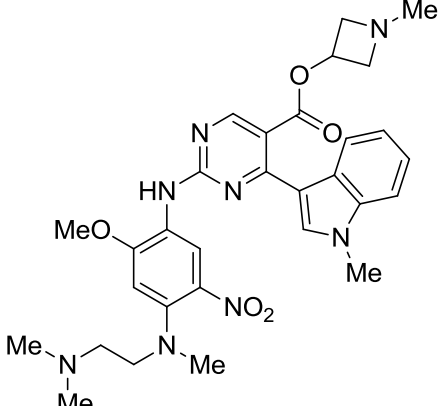
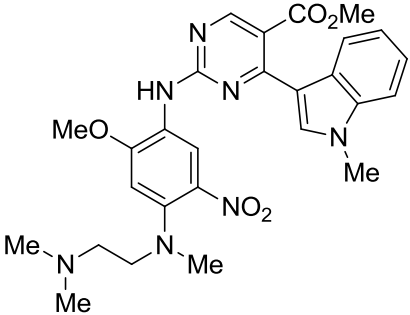
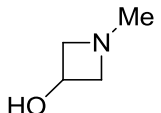
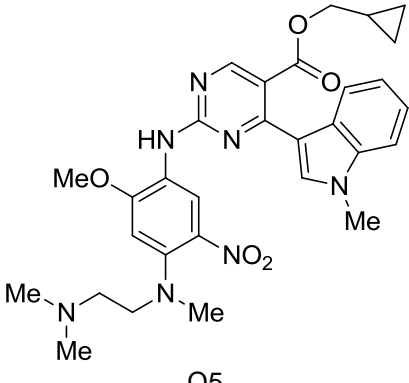
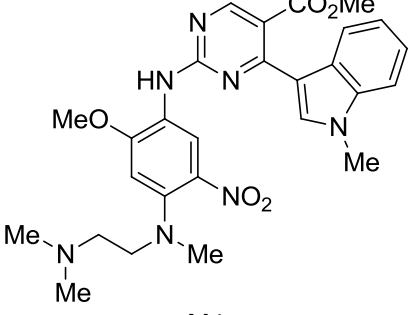
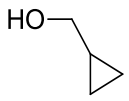
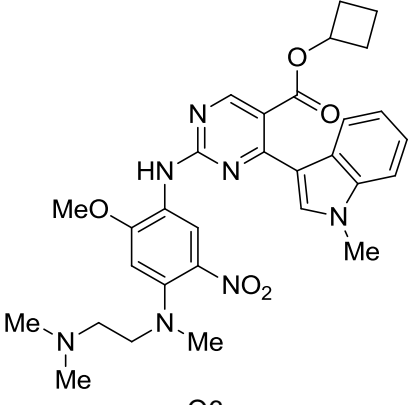
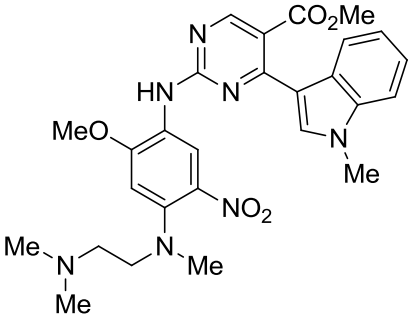
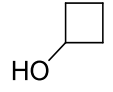


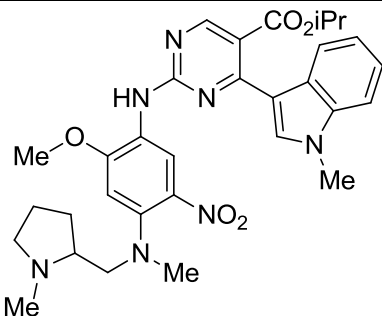
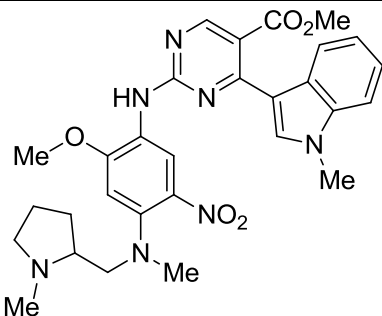
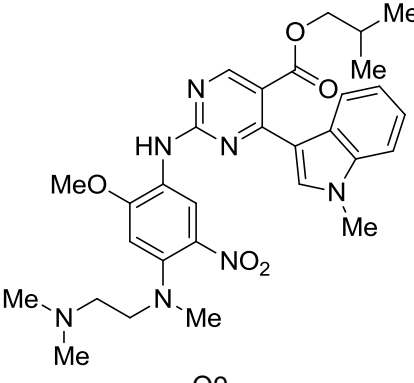
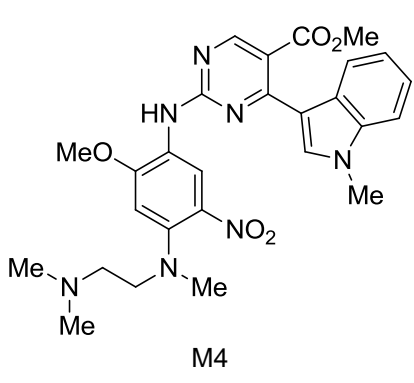
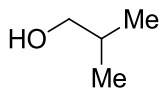
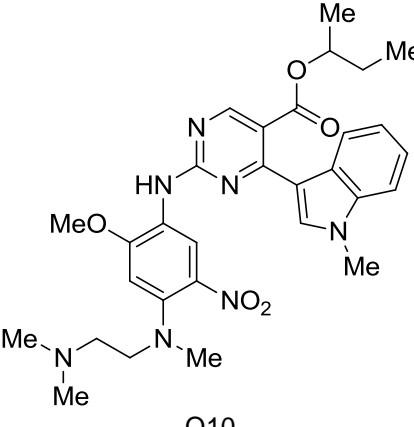
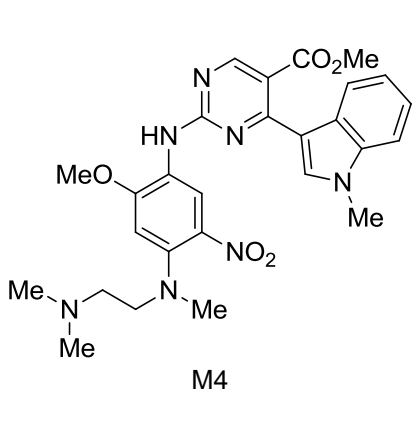
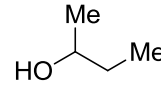
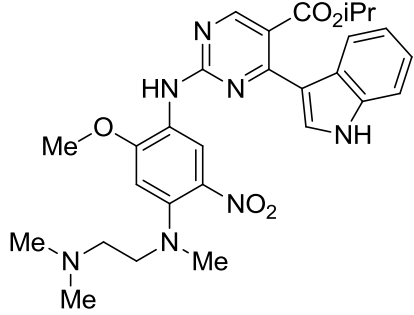
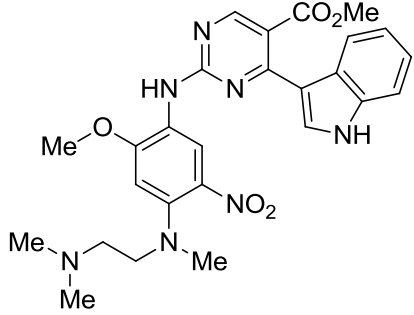
[510] До суміші метил-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (M4) (110 мг, 0,21 ммоль) в EtOH (3,0 мл) додали гідрид натрію (10 мг, 0,26 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі). Потім отриману суміш нагрівали до кипіння протягом 5 хв. Після охолодження суміш відфільтровували і промивали EtOH з одержанням етил-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (Q1) у вигляді червоної твердої речовини.

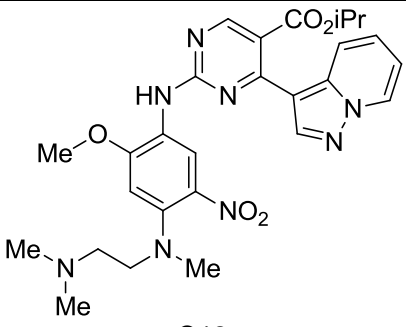
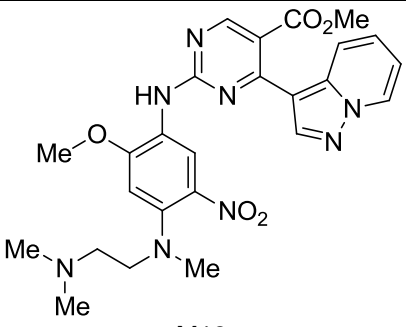
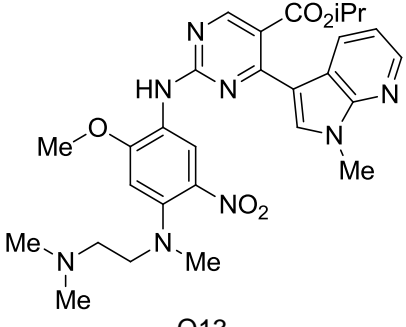
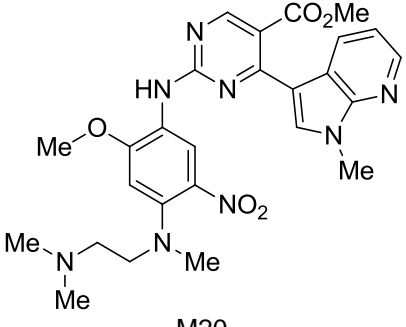
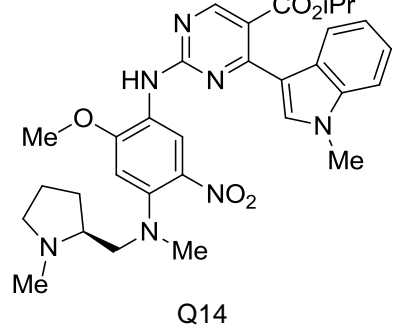
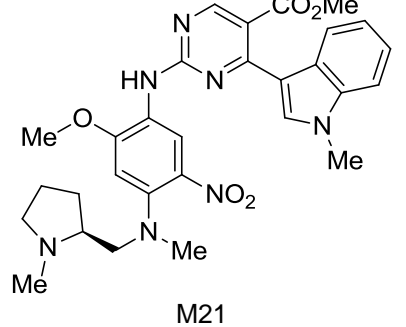
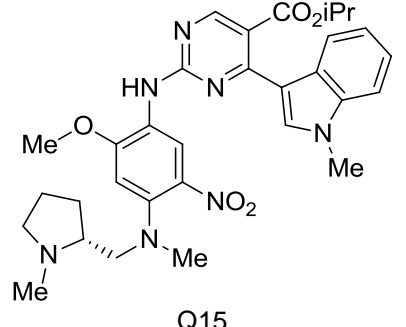
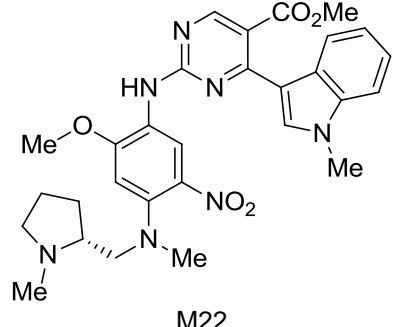
[511] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 22, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки Q1.

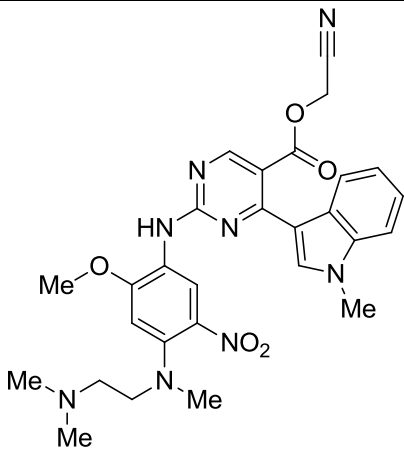
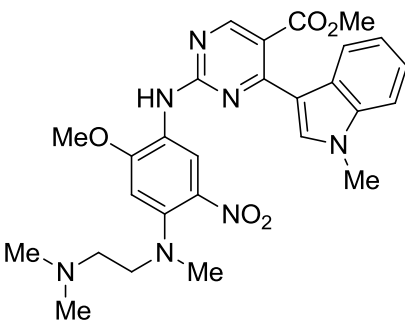
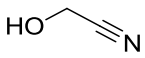
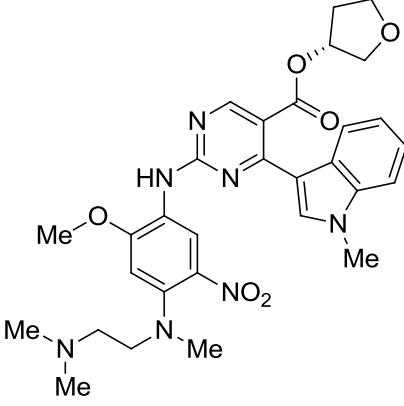
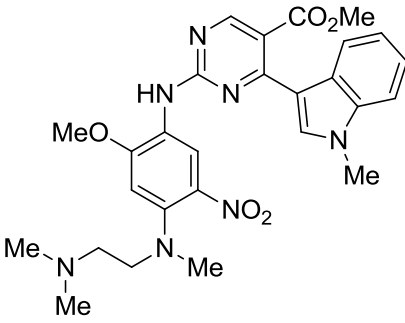
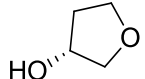
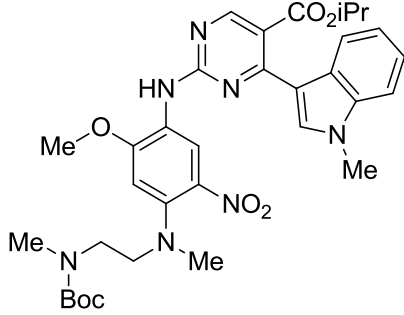
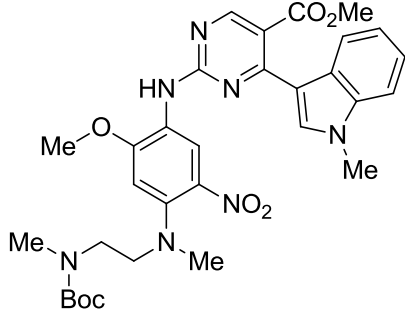
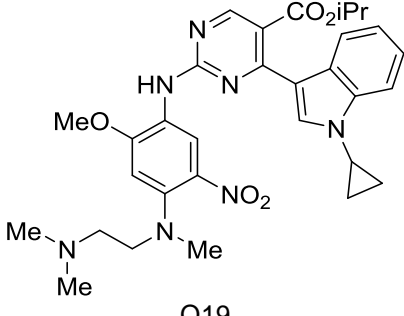
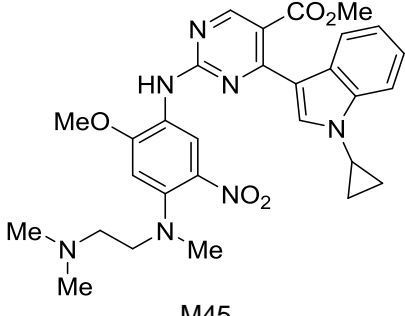
Таблиця 22

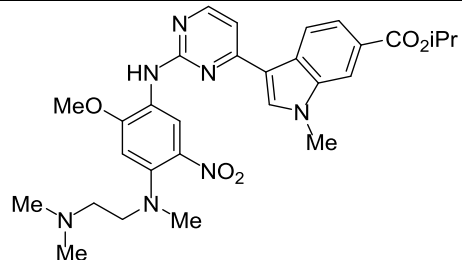
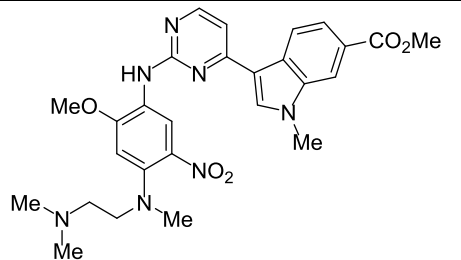
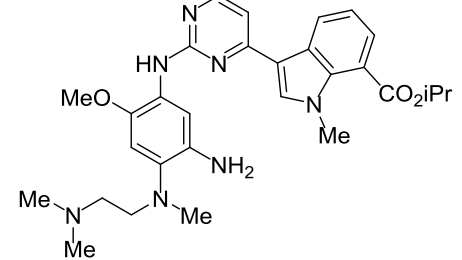
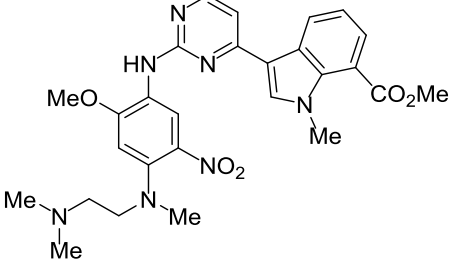
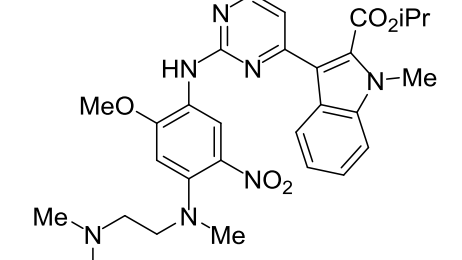
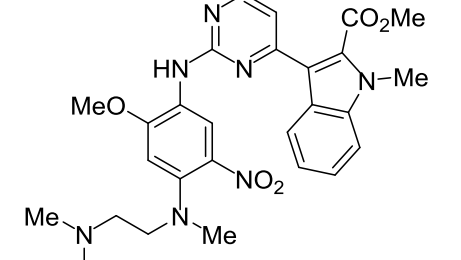
Проміжна сполука Q	Естер	Спирт
 <p>Q2</p>	 <p>M4</p>	iPrOH

 <p>Q3</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q4</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q5</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q6</p>	 <p>M4</p>	

 <p>Q8</p>	 <p>M5</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q9</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q10</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q11</p>	 <p>M16</p>	<p>iPrOH</p>

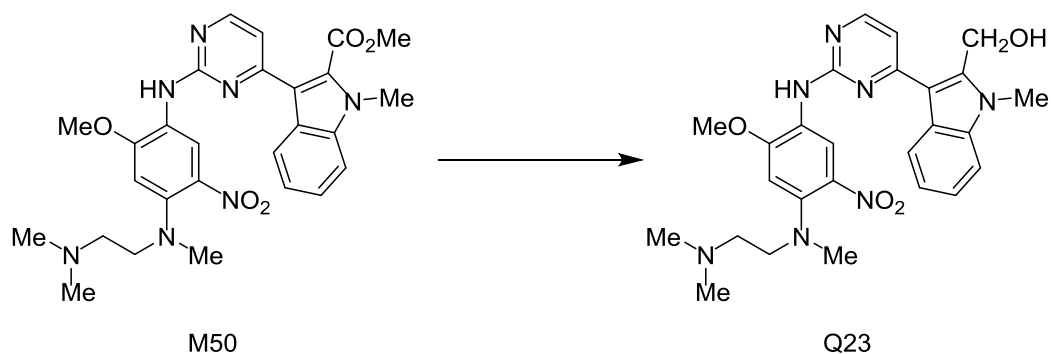
 <p>Q12</p>	 <p>M18</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q13</p>	 <p>M20</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q14</p>	 <p>M21</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q15</p>	 <p>M22</p>	<p>iPrOH</p>

 <p>Q16</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q17</p>	 <p>M4</p>	
 <p>Q18</p>	 <p>M23</p>	<p>iPrOH</p>
 <p>Q19</p>	 <p>M45</p>	<p>iPrOH</p>

 <p>Q20</p>	 <p>M48</p>	iPrOH
 <p>Q21</p>	 <p>M49</p>	iPrOH
 <p>Q22</p>	 <p>M50</p>	iPrOH

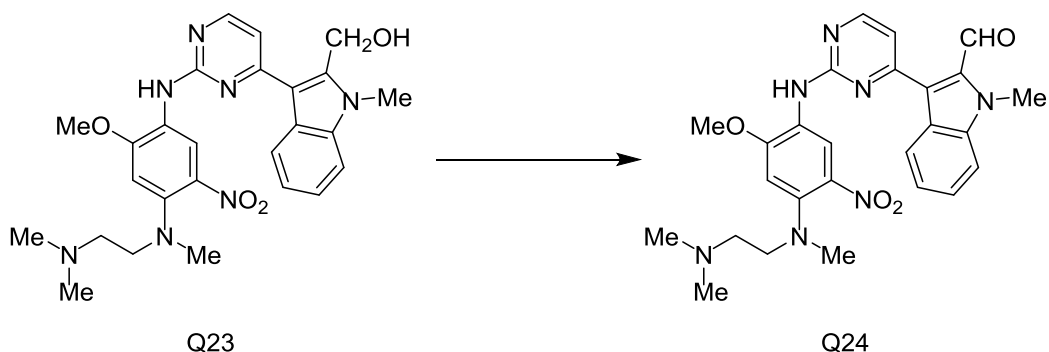
Проміжна сполука Q23
 (3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-іл)метанол

5



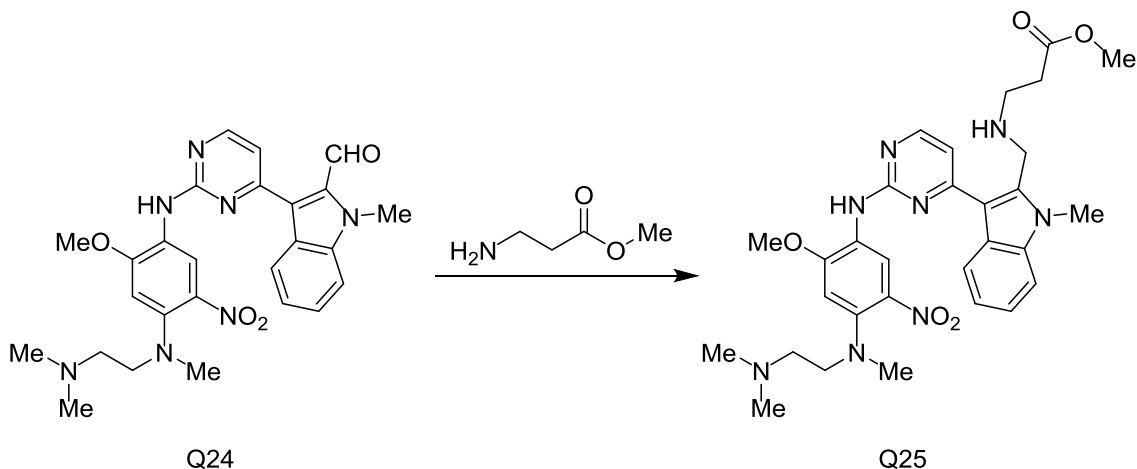
[512] До суміші метил-3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбоксилату (M50) (533 мг, 1 ммоль) у ДХМ (20 мл) при -78°C додали по краплях DIBAL (1 M у ДХМ, 3 мл). Отриману суміш перемішували протягом 1 год до додавання насиченого водного розчину хлориду амонію і екстрагування ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії (25 % MeOH/ДХМ) з одержанням (3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-іл)метанолу (Q23) у вигляді червоної твердої речовини.

Проміжна сполука Q24
 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбальдегіду



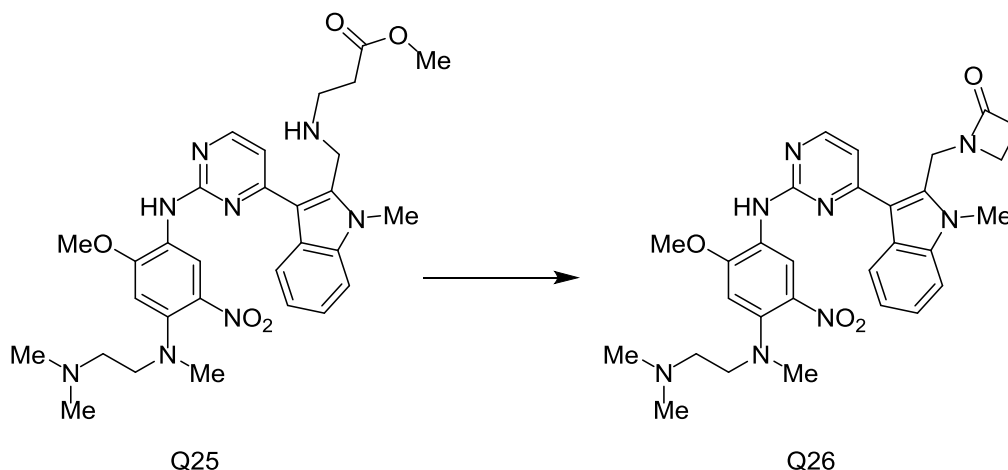
[513] До перемішаного розчину ДМСО (77 мг, 0,99 ммоль) у ДХМ (3 мл) при -78 С, по краплях додали оксалілхлорид (2 М у ДХМ, 0,25 мл) і перемішували суміш протягом 30 хв. Послідовно додали суміш 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метанолу (170 мг, 0,33 ммоль) у ДХМ (2 мл) і перемішували суміш протягом 1 год. До отриманої суміші додали ТЕА (100 мг, 0,99 ммоль) з наступним нагріванням до кімн. темп. До суміші додали насичений розчин гідрокарбонату натрію, яку потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (25 % MeOH/ДХМ) з одержанням 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)азетидин-2-он (Q24) у вигляді червоної твердої речовини.

Проміжна сполука Q25
метил-3-(((3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)аміно)пропаноат



[514] До метил-3-амінопропаноат гідрохлориду (58 мг, 0,42 ммоль) у ДХЕ (5 мл) додали ТЕА (42 мг, 0,42 ммоль) і перемішували суміш при 70 °С протягом 20 хвилин. Після охолодження додали 3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)азетидин-2-он (Q24) (140 мг, 0,28 ммоль) і перемішували суміш при кімн. темп. протягом 1 год. Послідовно до суміші додали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, яку потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (20 % MeOH/ДХМ) з одержанням метил-3-(((3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)аміно)пропаноату (Q25) у вигляді червоної твердої речовини.

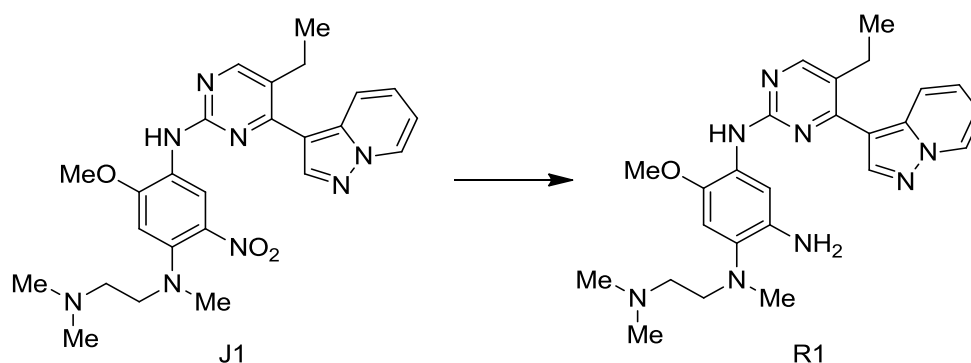
Проміжна сполука Q26
1-((3-(2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)азетидин-2-он



[515] До метил-3-(((3-(2-(((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)аміно)пропаноату (Q25) (159 мг, 0,27 ммоль) у ДХЕ (3 мл) при -78 °С додали триметилалюміній (2 М в PhMe, 0,13 мл). Послідовно нагріли суміш до 90 °С і перемішували протягом 3 год. Після охолодження додали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і екстрагували отриману суміш ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (25 % MeOH/ДХМ) з одержанням 1-((3-(2-(((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-2-іл)метил)азетидин-2-ону (Q26) у вигляді червоної твердої речовини.

Проміжна сполука R1

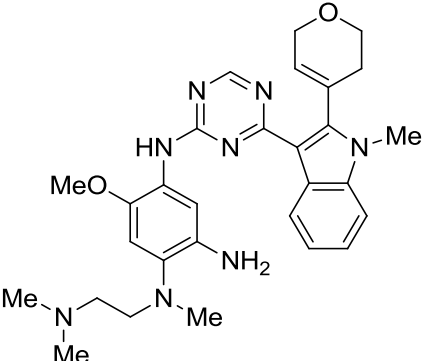
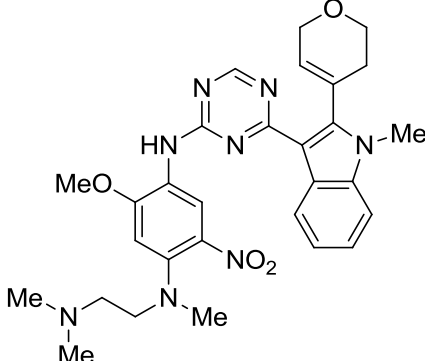
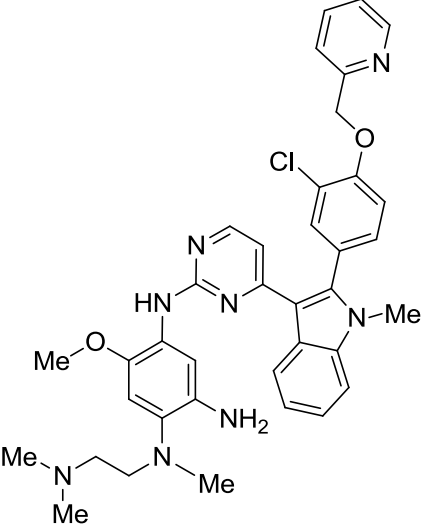
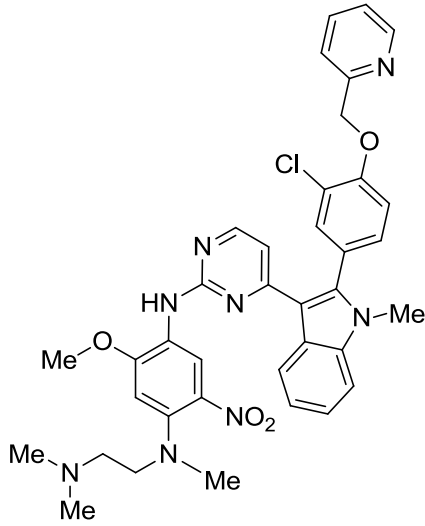
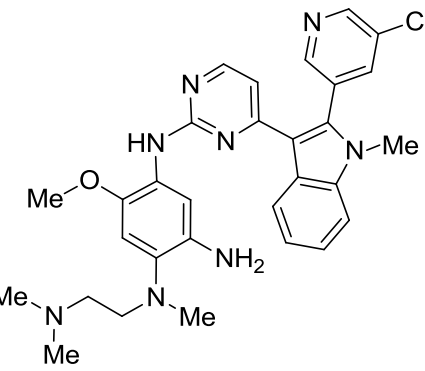
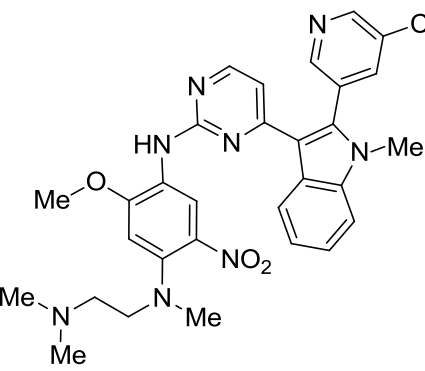
N1-(2-(диметиламіно)етил)-N4-(5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триамін

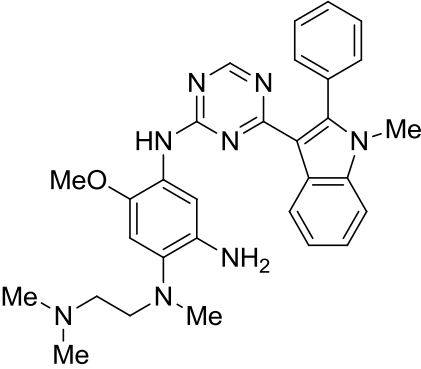
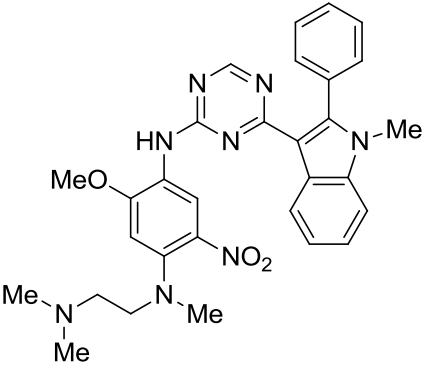
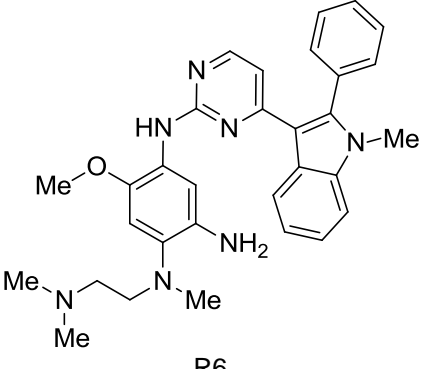
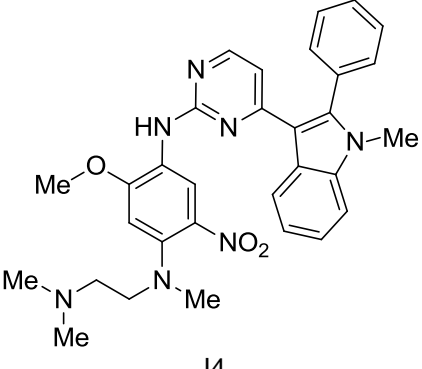
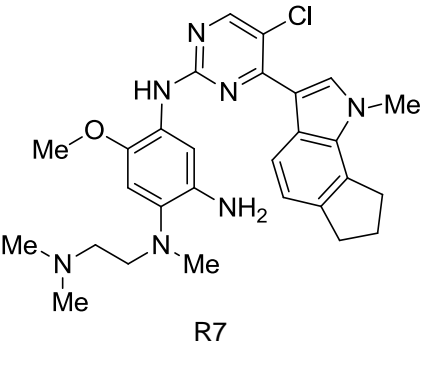
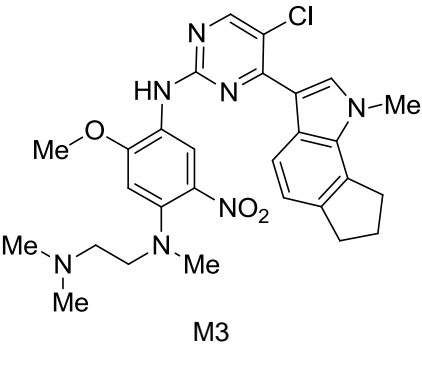
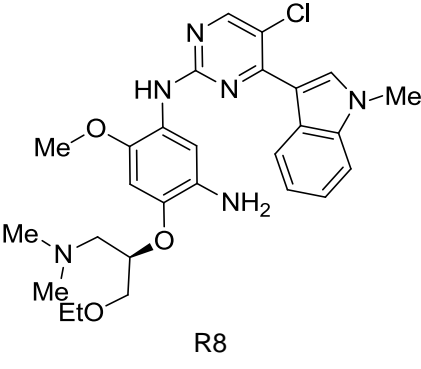
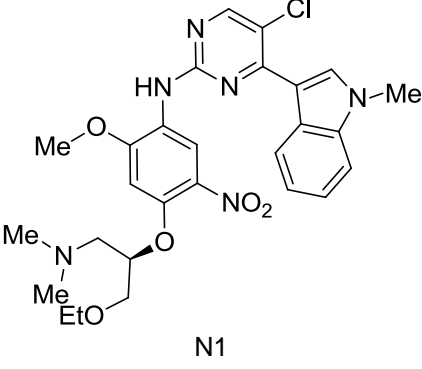


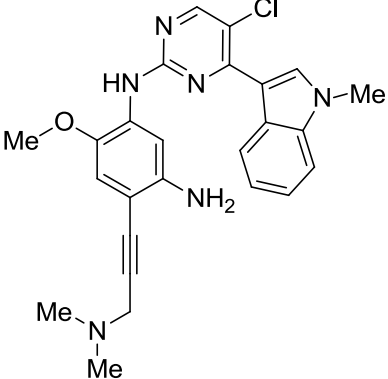
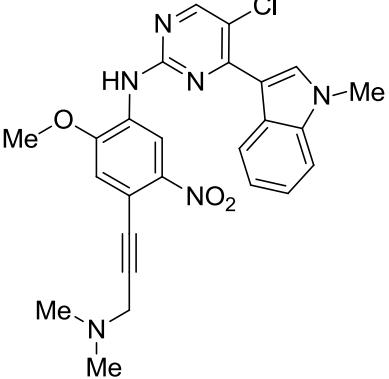
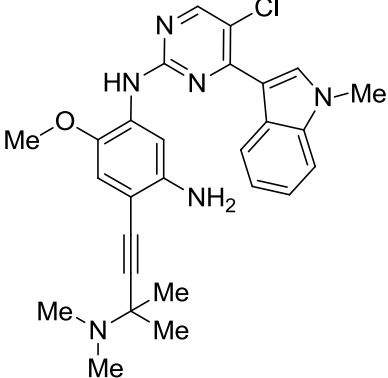
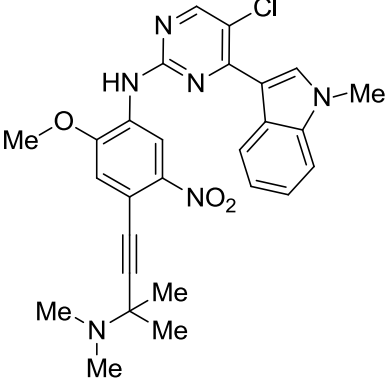
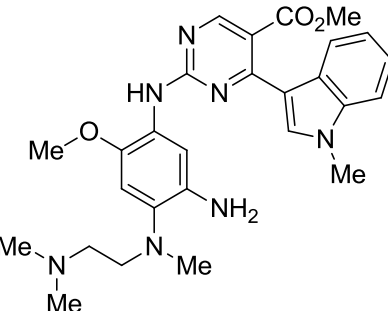
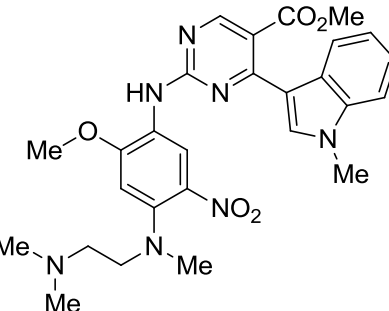
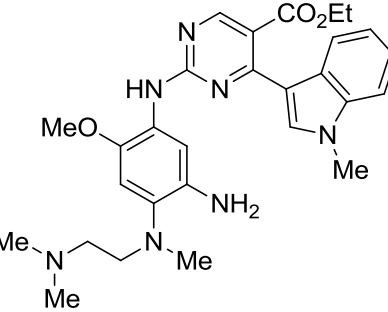
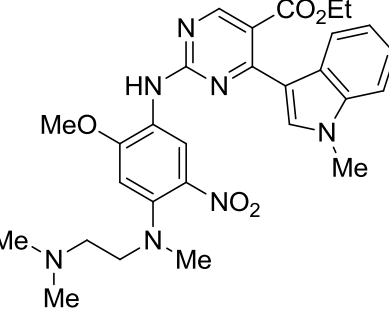
[516] Розчин N1-(2-(диметиламіно)етил)-N4-(5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-5-метокси-N1-метил-2-нітробензол-1,4-діаміну (J1) (69 мг, 0,14 ммоль) в ацетоні (1,4 мл) обробили порошком цинку (37 мг, 0,56 ммоль) і насиченим водним розчином хлориду амонію (0,2 мл, 1,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв. Потім суміш відфільтровували через шар целіту і зібрані тверді речовини промили MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням N1-(2-(диметиламіно)-етил)-N4-(5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триаміну (R1).

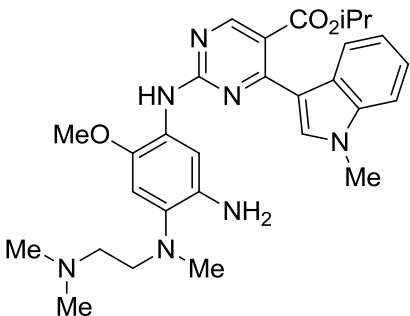
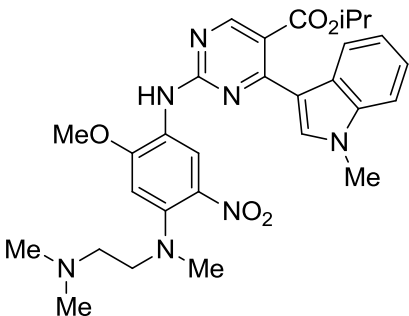
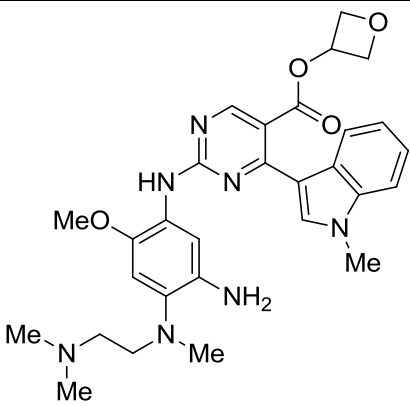
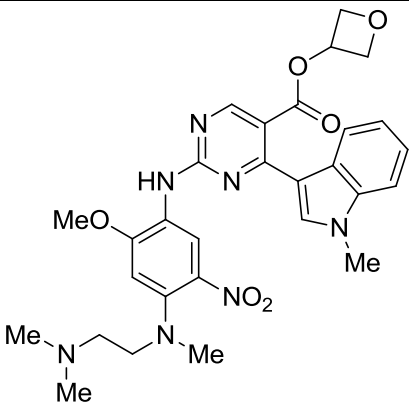
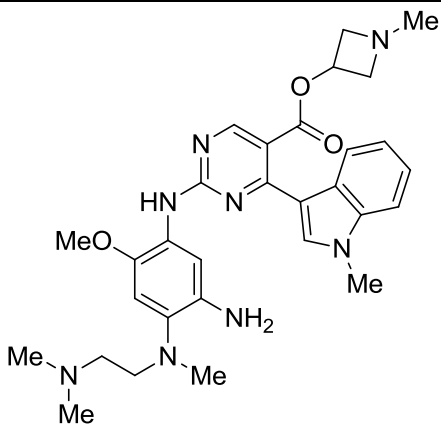
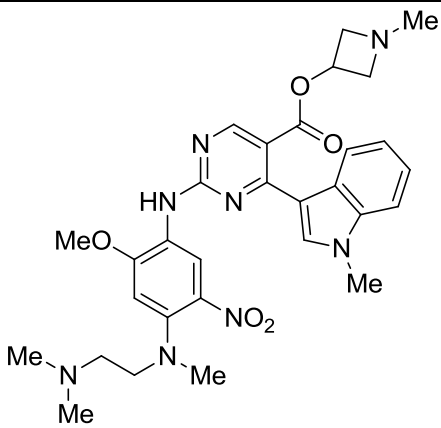
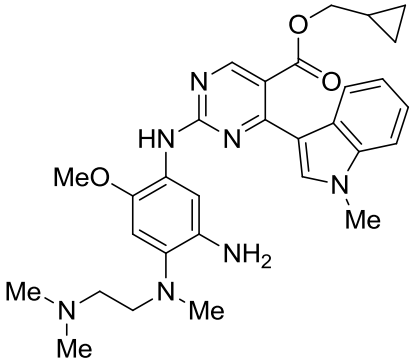
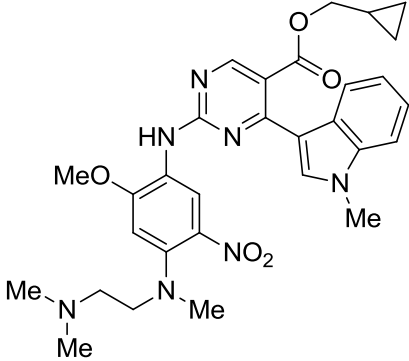
[517] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 23, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки R1.

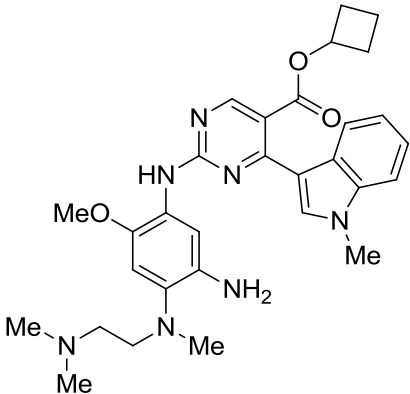
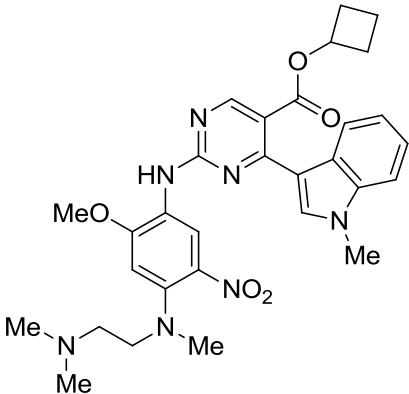
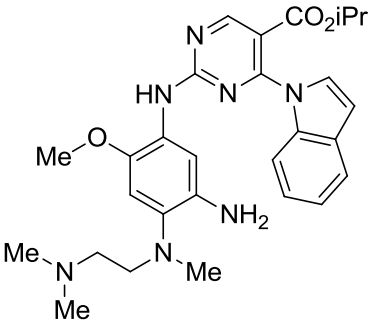
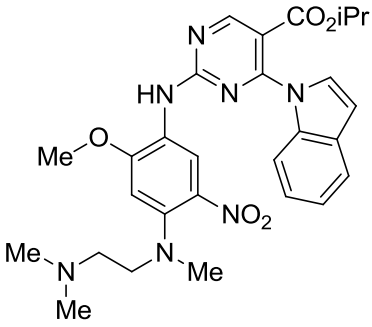
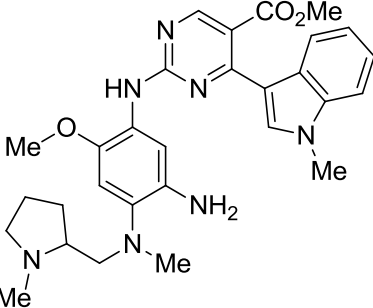
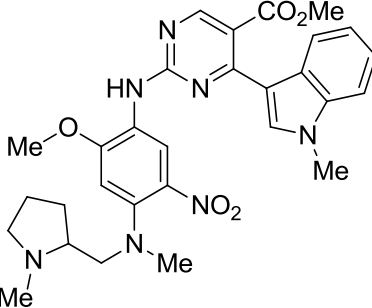
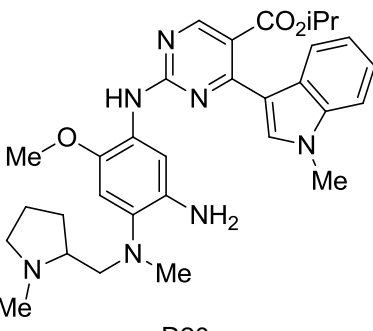
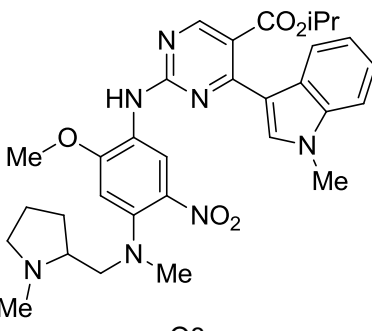
Таблиця 23

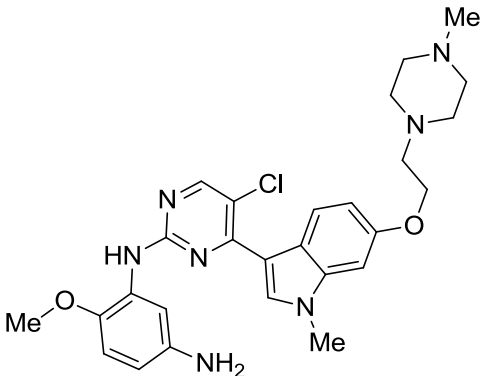
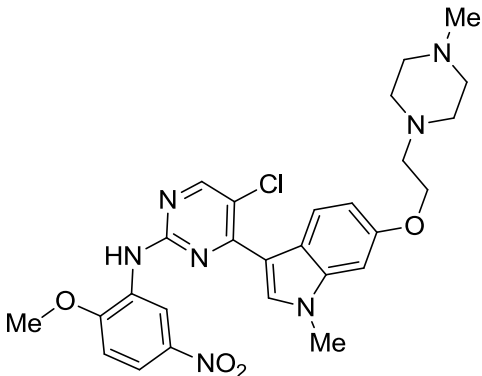
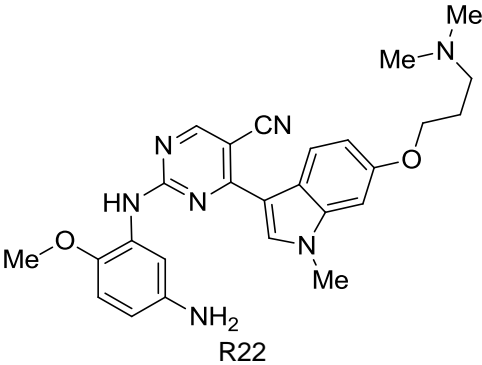
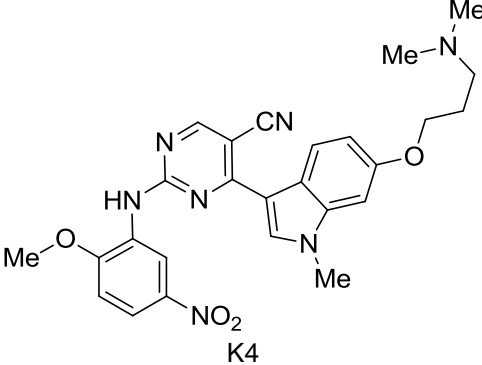
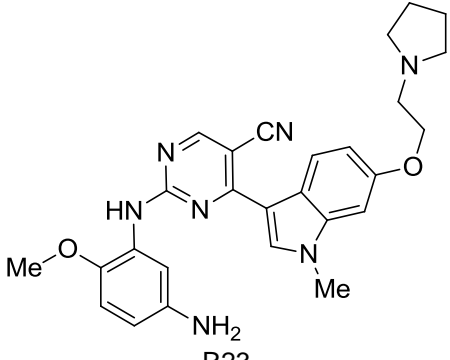
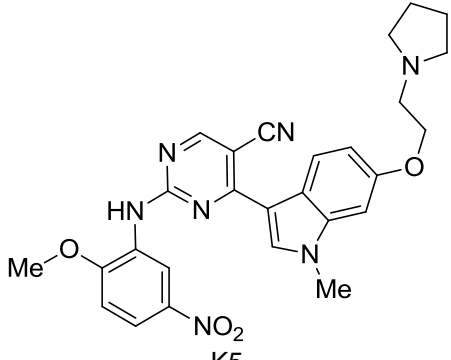
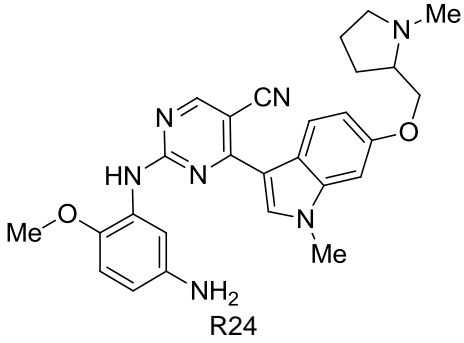
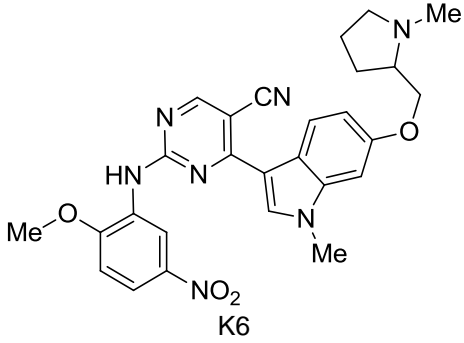
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p style="text-align: center;">R2</p>	 <p style="text-align: center;">M1</p>
 <p style="text-align: center;">R3</p>	 <p style="text-align: center;">J2</p>
 <p style="text-align: center;">R4</p>	 <p style="text-align: center;">J3</p>

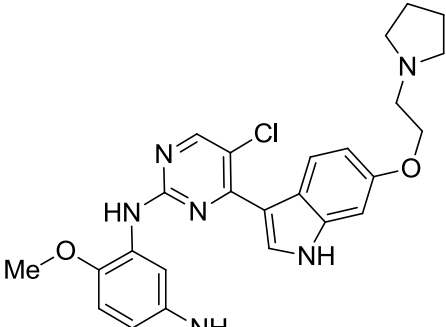
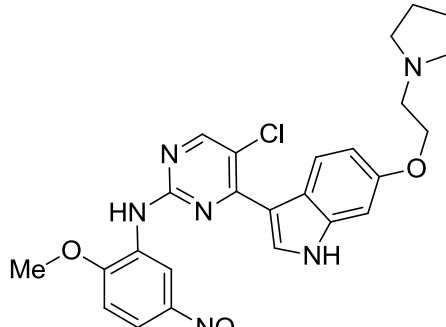
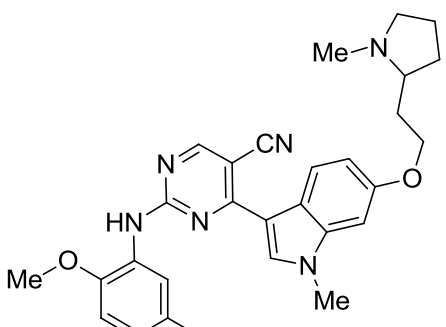
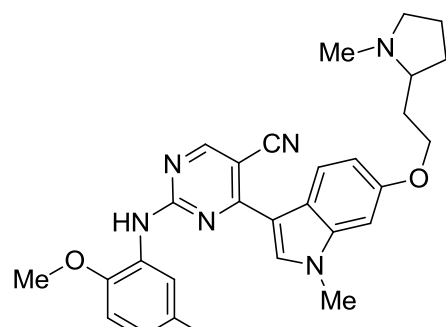
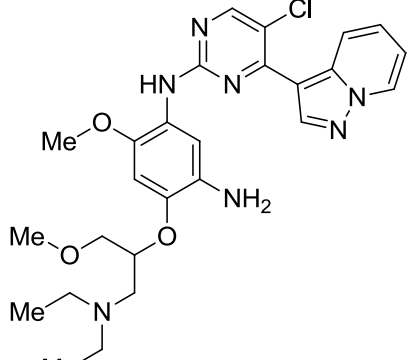
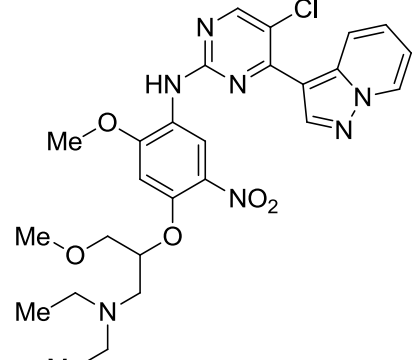
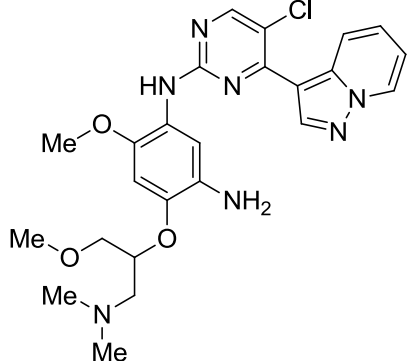
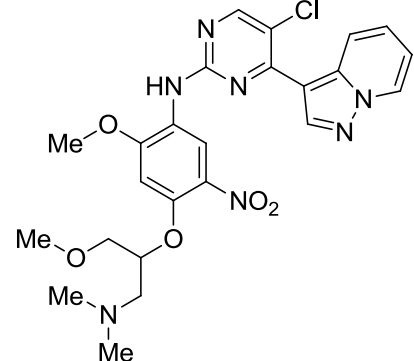
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R5</p>	 <p>M2</p>
 <p>R6</p>	 <p>J4</p>
 <p>R7</p>	 <p>M3</p>
 <p>R8</p>	 <p>N1</p>

Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R9</p>	 <p>O1</p>
 <p>R10</p>	 <p>O2</p>
 <p>R11</p>	 <p>M4</p>
 <p>R12</p>	 <p>Q1</p>

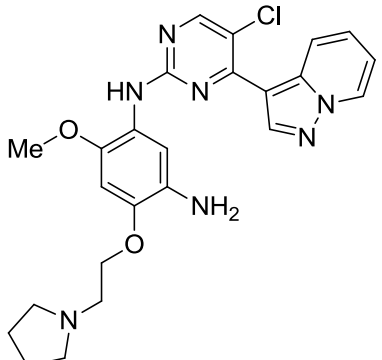
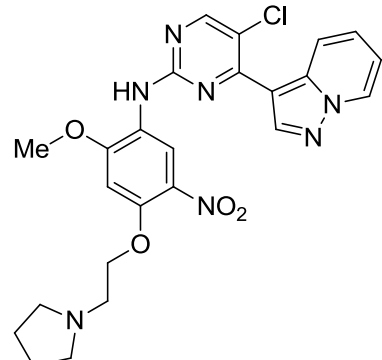
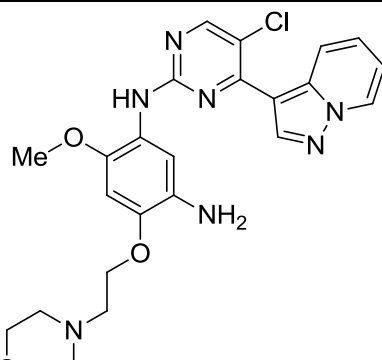
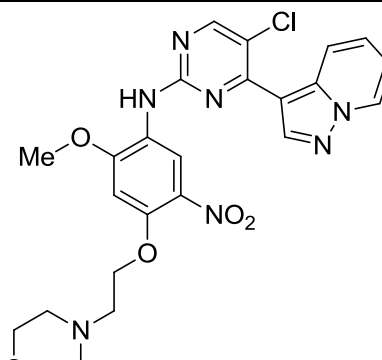
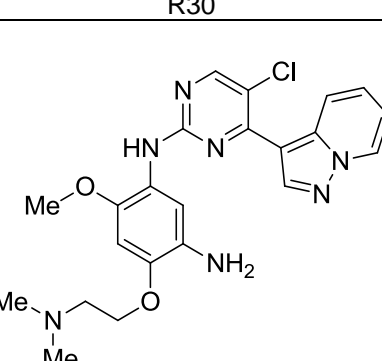
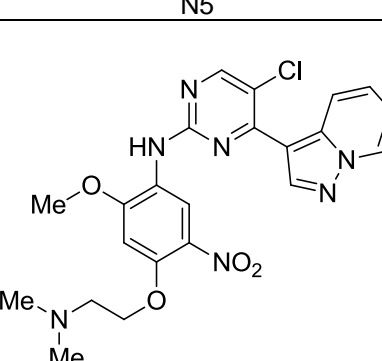
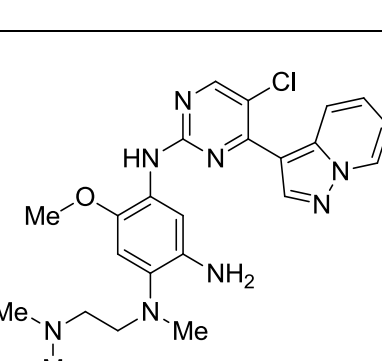
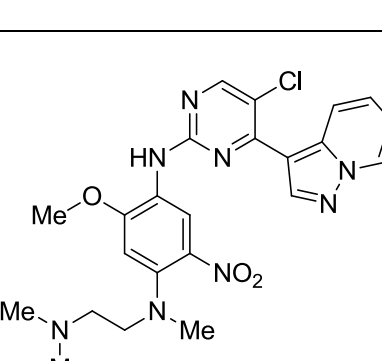
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R13</p>	 <p>Q2</p>
 <p>R14</p>	 <p>Q3</p>
 <p>R15</p>	 <p>Q4</p>
 <p>R16</p>	 <p>Q5</p>

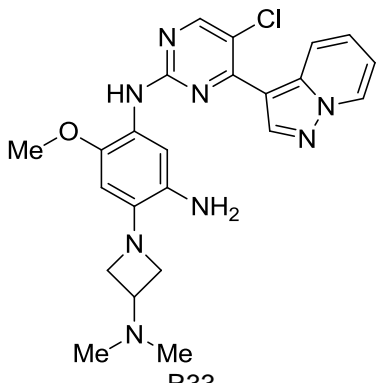
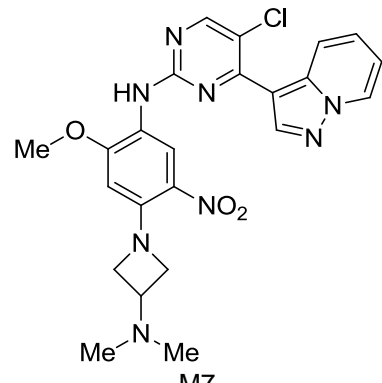
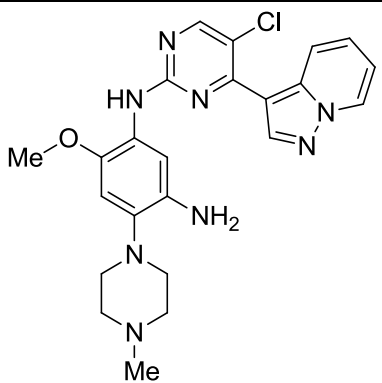
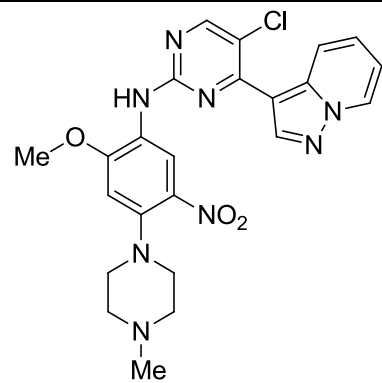
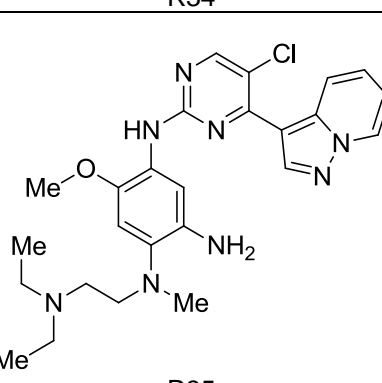
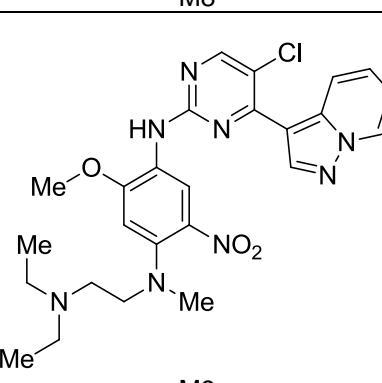
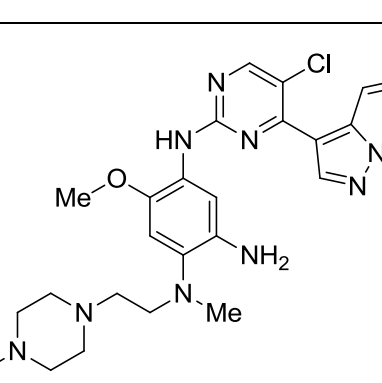
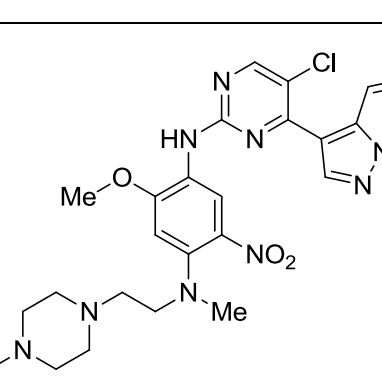
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R17</p>	 <p>Q6</p>
 <p>R18</p>	 <p>M24</p>
 <p>R19</p>	 <p>M5</p>
 <p>R20</p>	 <p>Q8</p>

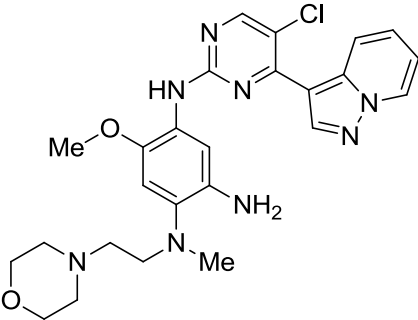
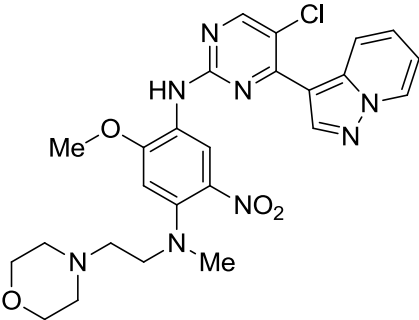
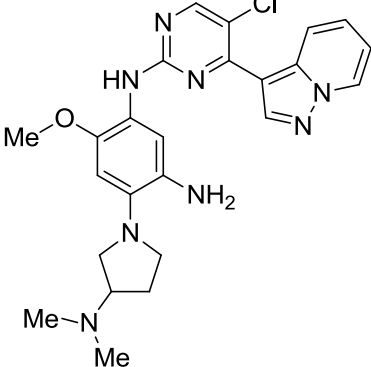
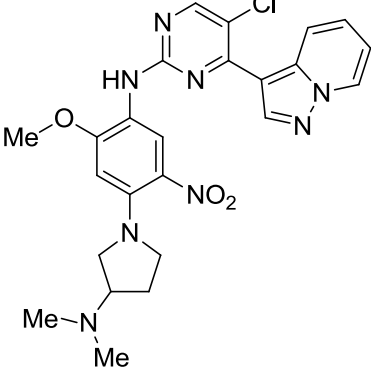
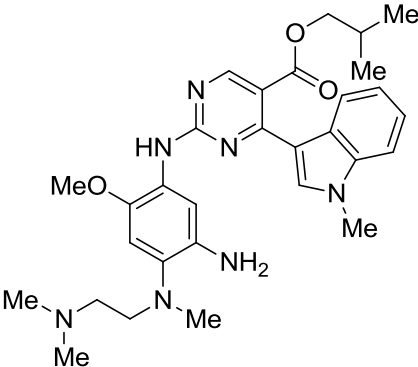
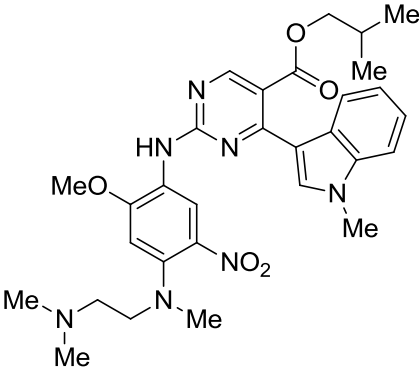
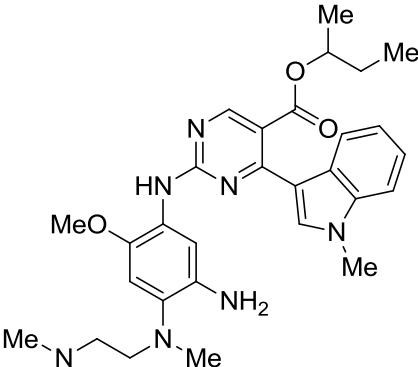
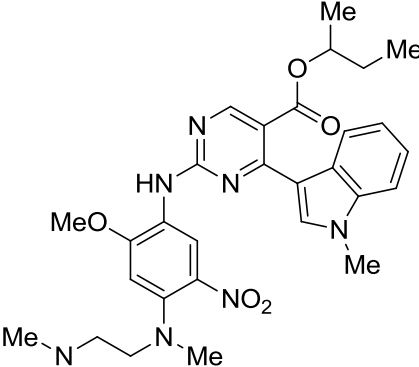
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R21</p>	 <p>J5</p>
 <p>R22</p>	 <p>K4</p>
 <p>R23</p>	 <p>K5</p>
 <p>R24</p>	 <p>K6</p>

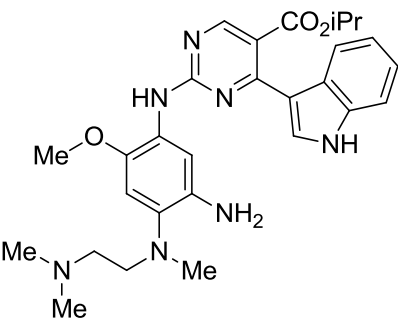
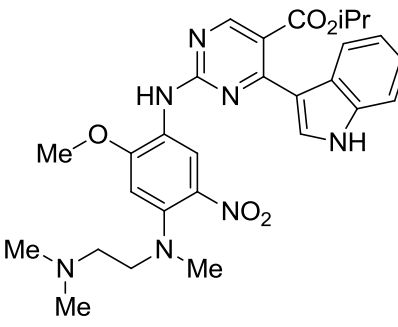
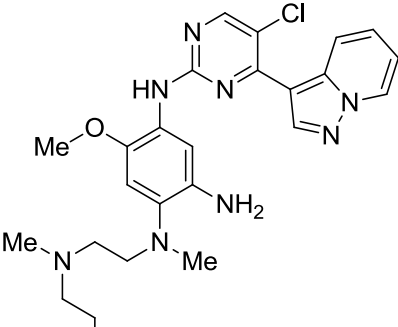
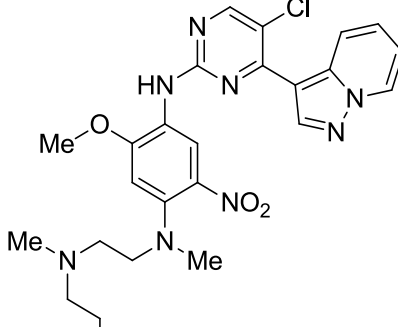
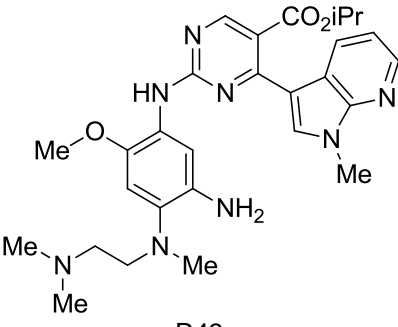
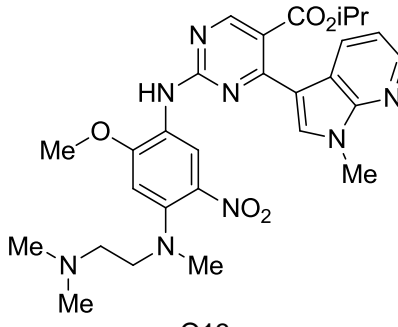
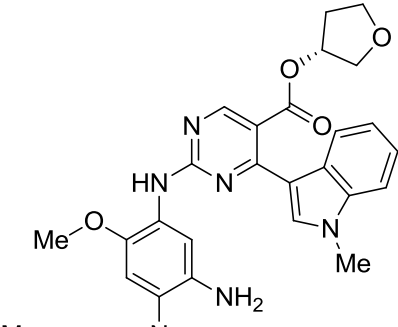
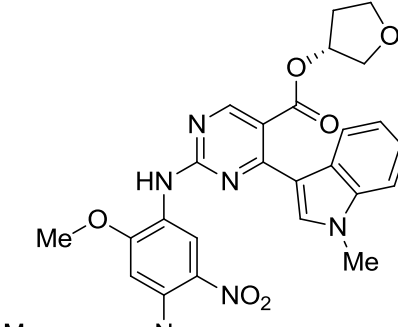
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R25</p>	 <p>K7</p>
 <p>R26</p>	 <p>K8</p>
 <p>R27</p>	 <p>N2</p>
 <p>R28</p>	 <p>N3</p>

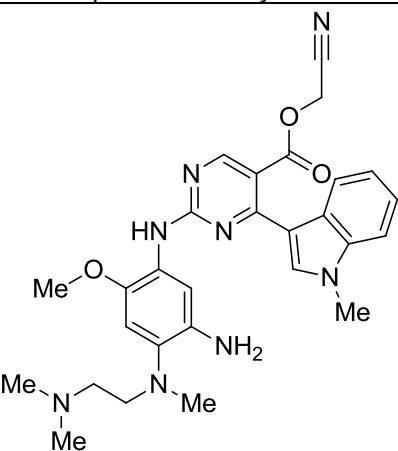
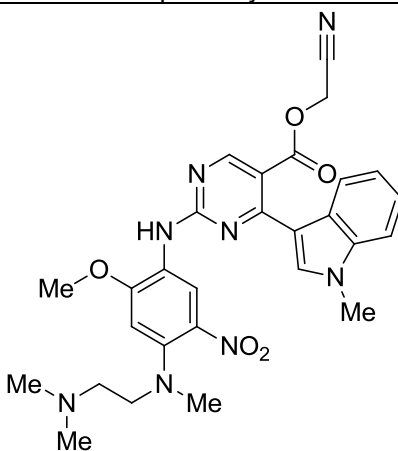
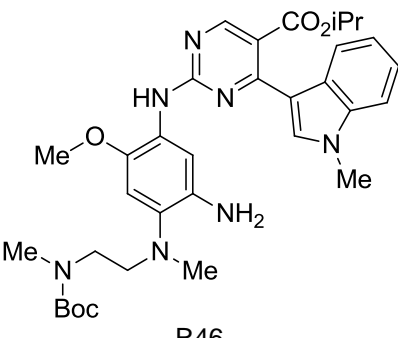
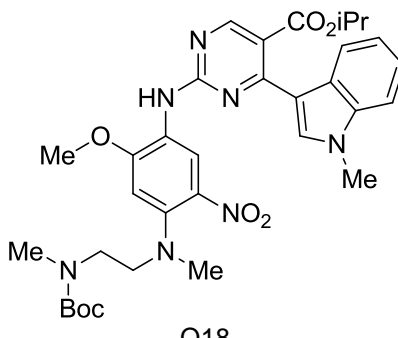
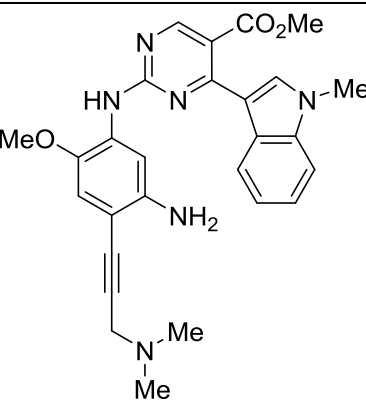
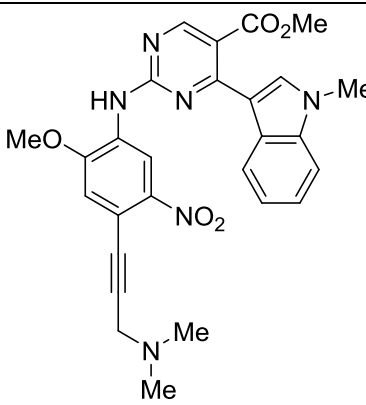
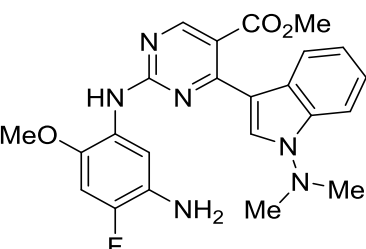
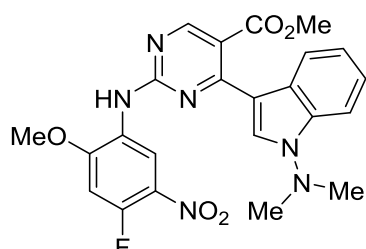
Таблиця 23

Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R29</p>	 <p>N4</p>
 <p>R30</p>	 <p>N5</p>
 <p>R31</p>	 <p>N6</p>
 <p>R32</p>	 <p>M6</p>

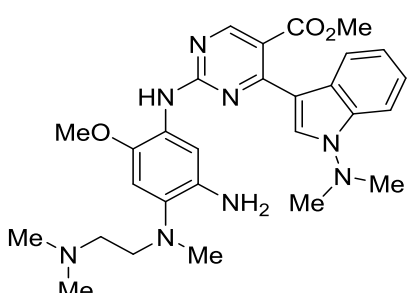
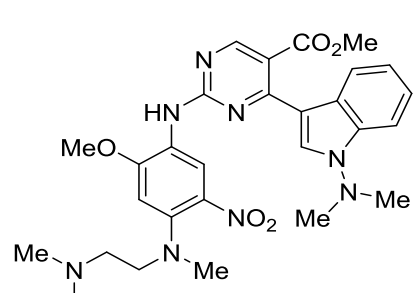
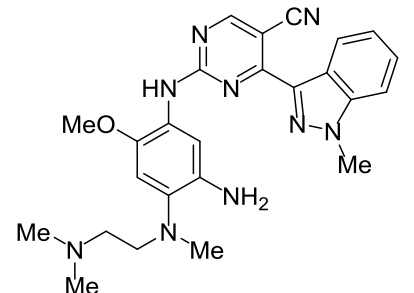
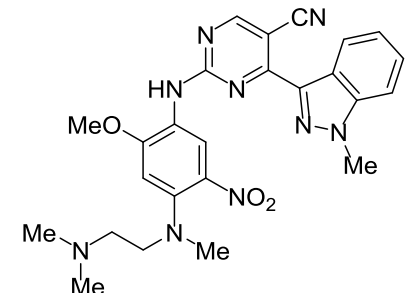
Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R33</p>	 <p>M7</p>
 <p>R34</p>	 <p>M8</p>
 <p>R35</p>	 <p>M9</p>
 <p>R36</p>	 <p>M10</p>

Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R37</p>	 <p>M11</p>
 <p>R38</p>	 <p>M12</p>
 <p>R39</p>	 <p>Q9</p>
 <p>R40</p>	 <p>Q10</p>

Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R41</p>	 <p>Q11</p>
 <p>R42</p>	 <p>P1</p>
 <p>R43</p>	 <p>Q13</p>
 <p>R44</p>	 <p>Q17</p>

Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R45</p>	 <p>Q16</p>
 <p>R46</p>	 <p>Q18</p>
 <p>R47</p>	 <p>O3</p>
 <p>R48</p>	 <p>K28</p>

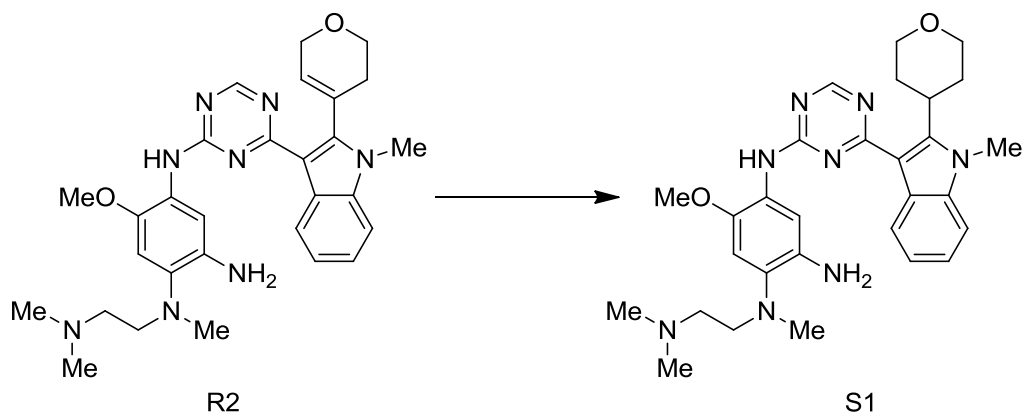
Таблиця 23

Проміжна сполука R	Нітросполука
 <p>R49</p>	 <p>M42</p>
 <p>R50</p>	 <p>M57</p>

Проміжна сполука S1

N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N1-метил-n4-(4-(1-метил-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)бензол-1,2,4-триамін

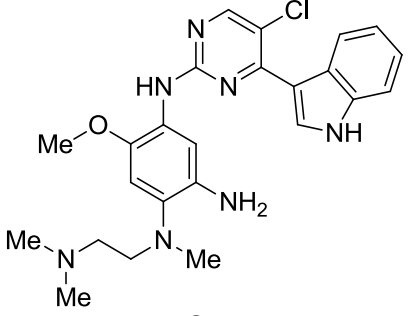
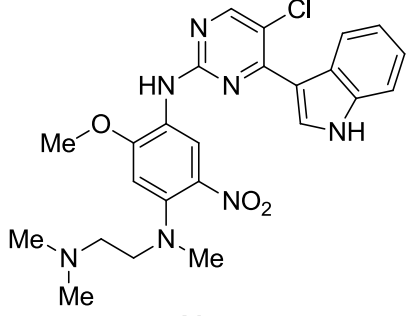
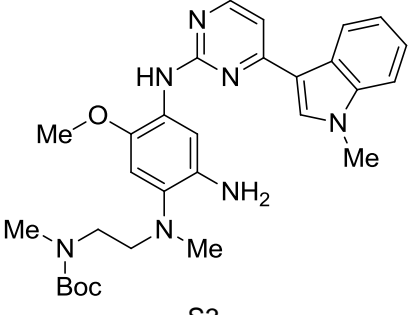
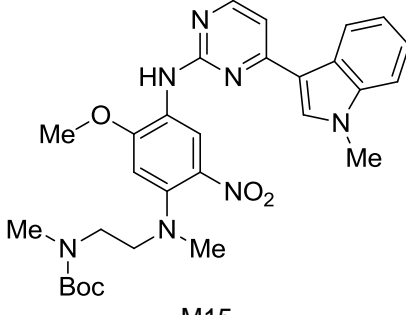
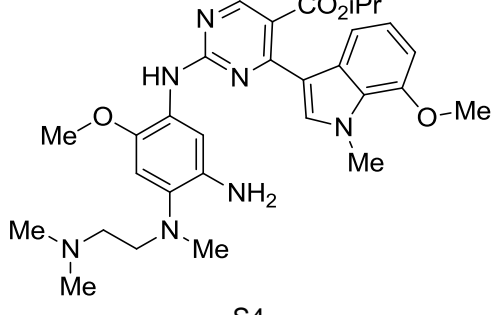
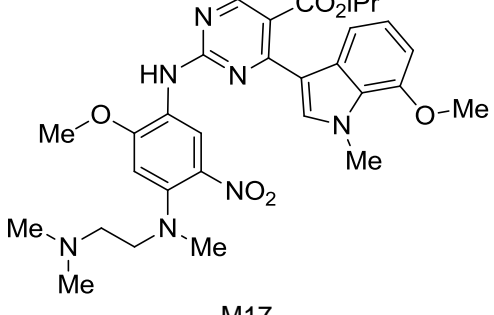
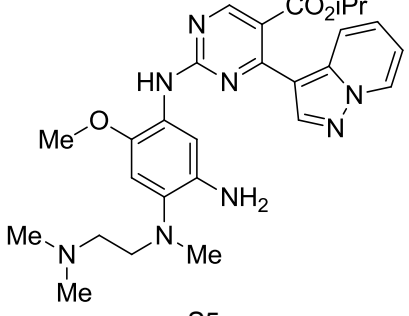
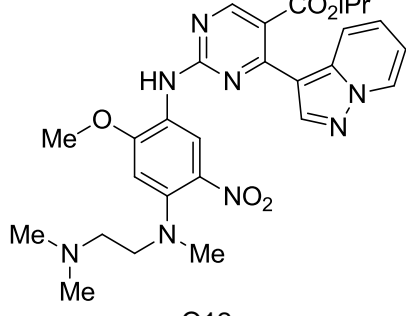
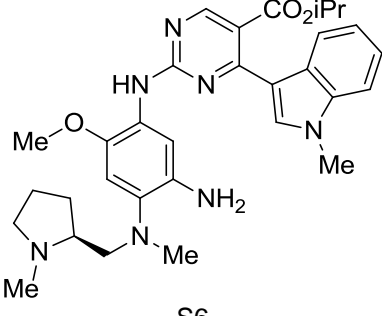
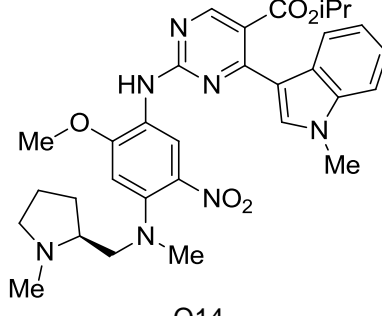
5

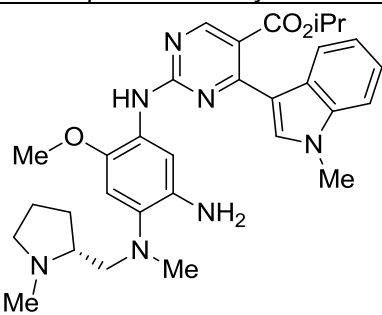
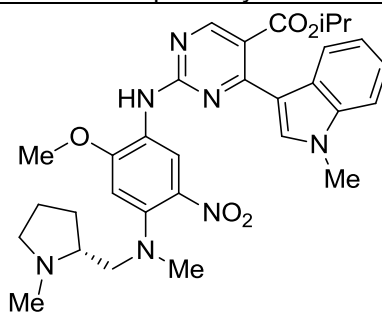
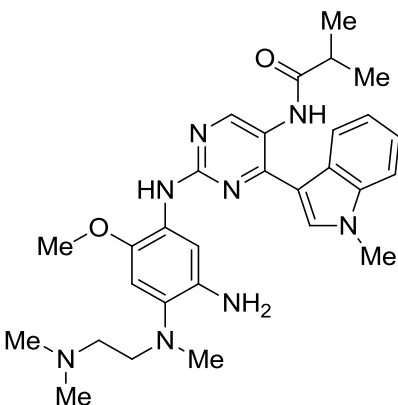
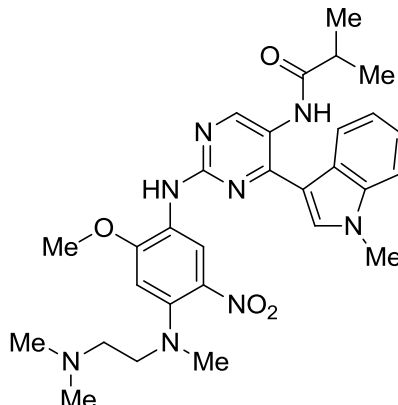
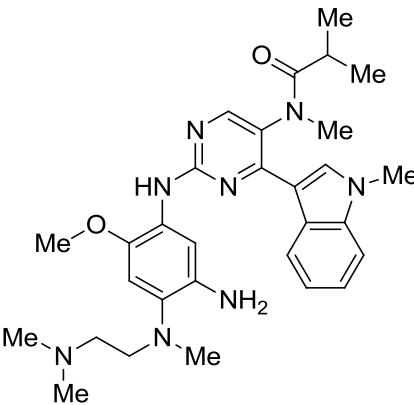
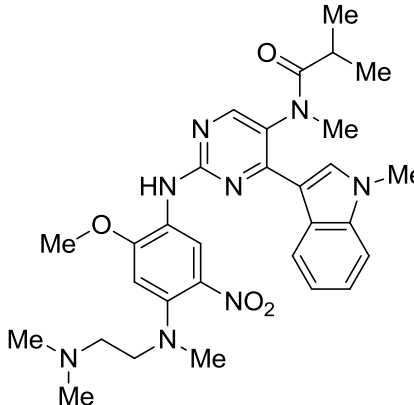
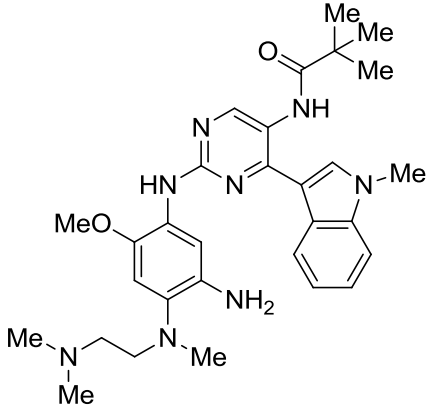
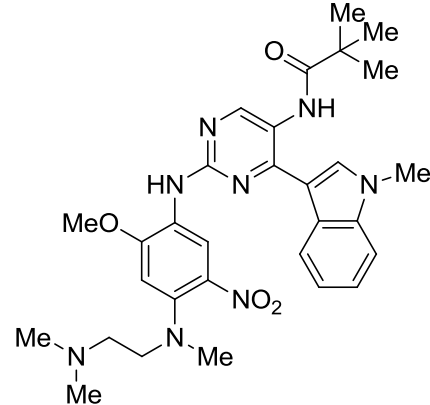


[518] У мікрохвильову пробірку додали N4-(4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триамін (R2) (79 мг, 0,15 ммоль), MeOH (1,0 мл), паладій на вугіллі (10 % мас., 85 мг, 0,08 ммоль) і форміат амонію (93 мг, 1,5 ммоль). Отриману суміш помістили в мікрохвильову піч на 60 хв при 80 °C. Потім суміш відфільтровували через шар целіту і промили 20 % MeOH у ДХМ. Фільтрат концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0 % → 10 % MeOH/ДХМ) з одержанням N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N1-метил-n4-(4-(1-метил-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)бензол-1,2,4-триаміну (S1) у вигляді червоного в'язкого масла.

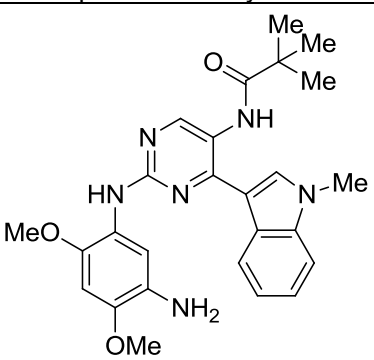
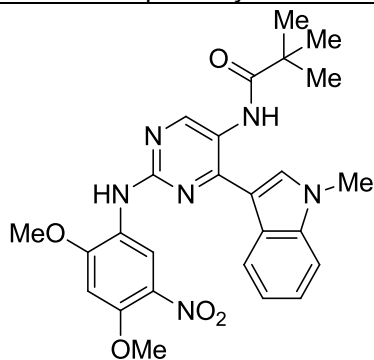
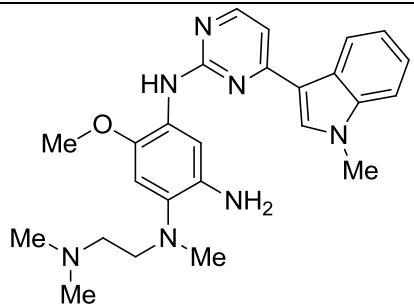
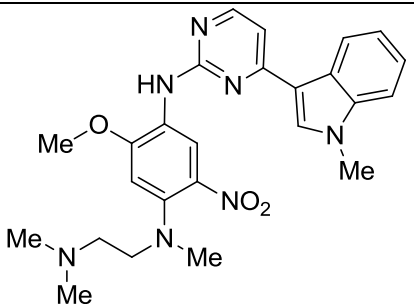
[519] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 24, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки S1.

Таблиця 24

Проміжна сполука S	Нітросполука
 <p>S2</p>	 <p>M13</p>
 <p>S3</p>	 <p>M15</p>
 <p>S4</p>	 <p>M17</p>
 <p>S5</p>	 <p>Q12</p>
 <p>S6</p>	 <p>Q14</p>

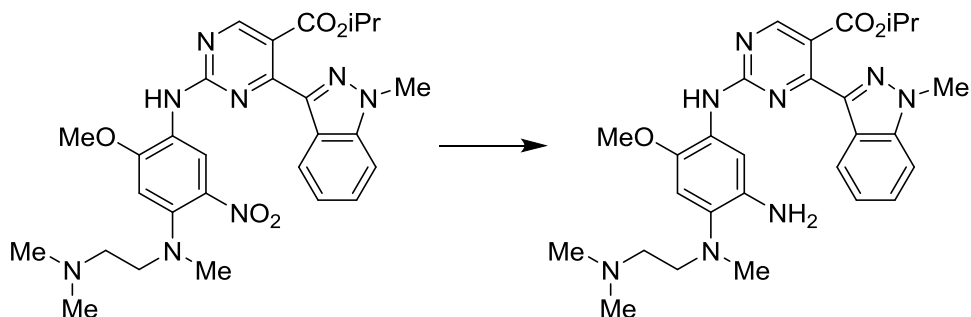
Проміжна сполука S	Нітросполука
 <p>S7</p>	 <p>Q15</p>
 <p>S8</p>	 <p>M25</p>
 <p>S9</p>	 <p>M26</p>
 <p>S10</p>	 <p>M27</p>

Таблиця 24

Проміжна сполука S	Нітросполука
 <p>S11</p>	 <p>L4</p>
 <p>S12</p>	 <p>M14</p>

Проміжна сполука T1
Ізопропіл-2-((5-аміно-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат

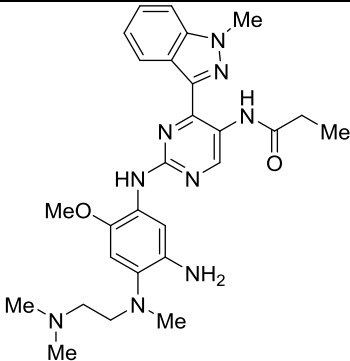
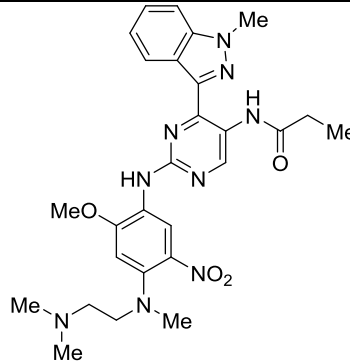
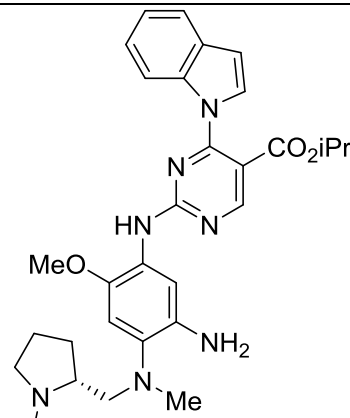
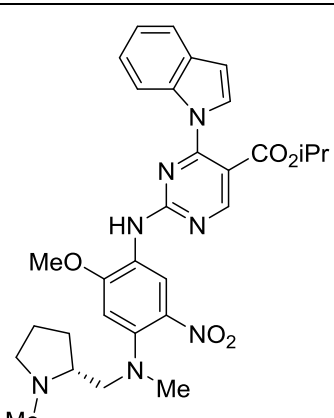
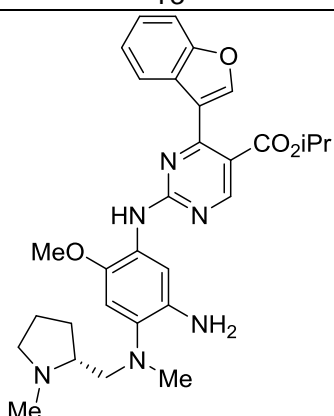
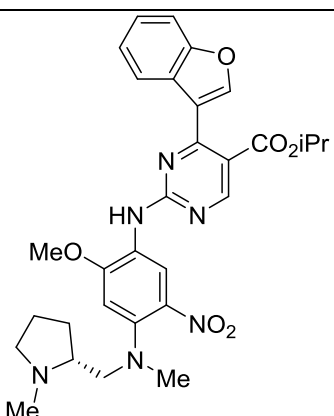
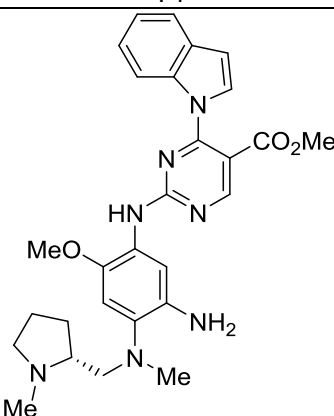
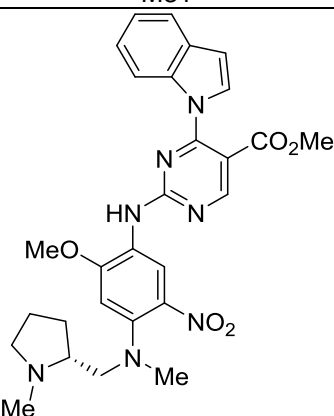
5

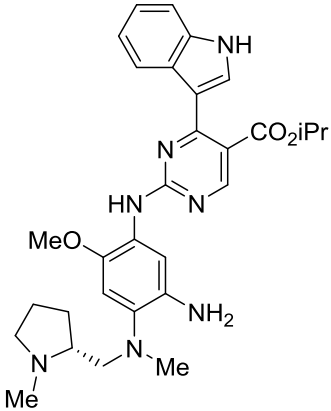
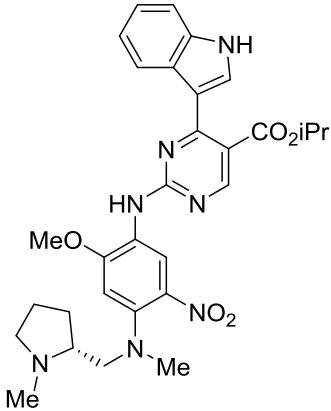
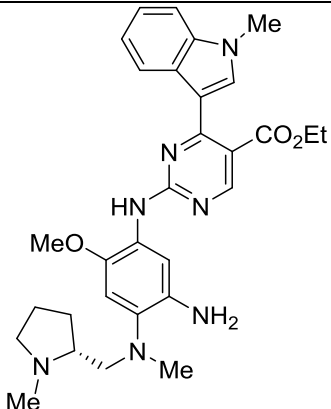
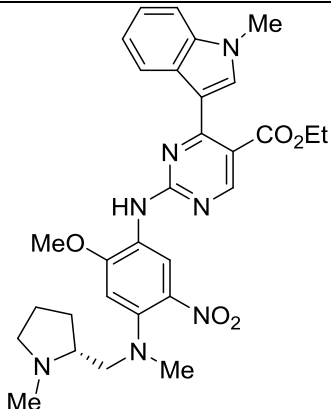
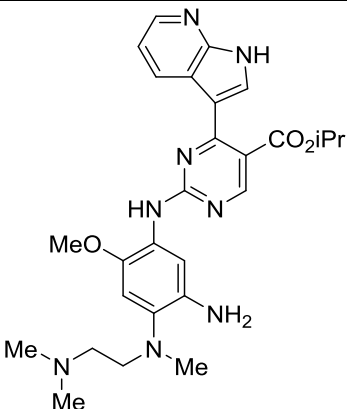
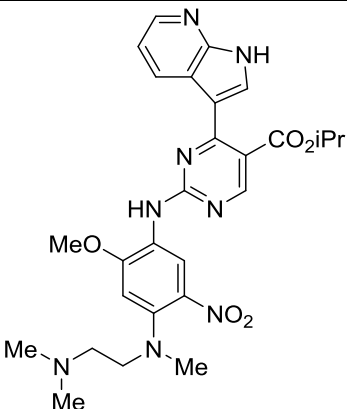


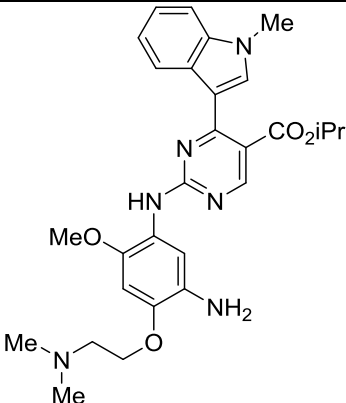
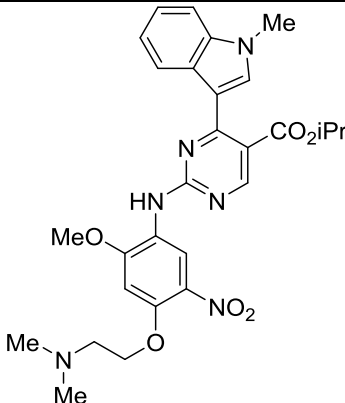
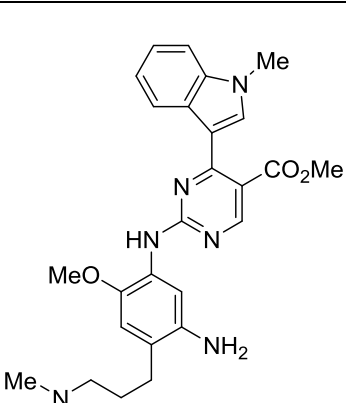
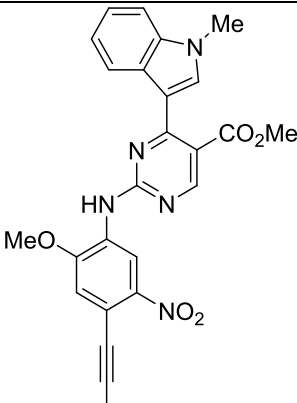
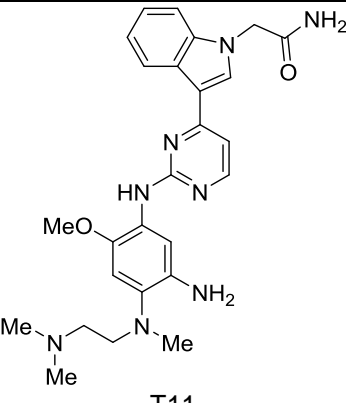
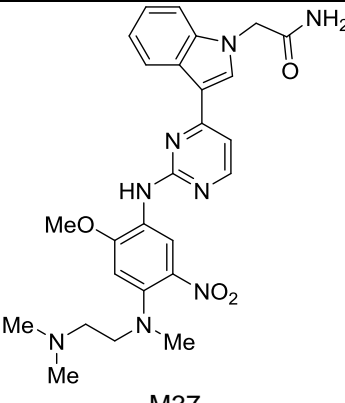
[520] До розчину ізопропіл-2-((4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метокси-5-нітрофеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату (M28) (70 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,2 мл) додали Pd/C (10 % мас., 13 мг, 0,01 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімн. темп. в атмосфері водню протягом 1 год. Послідовно суміш розбавили ДХМ (5 мл) і потім відфільтровували через шар целіту, промиваючи додатковим ДХМ (30 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням ізопропіл-2-((5-аміно-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату у вигляді жовтого залишку.

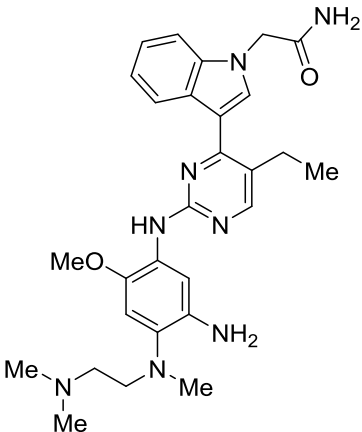
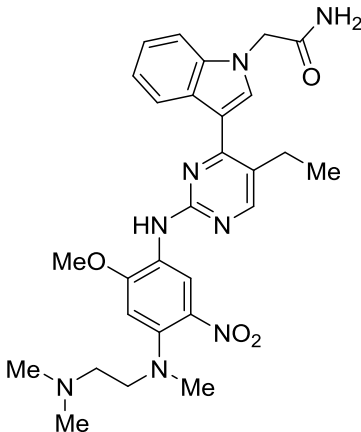
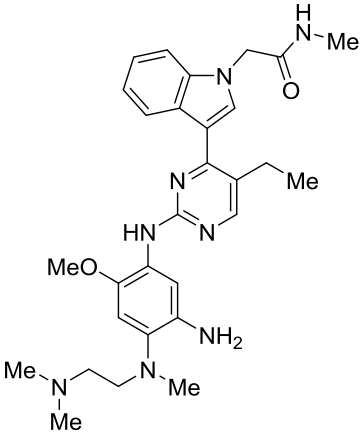
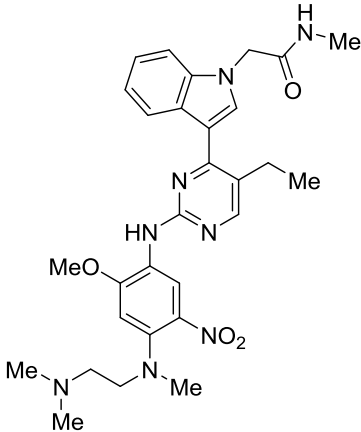
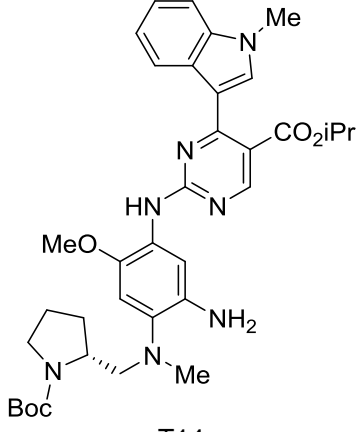
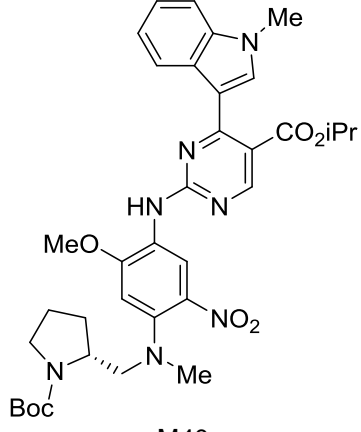
[521] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 25, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу проміжної сполуки R1.

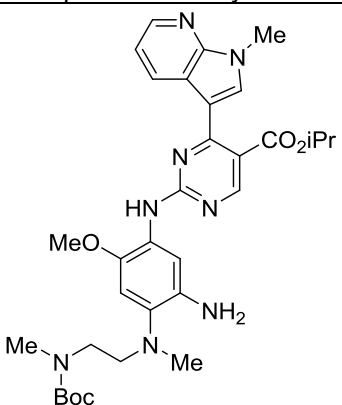
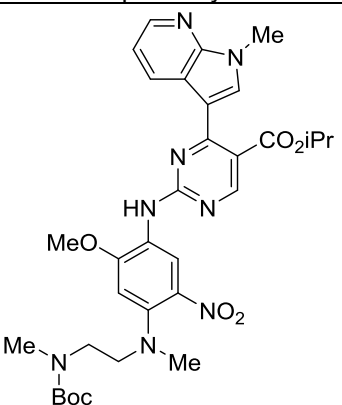
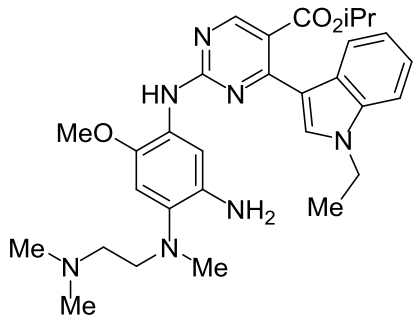
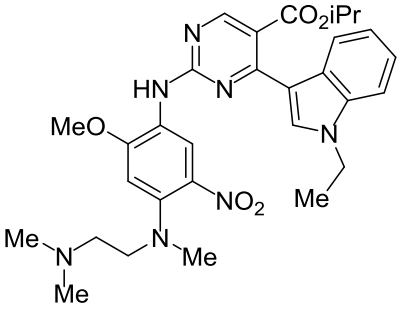
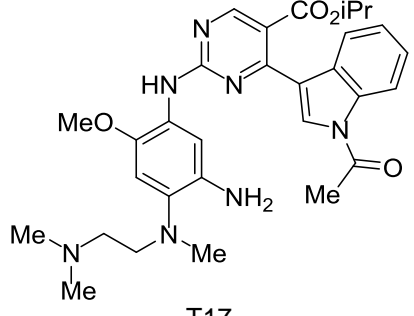
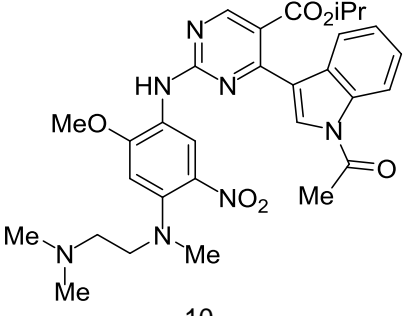
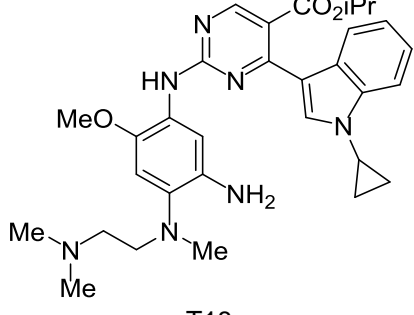
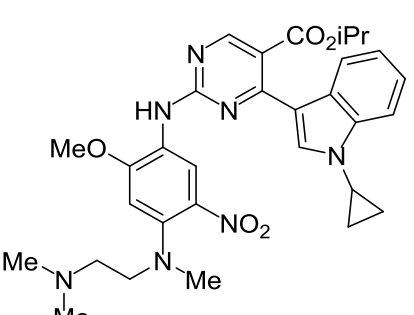
Таблиця 25

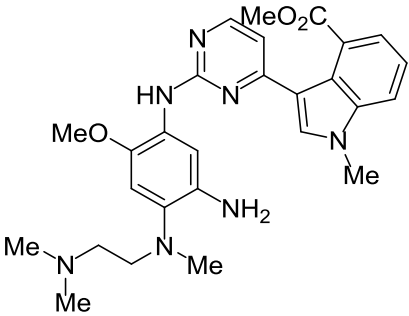
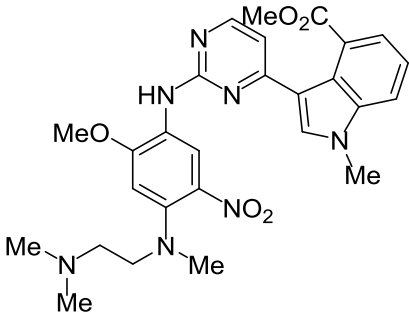
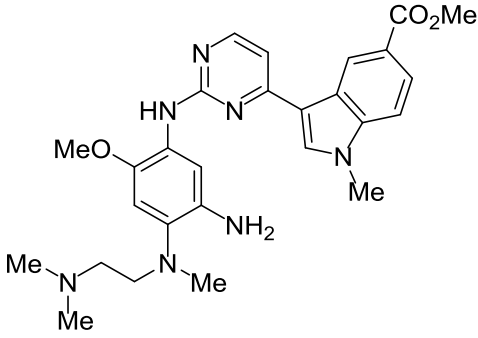
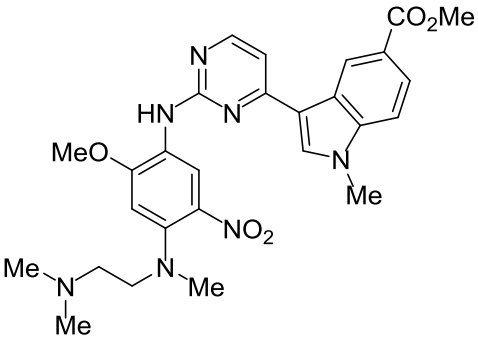
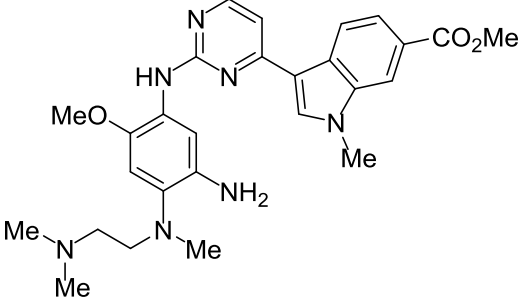
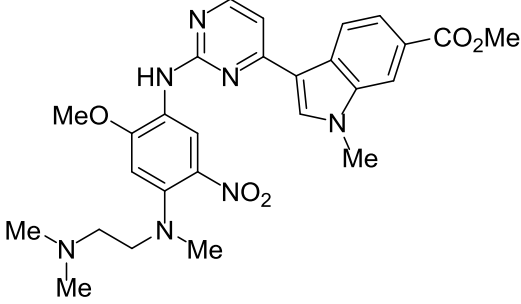
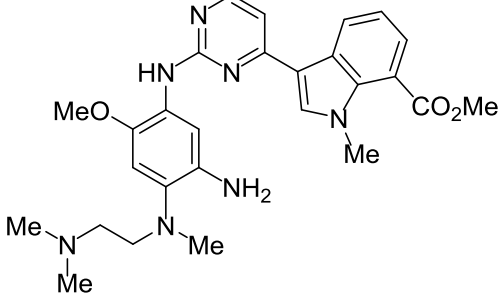
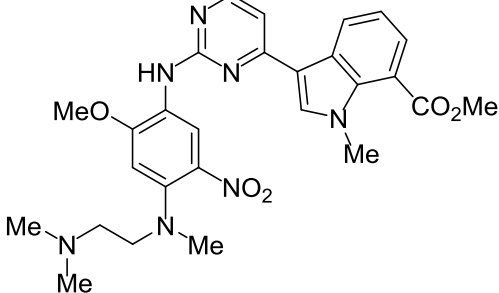
Проміжна сполука Т	Нітросполука
 <p>T2</p>	 <p>M29</p>
 <p>T3</p>	 <p>M30</p>
 <p>T4</p>	 <p>M31</p>
 <p>T5</p>	 <p>M32</p>

Проміжна сполука T	Нітросполука
T5	M32
 <p>T6</p>	 <p>M33</p>
 <p>T7</p>	 <p>M34</p>
 <p>T8</p>	 <p>M35</p>

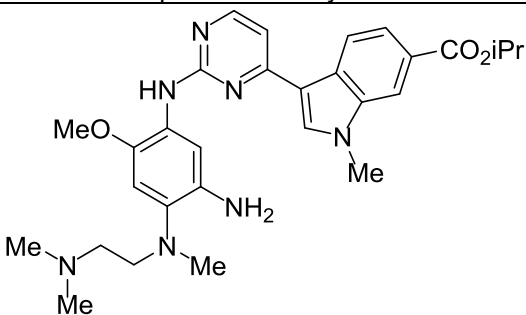
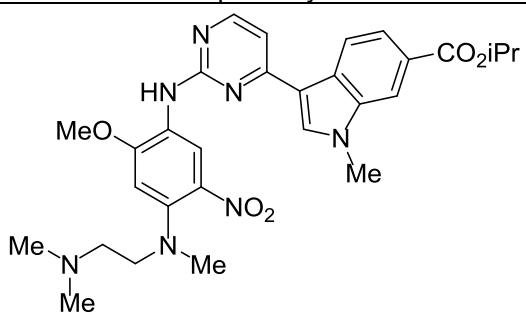
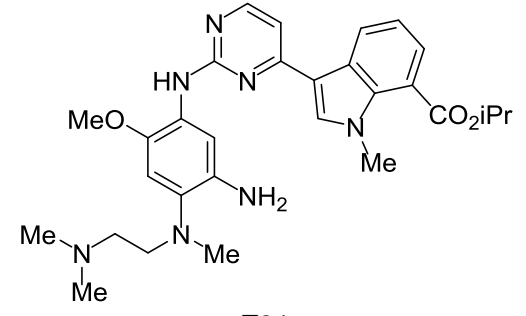
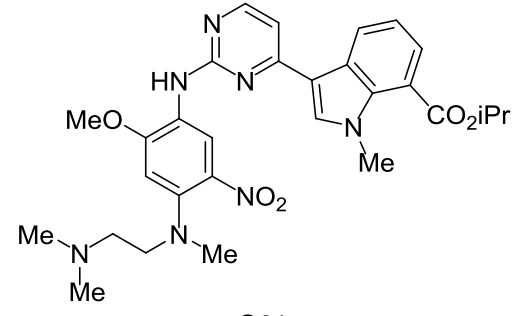
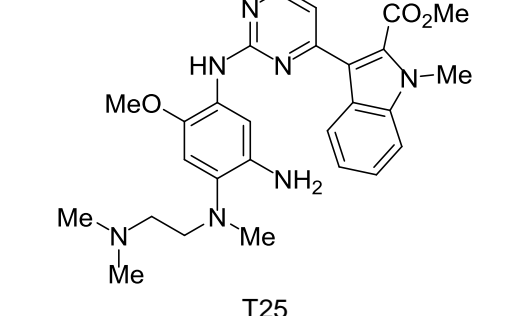
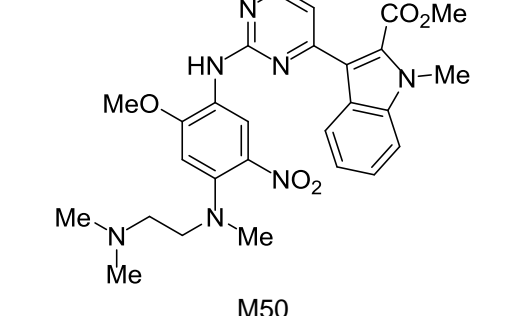
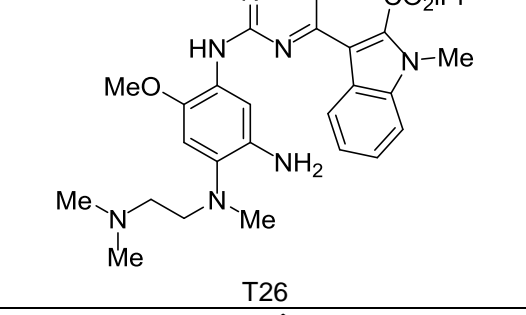
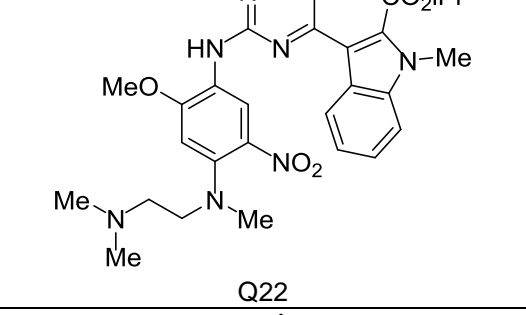
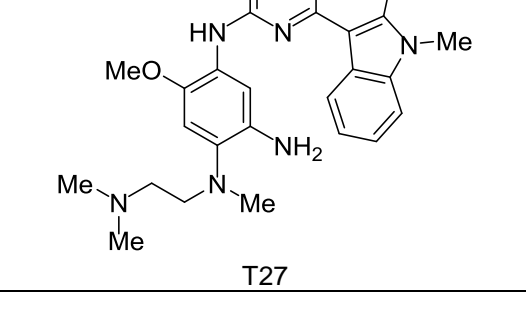
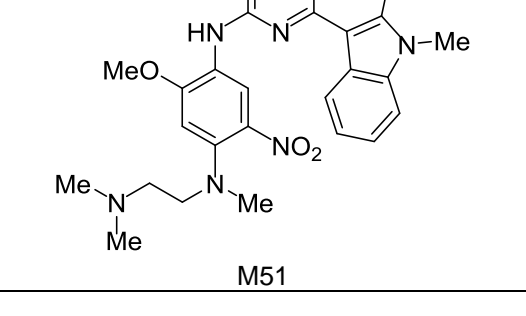
Проміжна сполука Т	Нітросполука
 <p style="text-align: center;">T9</p>	 <p style="text-align: center;">M36</p>
 <p style="text-align: center;">T10</p>	 <p style="text-align: center;">O3</p>
 <p style="text-align: center;">T11</p>	 <p style="text-align: center;">M37</p>

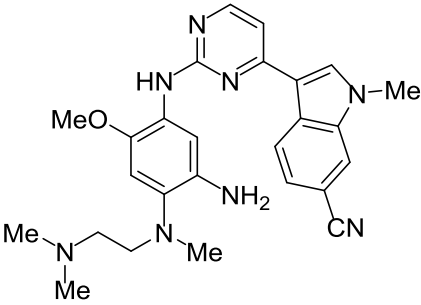
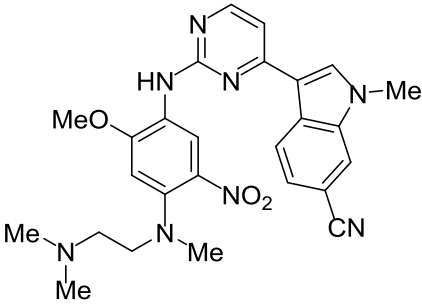
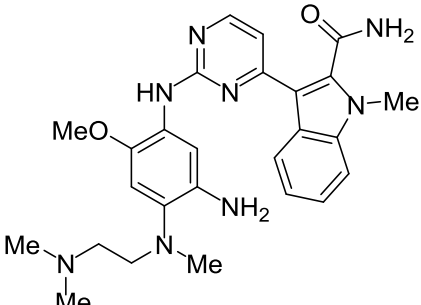
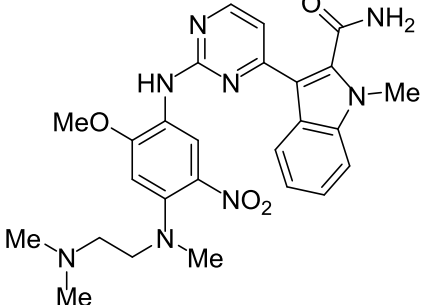
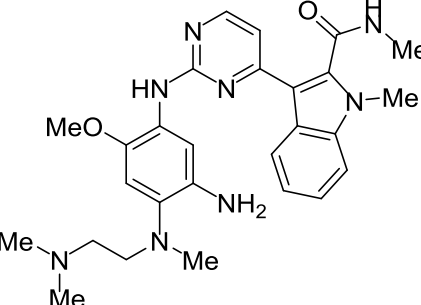
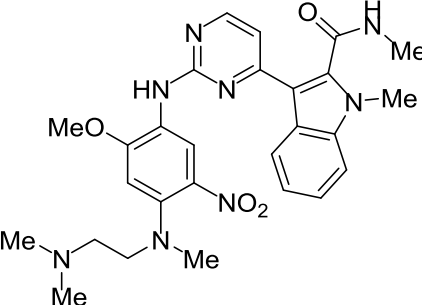
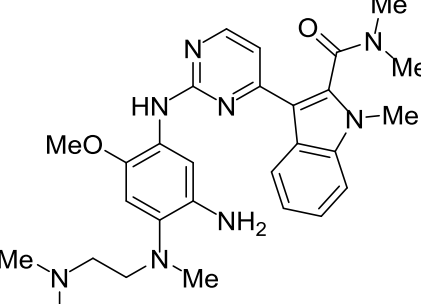
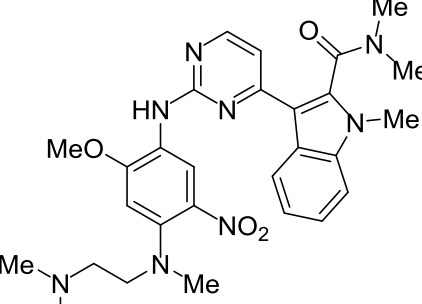
Проміжна сполука T	Нітросполука
 <p>T12</p>	 <p>M38</p>
 <p>T13</p>	 <p>M39</p>
 <p>T14</p>	 <p>M40</p>

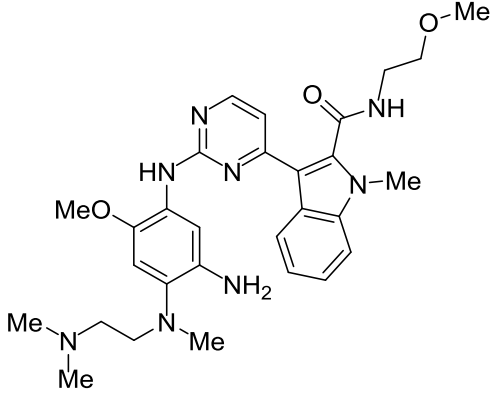
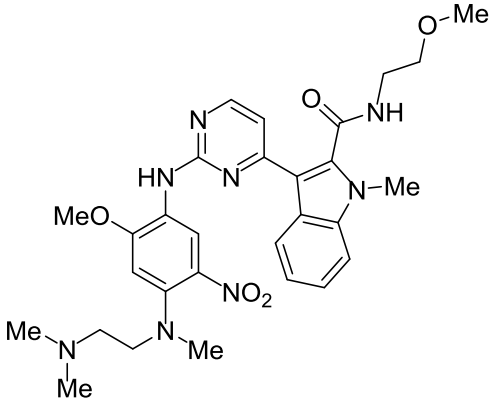
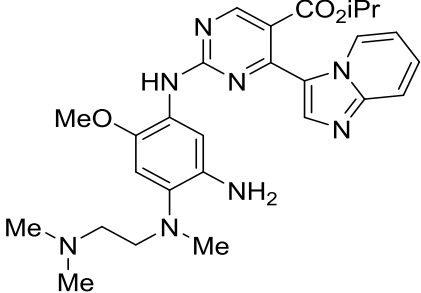
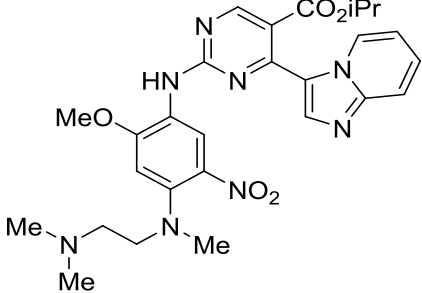
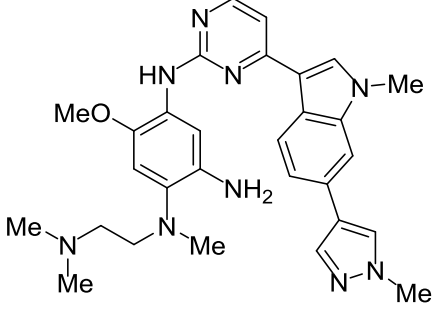
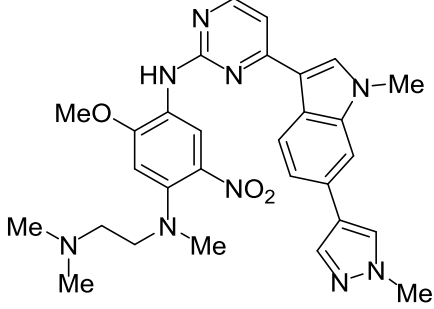
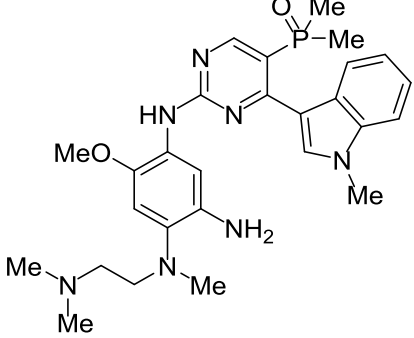
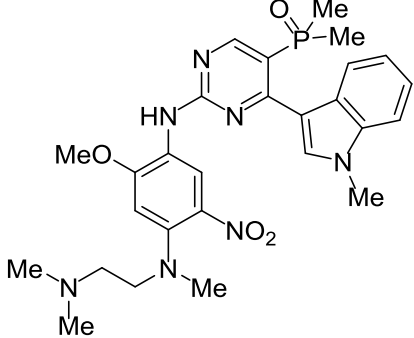
Проміжна сполука T	Нітросполука
 <p>T15</p>	 <p>M41</p>
 <p>T16</p>	 <p>M43</p>
 <p>T17</p>	 <p>10</p>
 <p>T18</p>	 <p>Q19</p>

Проміжна сполука Т	Нітросполука
 <p>T19</p>	 <p>M46</p>
 <p>T20</p>	 <p>M47</p>
 <p>T21</p>	 <p>M48</p>
 <p>T22</p>	 <p>M49</p>

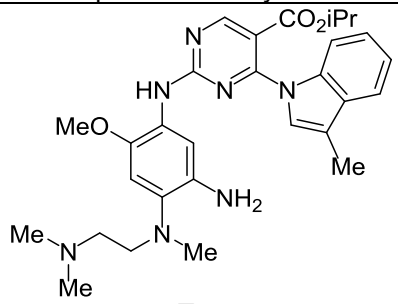
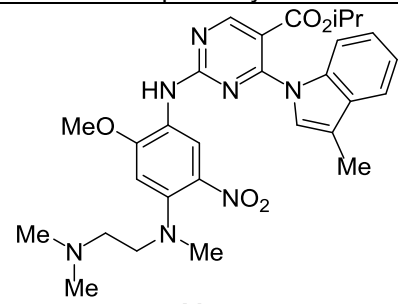
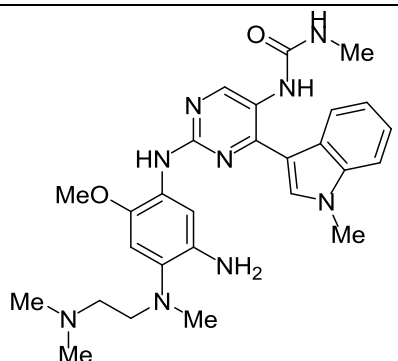
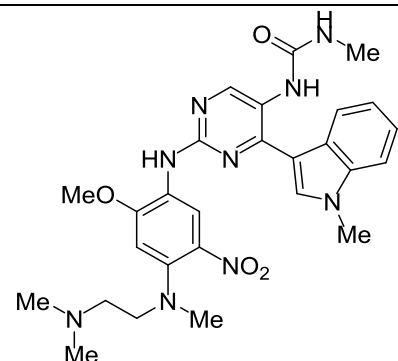
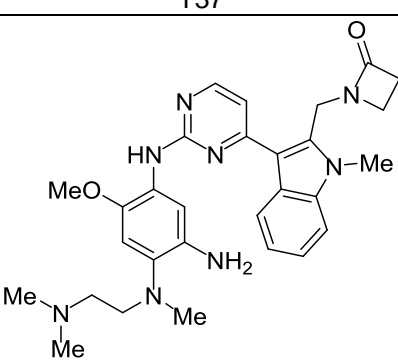
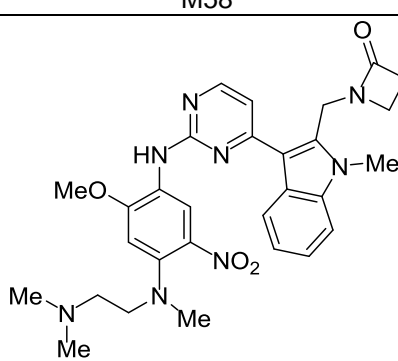
Таблиця 25

Проміжна сполука Т	Нітросполука
 <p>T23</p>	 <p>Q20</p>
 <p>T24</p>	 <p>Q21</p>
 <p>T25</p>	 <p>M50</p>
 <p>T26</p>	 <p>Q22</p>
 <p>T27</p>	 <p>M51</p>

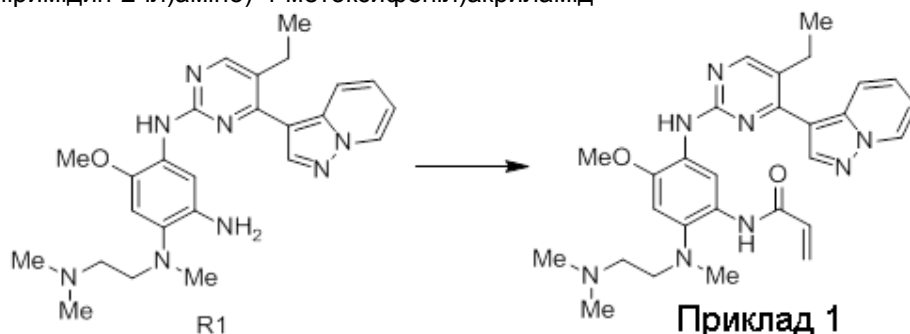
Проміжна сполука T	Нітросполука
 <p>T28</p>	 <p>M52</p>
 <p>T29</p>	 <p>L9</p>
 <p>T30</p>	 <p>L10</p>
 <p>T31</p>	 <p>L11</p>

Проміжна сполука T	Нітросполука
 <p>T32</p>	 <p>L12</p>
 <p>T33</p>	 <p>M53</p>
 <p>T34</p>	 <p>M54</p>
 <p>T35</p>	 <p>M55</p>

Таблиця 25

Проміжна сполука Т	Нітросполука
 <p>T36</p>	 <p>M56</p>
 <p>T37</p>	 <p>M58</p>
 <p>T38</p>	 <p>Q26</p>

Приклад 1
N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід



5

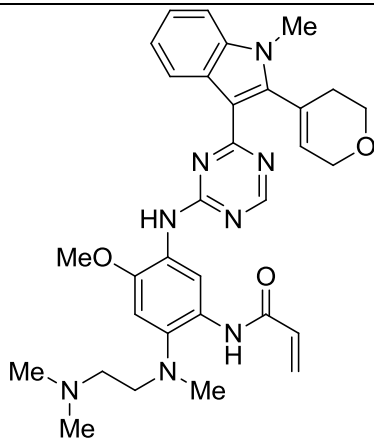
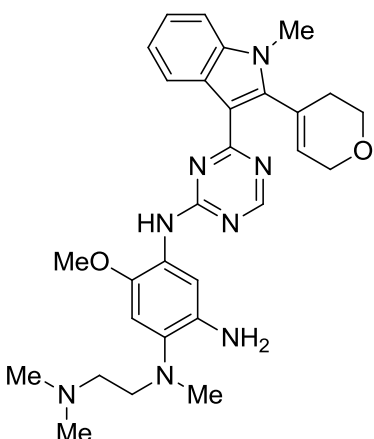
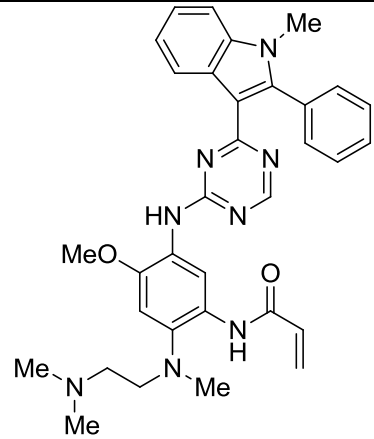
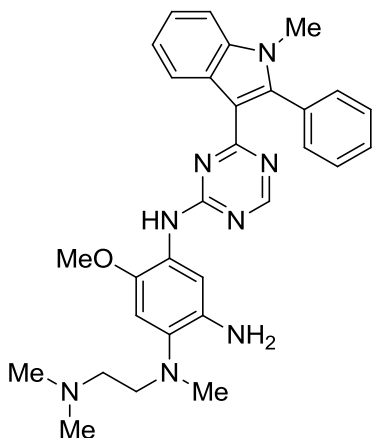
[522] Розчин N1-(2-(диметиламіно)етил)-N4-(5-етил-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)-5-метокси-N¹-метилбензол-1,2,4-триаміну (R1) (64 мг, 0,14 ммоль) у ДХМ (1,4 мл) обробили EDCI (54 мг, 0,28 ммоль), основою Хуніга (73 мкл 0,42 ммоль) і акриловою кислотою (19 мкл 0,28 ммоль). Суміш концентрували у вакуумі і продукт очистили за допомогою

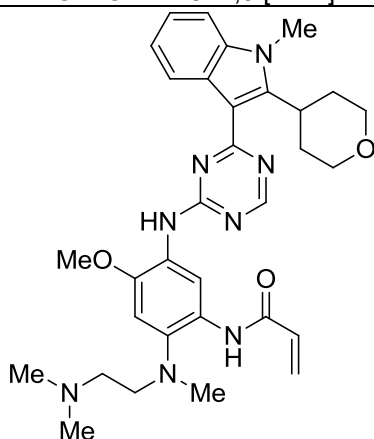
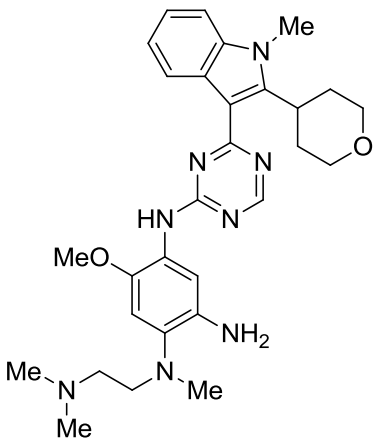
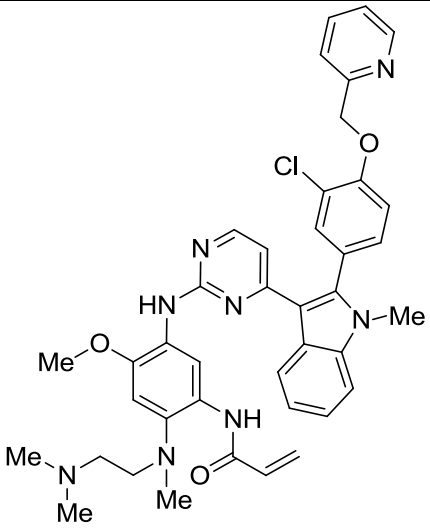
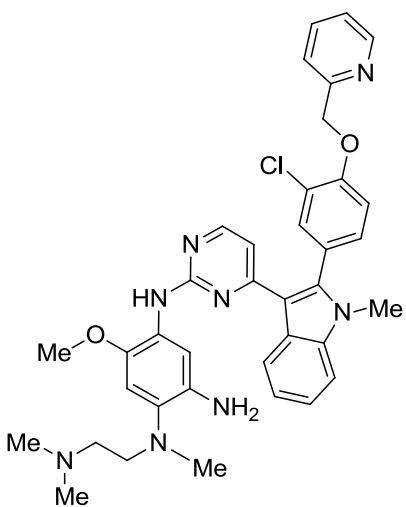
10

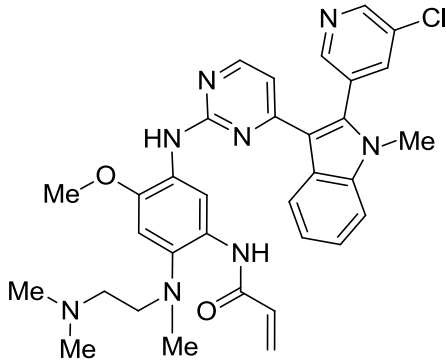
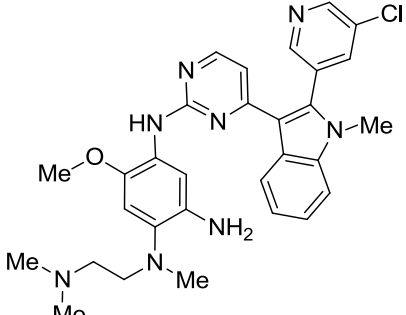
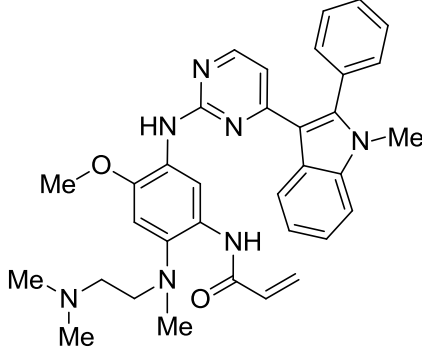
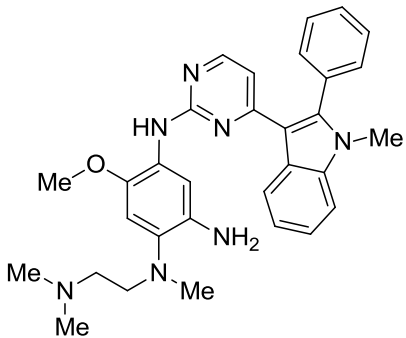
препаративної ТШХ (5 % MeOH/ДХМ) з одержанням N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-етил-4-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід (Приклад 1) у вигляді жовтогарячої твердої речовини. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 10,01 (уш. с., 1H), 9,48 (с, 1H), 8,50 (дт, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 8,40 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,24-6,41 (м, 2H), 5,66 (дд, J = 9,9, 1,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,85-2,91 (м, 2H), 2,81 (до, J = 7,4 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,27-2,31 (м, 3H), 2,25 (с, 6H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H). ЕС-МС m/z: 515,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

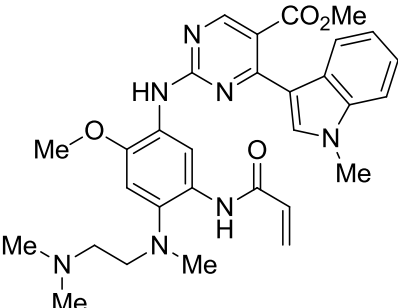
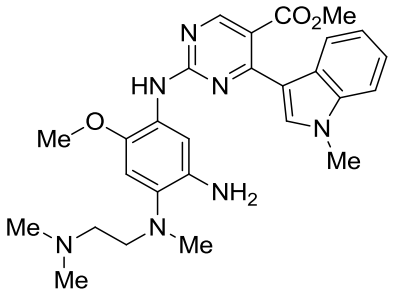
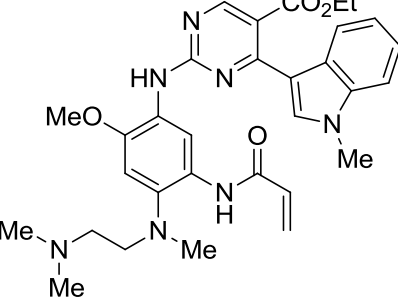
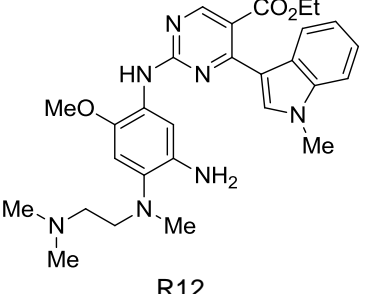
Наступні приклади сполук, проілюстровані в Таблиці 26, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу Прикладу 1.

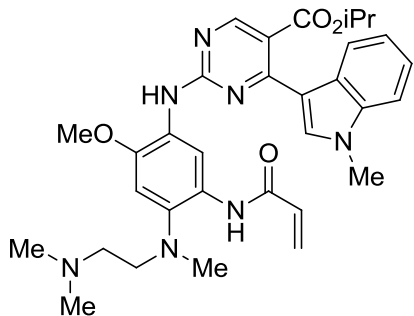
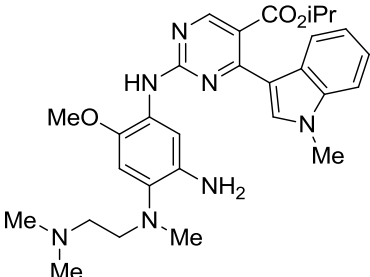
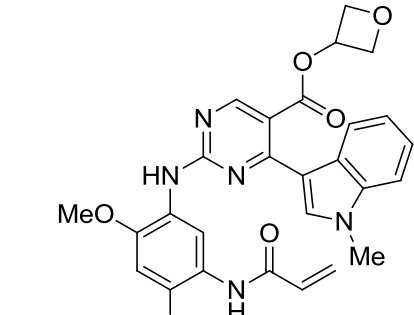
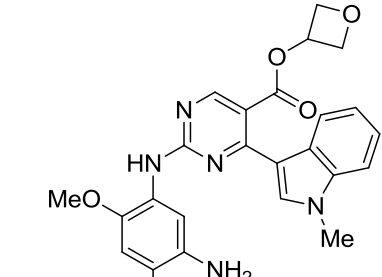
Таблиця 26

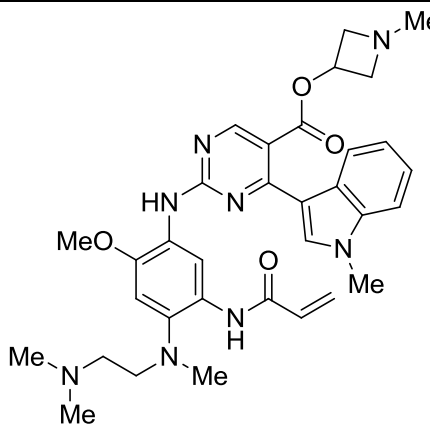
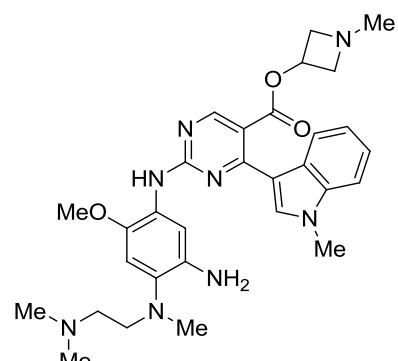
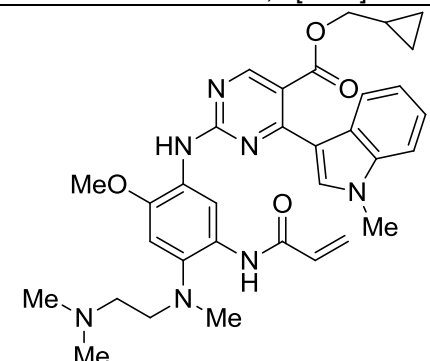
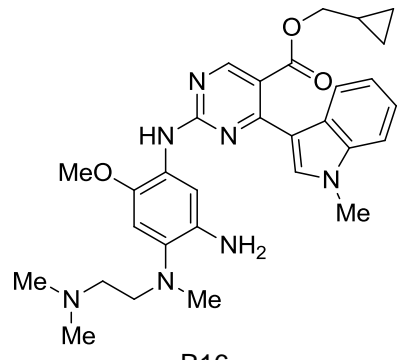
Приклад	Сполука	Аміносполука
2	 <p>N-(5-((4-(2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,09 (уш. с., 1H), 9,46 (уш. с., 1H), 8,74-8,80 (м, 1H), 8,66 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (уш. с., 1H), 7,20-7,37 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,41 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 6,24-6,35 (м, 1H), 5,81 (уш. с., 1H), 5,62-5,70 (м, 1H), 4,40 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 4,02 (уш. с., 2H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,82-2,95 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,47 (уш. с., 2H), 2,24-2,34 (м, 8H) ЕС-МС m/z: 583,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R2</p>
3	 <p>N-(2-((4-(1-метил-2-феніл-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-((5-етил-4-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,04 (уш. с., 1H), 9,34 (уш. с., 1H), 8,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,59 (уш. с., 1H),</p>	 <p>R5</p>

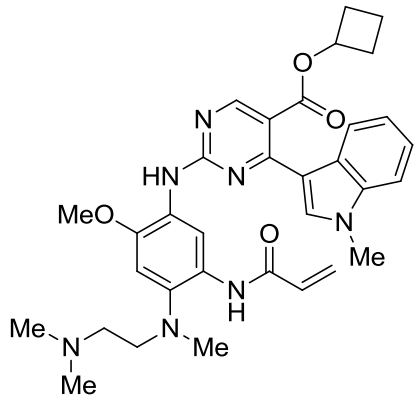
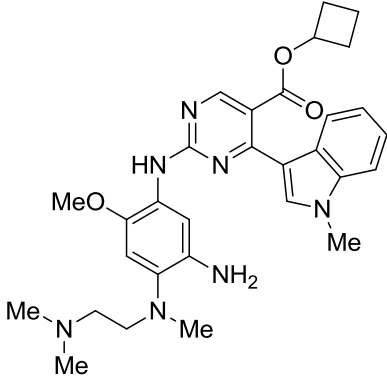
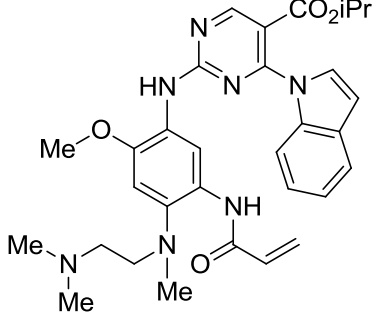
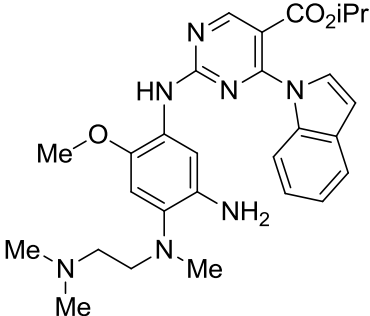
Приклад	Сполука	Аміносполука
	7,37-7,48 (м, 6H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,35-6,44 (м, 1H), 6,23-6,34 (м, 1H), 5,64-5,73 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,86 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,30 (шир. м, 2H), 2,26 (с, 6H) EC-MC m/z: 577,3 [M+H] ⁺	
4	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індол-3-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ¹H: (ТФК сіль) (CDCl₃) δ 11,14 (уш. с., 1H), 9,04 (с, 1H), 8,86 (уш. с., 1H), 8,59 (уш. с., 1H), 8,39 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 3H), 7,17 (уш. с., 1H), 6,85 (дд, J = 16,8, 10,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,35 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 5,70 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 4,91 (уш. с., 1H), 3,97 (шир.м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,30-3,34 (м, 2H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,22 (уш. с., 32), 2,85 (с, 6H), 2,68 (с, 3H), 2,23 (уш. с., 2H), 1,67 (д, J = 11,2 Гц, 2H) EC-MC m/z: 585,3 [M+H]⁺</p>	 <p>S1</p>
5	 <p>N-(5-((4-(2-(3-хлор-4-(піридин-2-іл)метокси)феніл)-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p>	 <p>R3</p>

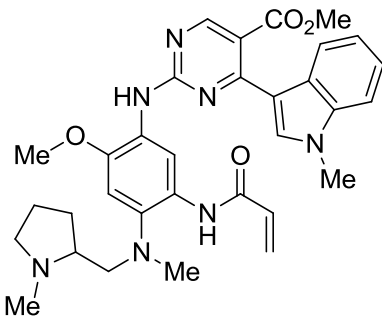
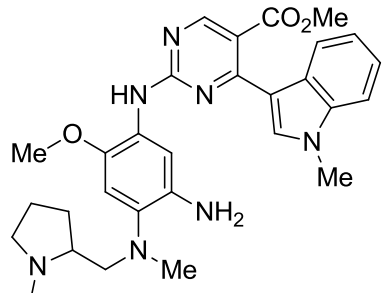
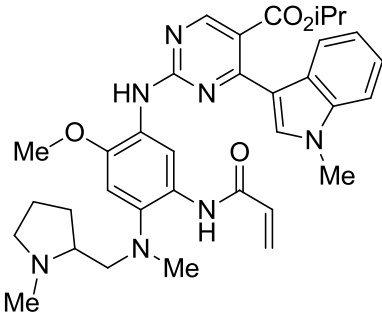
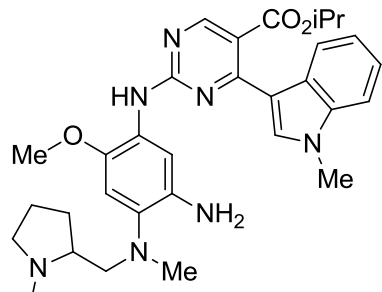
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4): δ 8,50-8,64 (м, 2H), 8,31 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,95 (тд, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 2H), 7,41-7,46 (м, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,29 (ддд, $J=8,3$, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, $J=7,6$, 0,9 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,38-6,52 (м, 3H), 5,81-5,90 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,48 (уш. с., 2H), 3,26 (уш. с., 2H), 2,85 (уш. с., 6H), 2,71 (с, 3H) EC-MC m/z: 717,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	
6	 <p>N-((4-(2-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід ЯМР ^1H: (CDCl_3): δ 9,99-10,04 (м, 1H), 10,01 (уш. с., 1H), 9,45-9,48 (м, 1H), 9,45-9,48 (м, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,65 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,50 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,26-6,45 (м, 2H), 5,67 (дд, $J=9,9$, 1,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,68 (з, 3H), 2,90 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 8H) EC-MC m/z: 611,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R4</p>
7	 <p>N-((2-((диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-феніл-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід ЯМР ^1H: (CDCl_3): δ: 9,93 (уш. с., 1H), 9,40 (с, 1H), 8,28-8,55 (м, 1H), 7,88-8,15 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 4H), 7,16-7,35 (м, 5H), 6,70 (с, 1H), 6,16-6,34 (м, 2H), 6,07 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,56 (дд, $J=9,7$, 2,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,80 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,15-2,27 (м,</p>	 <p>R6</p>

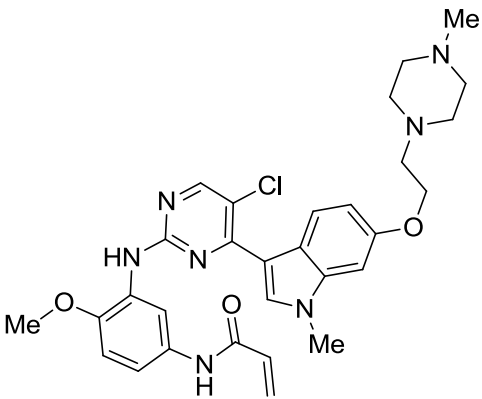
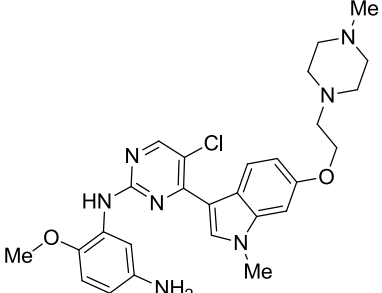
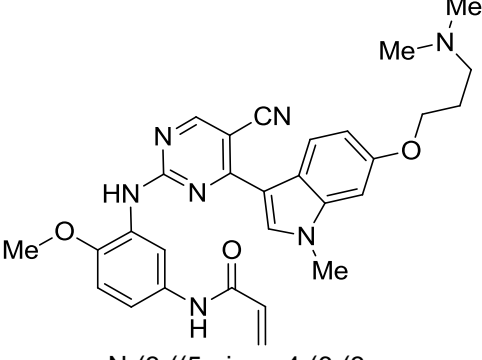
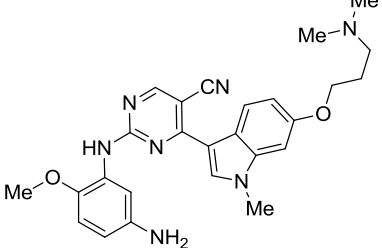
Приклад	Сполука	Аміносполука
	9H) EC-MC m/z: 576,3 [M+H] ⁺	
8	 <p>метил-2-((5-акриламід-4-((2- (диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2- метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3- іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 10,19 (уш. с., 1 H), 9,79 (с, 1 H), 8,92 (с, 1 H), 8,82 (уш. с., 1 H), 7,94 (с, 1 H), 7,53 (д, J=12,42 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=7,71 Гц, 1 H), 7,19 - 7,31 (м, 2 H), 6,81 (с, 1 H), 6,44 - 6,53 (м, 1 H), 6,38 (д, J=8,78 Гц, 1 H), 5,71 - 5,77 (м, 1 H), 3,98 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,65 (с, 3 H), 2,90 (уш. с., 2 H), 2,69 - 2,76 (м, 3 H), 2,28 (уш. с., 8 H)</p> <p>EC-MC m/z: 559,3 [M+H]⁺</p>	 <p>R11</p>
9	 <p>етил-2-((5-акриламід-4-((2- (диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2- метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3- іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 10,16 (уш. с., 1 H), 9,80 (с, 1 H), 8,93 (с, 1 H), 8,77 (уш. с., 1 H), 7,93 (с, 1 H), 7,54 (уш. с., 1 H), 7,16 - 7,37 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,44 - 6,54 (м, 1 H), 6,40 (уш. с., 1 H), 5,74 (д, J=11,92 Гц, 1 H), 4,07 - 4,19 (м, 2 H), 3,97 (с, 3 H), 3,88 - 3,92 (с, 3 H), 2,92 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,30-2,56 (м, 8 H), 0,84 - 1,08 (м, 3 H)</p> <p>EC-MC m/z: 573,3 [M+H]⁺</p>	 <p>R12</p>

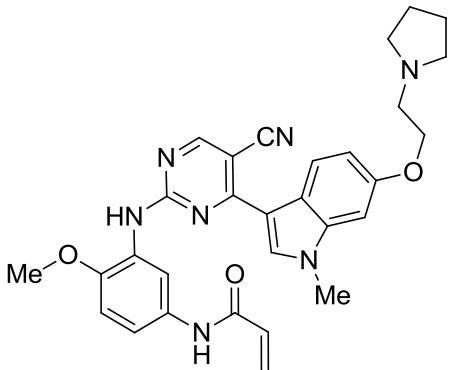
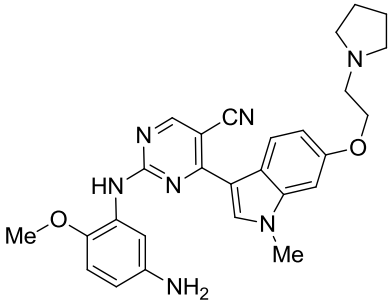
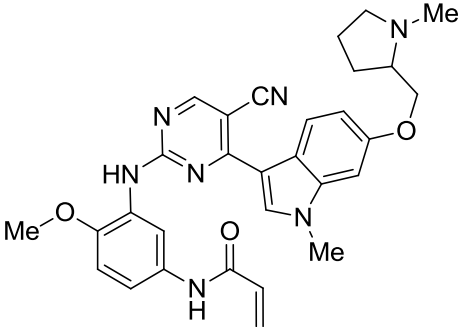
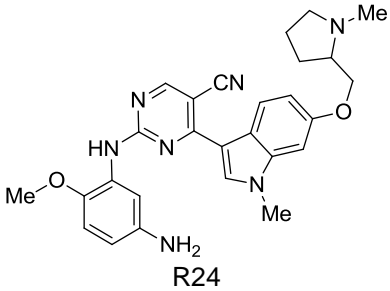
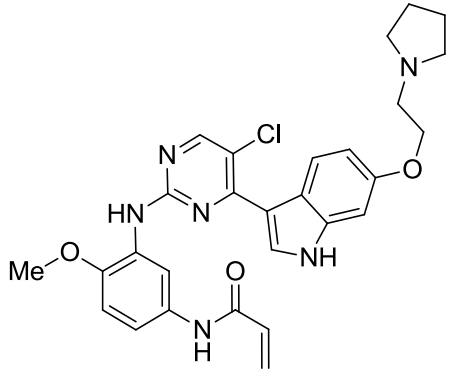
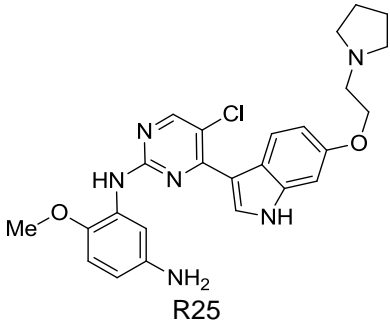
Приклад	Сполука	Аміносполука
10	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 10,15 (с, 1 H), 9,80 (с, 1 H), 8,91 (с, 1 H), 8,70 (уш. с., 1 H), 7,91 (с, 1 H), 7,48 - 7,71 (м, 1 H), 7,15 - 7,37 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,49 (дд, $J=17,07$, 1,88 Гц, 1 H), 6,36 (дд, $J=16,94$, 10,04 Гц, 1 H), 5,73 (дд, $J=10,04$, 1,88 Гц, 1 H), 5,02 (дт, $J=12,45$, 6,26 Гц, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 2,86 - 2,93 (м, 2 H), 2,76 (с, 3 H), 2,26 - 2,31 (м, 8 H), 1,05 (д, $J=6,15$ Гц, 6 H)</p> <p>EC-MC m/z: 586,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R13</p>
11	 <p>оксетан-3-іл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,11 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 8,87 (уш. с., 1 H), 8,78 (уш. с., 1 H), 7,89 (с, 1 H), 7,36 (уш. с., 1 H), 7,19 - 7,20 (м, 1 H), 7,14 (т, $J=7,16$ Гц, 1 H), 7,02 - 7,09 (м, 1 H), 6,73 (с, 1 H), 6,41 (дд, $J=16,64$ Гц, 1 H), 6,28 (дд, $J=16,94$, 10,04 Гц, 1 H), 5,65 (дд, $J=10,04$, 1,88 Гц, 1 H), 5,44 - 5,52 (м, 1 H), 4,56 (т, $J=6,71$ Гц, 2 H), 4,21 (уш. с., 2 H), 3,79 - 3,90 (м, 6 H), 2,77 - 2,84 (м, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 2,10 - 2,29 (м, 9 H)</p> <p>EC-MC m/z: 600,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R14</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
12	 <p>1-метилазетидин-3-іл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,64 (уш. с., 1 H), 8,33 - 8,37 (м, 1 H), 7,99 - 8,09 (м, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,37 (д, $J=8,28$ Гц, 1 H), 7,15 (т, $J=7,19$ Гц, 1 H), 7,01 - 7,09 (м, 1 H), 6,87 (с, 1 H), 6,29 - 6,41 (м, 2 H), 5,71 - 5,78 (м, 1 H), 3,88 - 3,92 (м, 3 H), 3,76 - 3,80 (м, 3 H), 3,35 - 3,55 (м, 1 H), 3,24 - 3,33 (м, 2 H), 2,98 - 3,11 (м, 2 H), 2,95 (уш. с., 2 H), 2,56 - 2,66 (м, 6 H), 2,41 (уш. с., 2 H), 2,30 (с, 3 H), 1,46 - 1,68 (м, 2 H)</p> <p>EC-MC m/z: 613,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R15</p>
13	 <p>циклопропілметил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl$_3$) δ 10,12 (уш. с., 1 H), 9,80 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,76 (уш. с., 1 H), 7,89 - 7,99 (м, 1 H), 7,56 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,14 - 7,38 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,37 - 6,57 (м, 2 H), 5,71 - 5,77 (м, 1 H), 3,86 - 4,00 (м, 7 H), 2,93 (уш. с., 2 H), 2,70 - 2,75 (м, 3 H), 2,32 (уш. с., 8 H), 0,37 (д, $J=7,40$ Гц, 2 H)</p> <p>EC-MC m/z: 598,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R16</p>

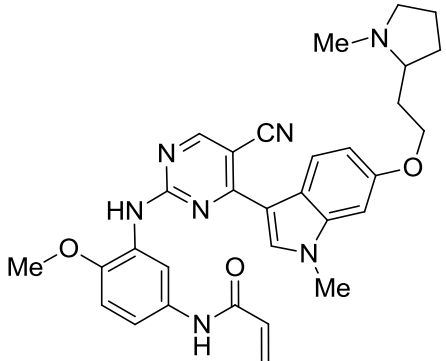
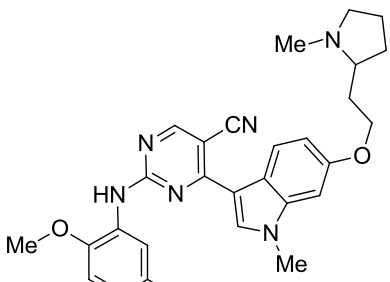
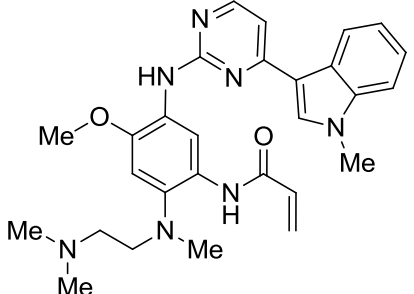
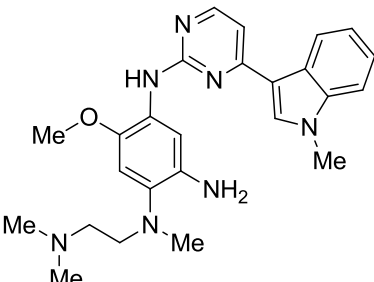
Приклад	Сполука	Аміносполука
14	 <p>циклобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,80 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,76 (уш. с., 1 H), 7,89 - 7,99 (м, 1 H), 7,56 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,14 - 7,38 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,37 - 6,57 (м, 1 H), 5,71 - 5,77 (м, 1 H), 4,95 - 5,05 (м, 1H), 3,86 - 4,00 (м, 6 H), 2,93 (уш. с., 2 H), 2,20 - 2,75 (м, 11 H), 1,88 - 2,02 (м, 2 H), 1,78 (уш. с., 1 H), 1,24 - 1,35 (м, 1 H)</p> <p>EC-MC m/z: 598,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R17</p>
15	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 9,95 (уш. с., 1H), 9,48 (с, 1H), 8,97 (уш. с., 1H), 7,83 (с, 2H), 7,32-7,57 (м, 2H), 7,07 (до, $J=7,0$ Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,62 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,40 (уш. с., 2H), 5,53-5,74 (м, 1H), 4,75-4,91 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,85 (уш. с., 2H), 2,63 (с, 3H), 2,19-2,40 (м, 8H), 0,84 (уш. с., 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R18</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
16	 <p>метил-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,30 (уш. с., 1 H), 8,78 (с, 1 H), 8,31 (уш. с., 1 H), 7,68 (д, $J=7,40$ Гц, 1 H), 7,46 (д, $J=8,45$ Гц, 1 H), 7,23 (т, $J=7,22$ Гц, 1 H), 7,10 - 7,16 (м, 1 H), 7,01 (с, 1 H), 6,56 (дд, $J=17,00, 10,10$ Гц, 1 H), 6,41 (дд, $J=16,91$ Гц, 1,63 Гц, 1 H), 5,83 (дд, $J=10,10, 1,69$ Гц, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 3,05 - 3,24 (м, 2 H), 2,92-2,87 (м, 1 H), 2,76 (с, 3 H), 2,69-2,71 (м, 1 H), 2,50 (с, 3 H), 2,29 - 2,47 (м, 1 H), 1,96 - 2,20 (м, 1 H), 1,73 - 1,92 (м, 2 H), 1,53 - 1,71 (м, 1 H)</p> <p>EC-MC m/z: 584,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R19</p>
17	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,33 (уш. с., 1 H), 8,75 (с, 1 H), 8,29 (уш. с., 1 H), 7,67 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,47 (д, $J=8,16$ Гц, 1 H), 7,24 (т, $J=7,65$ Гц, 1 H), 7,10 - 7,16 (м, 1 H), 7,01 (с, 1 H), 6,51 - 6,60 (м, 1 H), 6,45 (дд, $J=16,94$ Гц, 1,76 Гц, 1 H), 5,84 (дд, $J=10,04, 1,63$ Гц, 3 H), 5,00-5,05 (м, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 3,13 - 3,15 (м, 2 H), 2,92 (м, 1 H), 2,76 (с, 3 H), 2,68 - 2,81 (м, 1 H), 2,51 (с, 3 H), 2,41 - 2,58 (м, 1 H), 1,98 - 2,20 (м, 1 H), 1,73 - 1,92 (м, 2 H), 1,50 - 1,72 (м, 1 H), 1,10 (с, 3 H), 1,08 (с, 3 H)</p> <p>EC-MC m/z: 612,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R20</p>

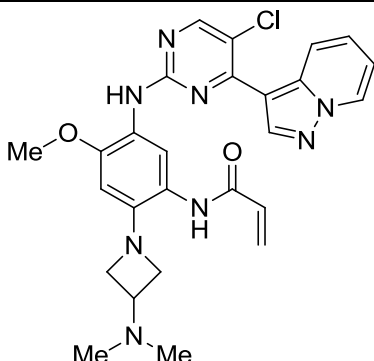
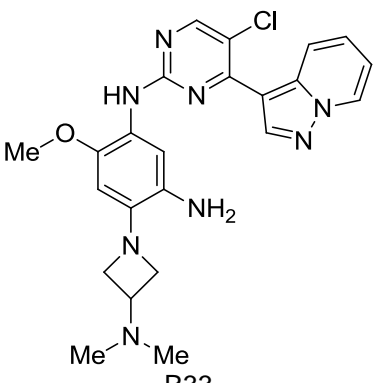
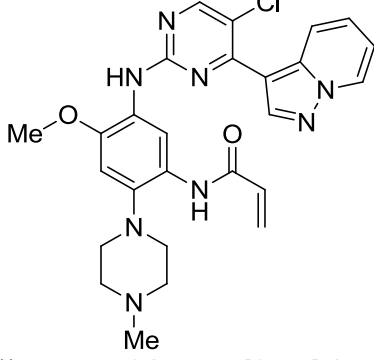
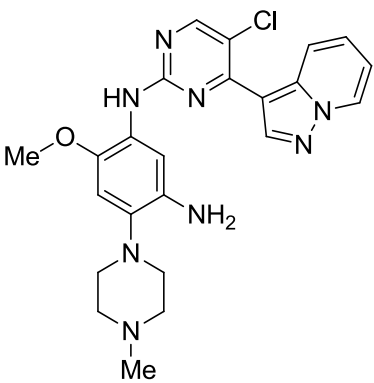
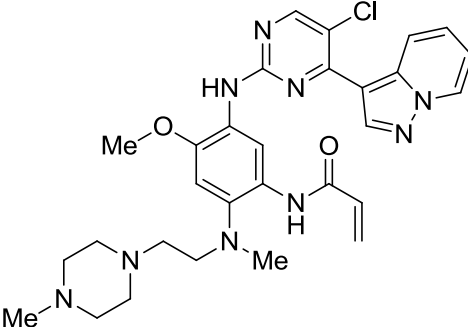
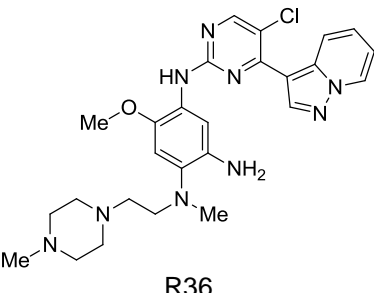
Приклад	Сполука	Аміносполука
18	 <p>N-(3-((5-хлор-4-(1-метил-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксибеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,90 (д, 3H), 6,34 (д, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,69 (д, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 2,90 (м, 9H), 2,48 (с, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R21</p>
19	 <p>N-(3-((5-ціано-4-(6-(3-(диметиламіно)пропокси)-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксибеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 10,10 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,2, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,41 (дд, J=10, 16,8, 1H), 6,22 (д, J=16,8, 1H), 5,72 (д, J=10, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 2,74 (м, 6H), 2,10 (с, 2H)</p> <p>EC-MC m/z: 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R22</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
20	 <p>N-(3-((5-ціано-4-(1-метил-6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 10,16 (с, 1H), 10,13 (br s, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,69 (br, 1H), 6,42 (дд, $J=10, 16,8$, 1H), 6,22 (дд, $J=2,0, 16,8$, 1H), 6,22 (дд, $J=2,0, 10,0$, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,12 (м, 2H), 1,96 (м, 4H)</p> <p>EC-MC m/z: 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R23</p>
21	 <p>N-(3-((5-ціано-4-(1-метил-6-((1-метилпіролідин-2-іл)метокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 10,08 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,71 (д, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,88 (с, 4H), 3,75 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,69 (м, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R24</p>
22	 <p>N-(3-((5-хлор-4-(6-(2-(піролідин-1-іл)етокси)-</p>	 <p>R25</p>

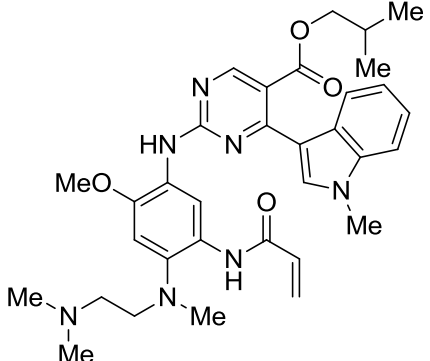
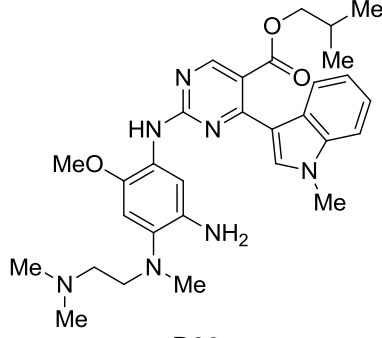
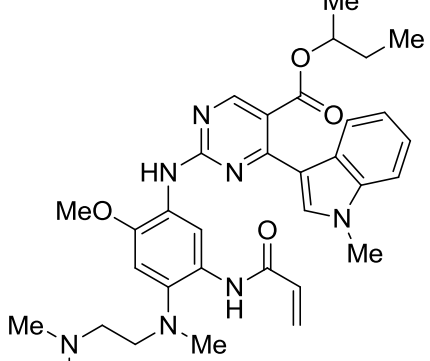
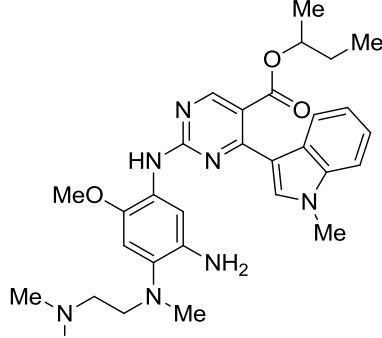
Таблиця 26

Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксибеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 11,65 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,43-8,37 (м, 2H), 8,17 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,69 (дд, 1H), 4,06 (т, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,52 (с, 4H), 1,71-1,67 (м, 4H)</p> <p>EC-MC m/z: 532,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	
23	 <p>N-(3-((5-ціано-4-(1-метил-6-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етокси)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксибеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 10,12 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,4$, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,42 (дд, $J=10, 16,8$, 1H), 6,22 (д, $J=16,8$, 1H), 5,72 (д, $J=10$, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,74 (м, 4H), 2,33 (м, 2H), 1,93 (м, 4H), 1,73 (м, 2H)</p> <p>EC-MC m/z: 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R26</p>
24	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,42 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,27 (д, $J=5,27$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,91$ Гц, 1H), 7,18 - 7,27 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 6,60 (дд, $J=16,94, 10,16$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=16,94$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J=10,35$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,04 (т, $J=5,74$ Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,43 (т, $J=5,65$ Гц, 2H), 2,29 (с, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S12</p>

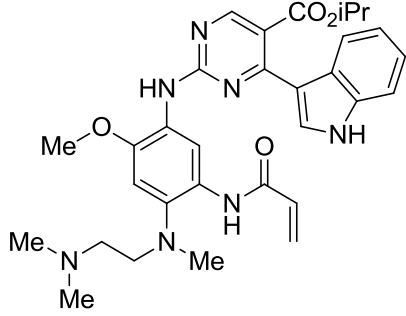
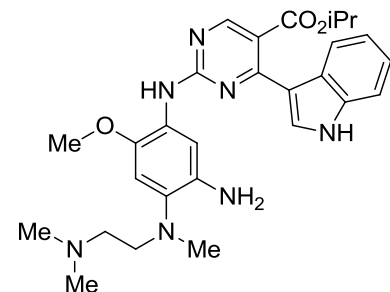
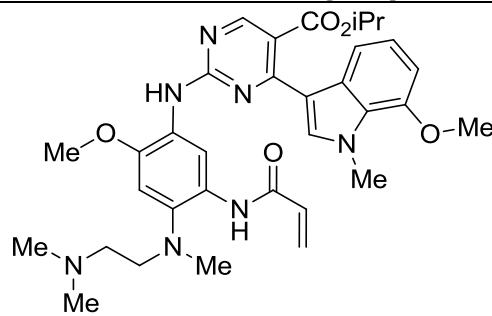
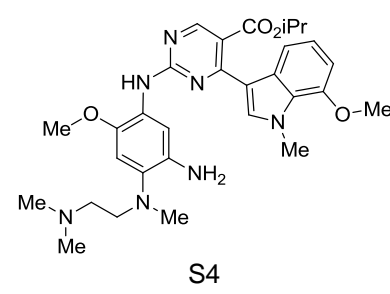
Таблиця 26

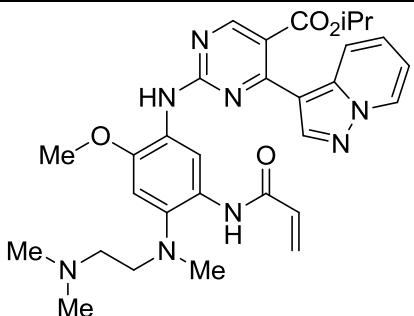
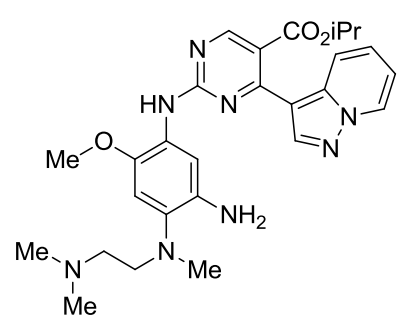
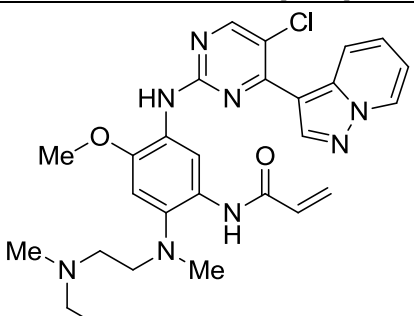
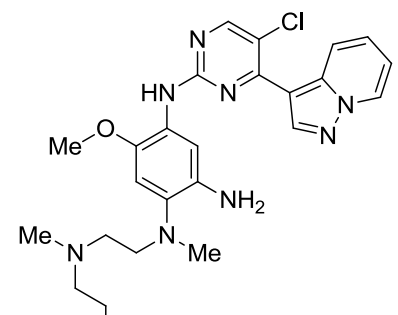
Приклад	Сполука	Аміносполука
25	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 9,28 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,11-7,10 (м, 1H), 6,46-6,42 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,16 (дд, 1H), 5,68-5,65 (м, 1H), 3,98 (т, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,58 (т, 2H), 3,09-3,08 (м, 1H), 2,09 (с, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R33</p>
26	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 9,00 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39-8,33 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,12 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,64-6,57 (м, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,70 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,90 (с, 4H), 2,56 (с, 4H), 2,27 (с, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 519,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R34</p>
27		 <p>R36</p>

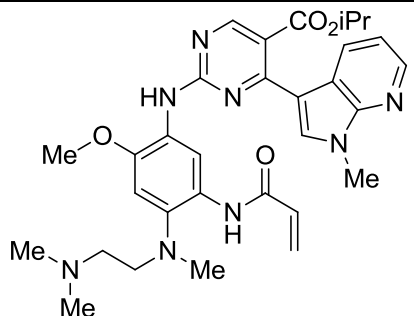
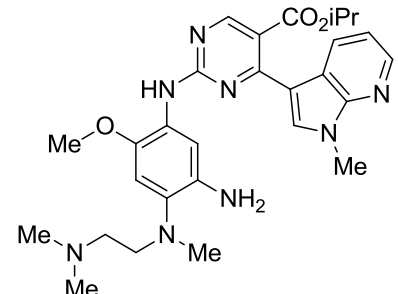
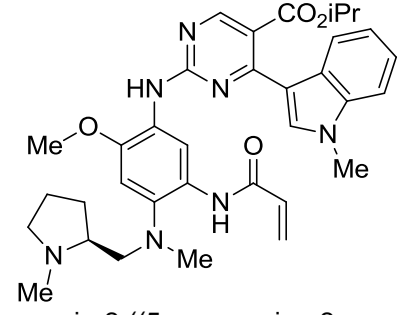
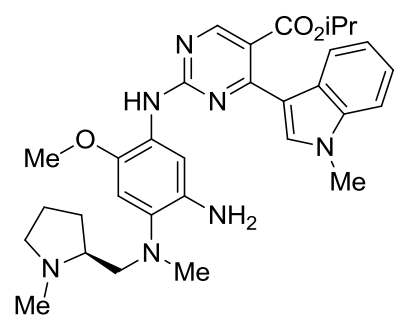
Таблиця 26

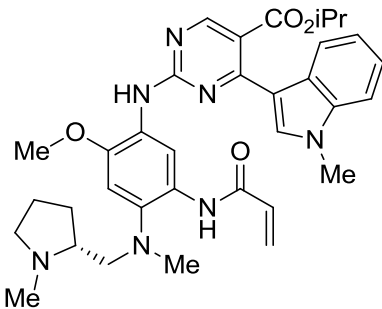
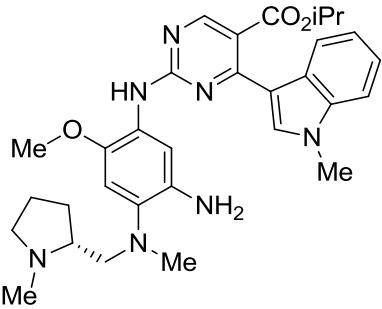
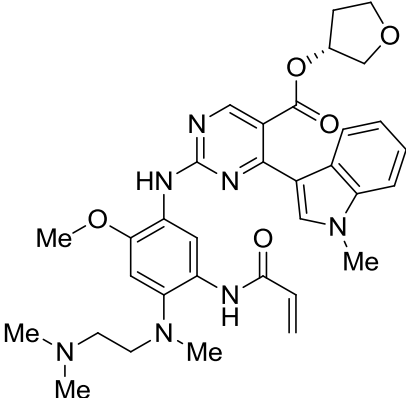
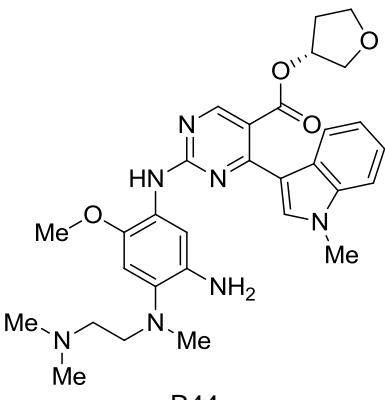
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-(метил(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 9,31 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,38 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,71 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,00 (м, 2H), 2,70 (м, 3H), 2,35 (м, 10H), 2,13 (с, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 576,4 [M+H]$^+$</p>	
28	 <p>ізобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl$_3$) δ 9,74 (с, 1H), 9,23 (уш. с., 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (уш. с., 1H), 7,81 (с, 1H), 7,45 (уш. с., 1H), 7,05 - 7,27 (м, 3H), 6,76 (уш. с., 1H), 6,63 (с, 1H), 6,42 (дд, J=16,81, 1,88 Гц, 1H), 5,64 - 5,70 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,74 (д, J=6,53 Гц, 2H), 3,06 (уш. с., 2H), 2,88 (уш. с., 1H), 2,56 - 2,73 (уш. с., 9H), 1,39 - 1,72 (м, 2H), 0,53 (д, J=6,65 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 600,4 [M+H]$^+$</p>	 <p>R39</p>
29	 <p>втор-бутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl$_3$) δ 9,72 (с, 1H), 8,73 - 8,90 (м, 1H), 8,55 (уш. с., 1H), 7,81 (с, 1H), 7,51 (уш. с.,</p>	 <p>R40</p>

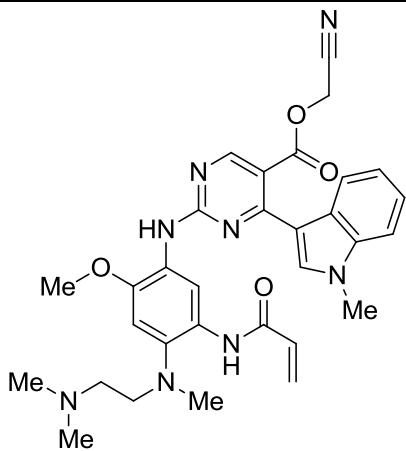
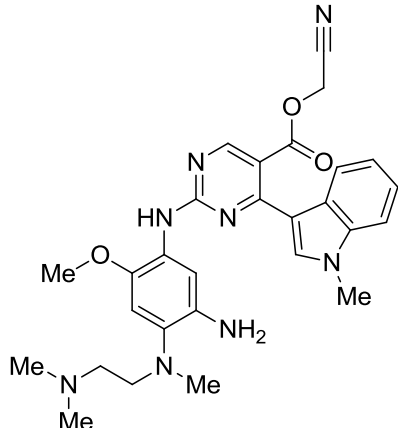
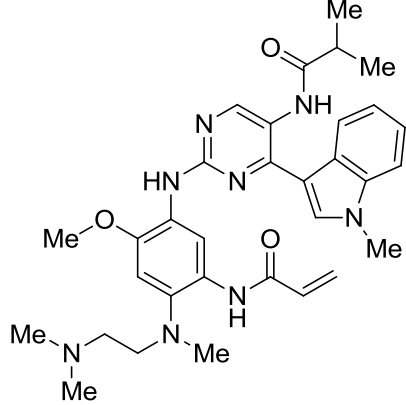
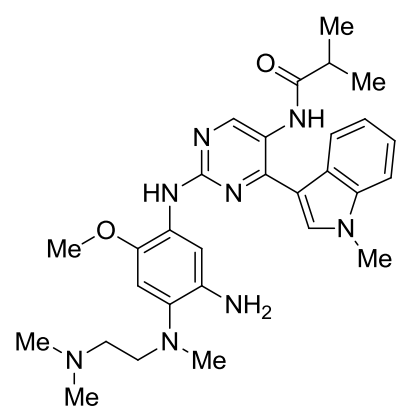
Таблиця 26

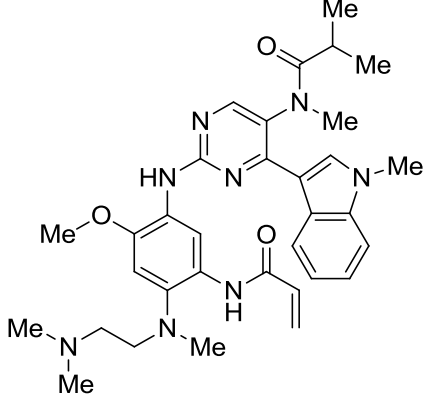
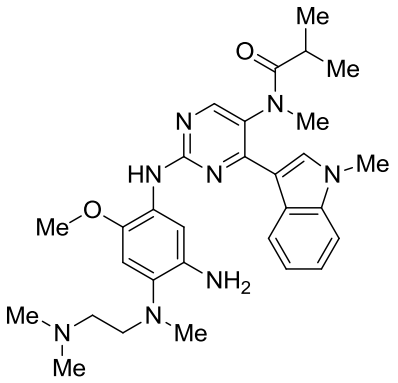
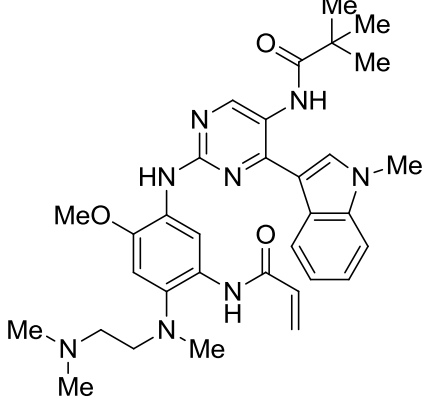
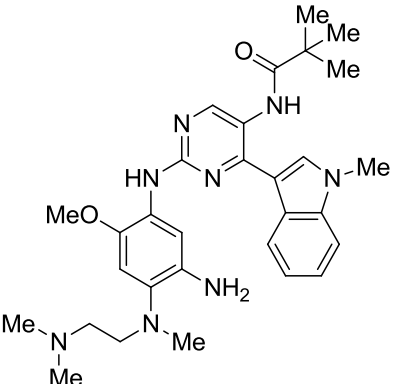
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>1 H), 7,03 - 7,29 (м, 3 H), 6,59 - 6,73 (м, 1 H), 6,53 (уш. с., 1 H), 6,38 - 6,48 (м, 1 H), 5,62 - 5,69 (м, 1 H), 4,80 (с, 3 H), 4,85 (с, 3 H), 2,93 (уш. с., 2 H), 2,66 (с, 3 H), 2,30 - 2,58 (уш. с., 8 H), 1,23 - 1,42 (м, 2 H), 0,99 (д, J=6,15 Гц, 3 H), 0,62 - 0,79 (м, 3 H) EC-MC m/z: 600,4 [M+H]⁺</p>	
30	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (CDCl₃) δ 10,11 (уш. с., 1 H), 9,63 (с, 1 H), 9,24 (уш. с., 1 H), 8,84 (с, 1 H), 8,23 (уш. с., 1 H), 7,83 (с, 1 H), 7,61 (уш. с., 1 H), 7,20 - 7,27 (м, 1 H), 6,94 - 7,10 (м, 2 H), 6,70 (с, 1 H), 6,15 - 6,47 (м, 2 H), 5,61 (д, J=11,54 Гц, 1 H), 4,91 (дт, J=12,49, 6,18 Гц, 1 H), 3,78 (с, 3 H), 2,80 (т, J=5,46 Гц, 2 H), 2,62 (с, 3 H), 2,17 - 2,29 (м, 8 H), 0,96 (д, J=5,90 Гц, 6 H) EC-MC m/z: 572,5 [M+H]⁺</p>	 <p>R41</p>
31	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(7-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (CDCl₃) δ 10,14 (уш. с., 1H), 9,76 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,48 (уш. с., 1H), 7,88 (с, 1H), 7,11 (уш. с., 1H), 6,97 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,58 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,46 (дд, J = 16,9, 1,9 Гц, 1H), 6,28-6,40 (м, 1H), 5,65-5,73 (м, 1H), 4,93-5,04 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,76-2,95 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,21-2,30 (шир. м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,04 (д, J = 6,0 Гц, 6H) EC-MC m/z: 616,6 [M+H]⁺</p>	 <p>S4</p>

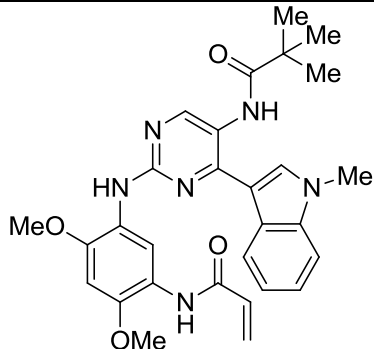
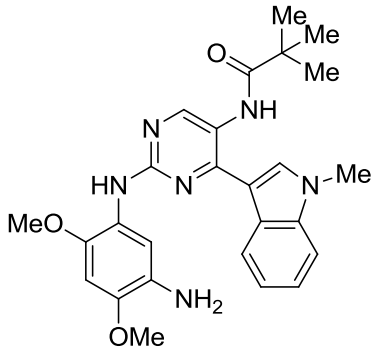
Приклад	Сполука	Аміносполука
32	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,08 (уш. с., 1H), 9,54 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,49 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,43 (дд, J = 16,9, 1,6 Гц, 1H), 6,24-6,35 (м, 1H), 5,69 (дд, J = 10,1, 1,6 Гц, 1H), 5,12-5,22 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,81-2,92 (м, 2H), 2,71 (м, 3H), 2,28-2,32 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 1,26 (д, J = 6,4 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 573,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S5</p>
33	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-((2-фторетил)(метил)аміно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,31-9,44 (м, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,43-8,51 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 6,82 (тд, J=6,8, 1,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,19-6,37 (м, 2H), 5,60 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 4,39-4,59 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,85 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,74 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,62-2,69 (м, 4H), 2,42 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R42</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
34	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2- (диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2- метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-піроло[2,3- b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,06 (уш. с., 1H), 9,70 (с, 1H), 8,53-9,06 (м, 2H), 8,25 (дд, $J=4,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,01 (дд, $J=7,9, 4,6$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,16-6,54 (м, 2H), 5,54-5,75 (м, 1H), 4,96 (дт, $J=12,5, 6,2$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,82 (уш. с., 2H), 2,63 (с, 3H), 2,22 (уш. с., 8H), 1,02 (д, $J=6,0$ Гц, 6H) EC-MC m/z: 587,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R43</p>
35	 <p>(S)-ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4- (метил((1-метилпіролідин-2- іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H- індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 12,17 (уш. с., 1H), 9,91 (з, 1H), 9,34 (з, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,52 (дд, $J=2, 16,8$ Гц, 1H), 5,78 (дд, $J=2, 10,4$ Гц, 1H), 4,97-5,01 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (с, 4H), 3,25-3,40 (м, 3H), 2,76 (с, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,15-2,21 (м, 2H), 2,04-2,05 (м, 1H), 1,84-1,85 (м, 1H), 1,05 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,97 (д, $J=4,8$ Гц, 3H) EC-MC m/z: 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S6</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
36	 <p>(R)-ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-((метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,68 - 9,78 (м, 2 H), 8,81 (с, 1 H) 8,57 (уш. с., 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,50 (уш. с., 1 H), 7,07 - 7,27 (м, 3 H), 6,66 (с, 1 H), 6,37 - 6,44 (м, 1 H), 6,29 (дд, $J=16,94$, 10,04 Гц, 1 H), 5,65 (дд, $J=9,91$, 1,88 Гц, 1 H), 4,92 (дт, $J=12,45$, 6,26 Гц, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 2,98 - 3,05 (м, 1 H), 2,82 (дд, $J=12,80$, 8,16 Гц, 1 H), 2,43 - 2,67 (м, 8 H), 2,25 (тд, $J=9,32$, 7,34 Гц, 1 H), 1,88 (дк, $J=12,56$, 8,78 Гц, 1 H), 1,57 - 1,69 (м, 2 H), 1,53 (с, 6 H), 1,25 - 1,45 (м, 1 H), 1,18 (с, 1 H), 0,96 (д, $J=15,18$ Гц, 3 H), 0,94 (д, $J=15,81$ Гц, 3 H)</p> <p>EC-MC m/z: 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S7</p>
37	 <p>(R)-тетрагідрофуран-3-іл- 2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)-(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,10 (с, 1 H), 9,68 - 9,73 (м, 1 H), 8,84 (с, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,43 (д, $J=15,56$ Гц, 1 H), 7,05 - 7,30 (м, 3 H), 6,72 (с, 1 H), 6,34 - 6,44 (м, 1 H), 6,16 - 6,34 (м, 2 H), 5,61 - 5,68 (м, 1 H), 5,17 - 5,27 (м, 1 H), 4,91 (дд, $J=6,27$ Гц, 2 H), 3,74 - 3,93 (м, 6 H), 3,52 - 3,66 (м, 2 H), 3,43 (д, $J=8,78$ Гц, 1 H), 3,31 (уш. с., 1 H), 2,76 - 2,84 (м, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 2,11 - 2,27 (м, 8 H)</p> <p>EC-MC m/z: 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R44</p>

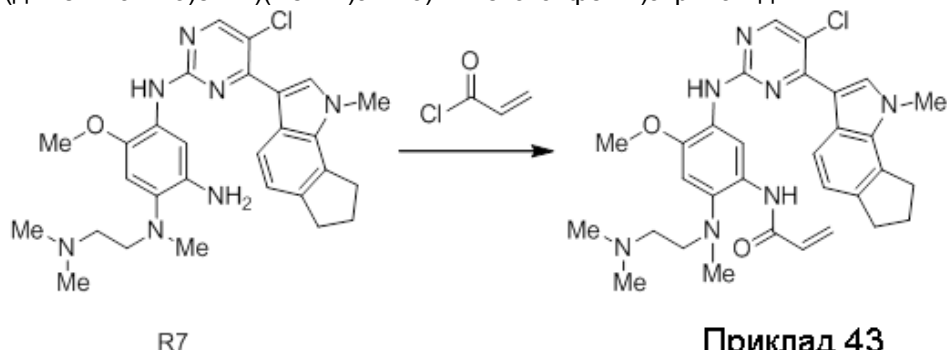
Приклад	Сполука	Аміносполука
38	 <p>ціанометил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,20 (уш. с., 1 H), 9,78 (с, 1 H), 8,80 - 9,05 (м, 2 H), 8,02 (с, 1 H), 7,34 - 7,45 (м, 2 H), 7,19 - 7,32 (м, 2 H), 6,82 (с, 1 H), 6,44 - 6,54 (м, 1 H), 6,32 - 6,44 (м, 1 H), 5,71 - 5,78 (м, 1 H), 4,68 (с, 2 H), 3,89 - 4,01 (м, 6 H), 2,98 (с, 1 H), 2,86 - 2,95 (м, 2 H), 2,67 - 2,79 (м, 3 H), 2,20 - 2,40 (м, 8 H)</p> <p>EC-MC m/z: 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R45</p>
39	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)-(метил)аміно)-5-((5-ізобутирамід-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)-акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,74 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,57 (уш. с., 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 1H), 6,70 (уш. с., 1H), 6,44 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,70 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,98 (уш. с., 2H), 2,68 (с, 3H), 2,25-2,62 (м, 9H), 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 585,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S8</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
40	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)-(метил)-аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-(N-метилізобутирамід)-піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,10 (уш. с., 1H), 9,51 (с, 1H), 8,77 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 6,28-6,42 (м, 2H), 5,64-5,69 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,90 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,32-2,37 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 1,06 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,85 (д, J = 6,7 Гц, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 599,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S9</p>
41	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)-(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-піваламідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,74 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,24-7,28 (шир. м, 3H), 7,15-7,20 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,07 (уш. с., 2H), 2,68 (с, 3H), 2,51 (уш. с., 8H), 1,11 (с, 9H)</p> <p>EC-MC m/z: 599,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S10</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
42	 <p>N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-піваламідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,64 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,15-7,21 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,39-6,45 (м, 1H), 6,26-6,35 (м, 1H), 5,73 (дд, J = 9,9, 1,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (с, 6H), 1,12 (с, 9H)</p> <p>EC-MC m/z: 529,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S11</p>

Приклад 43

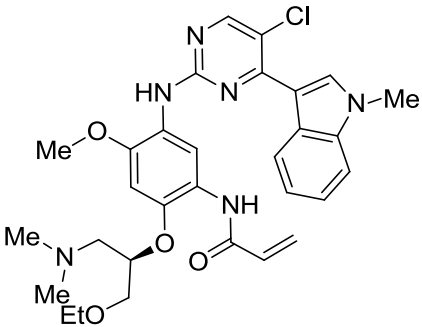
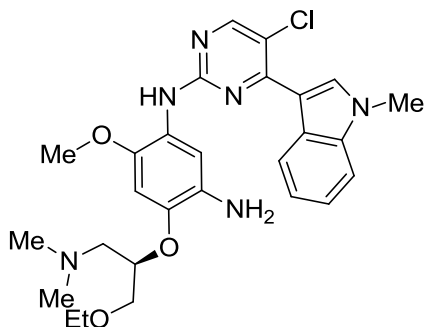
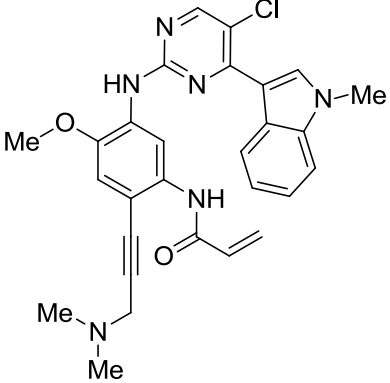
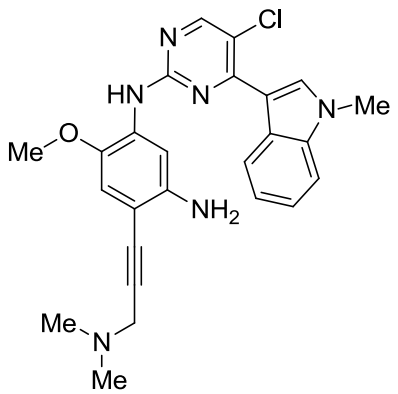
N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід

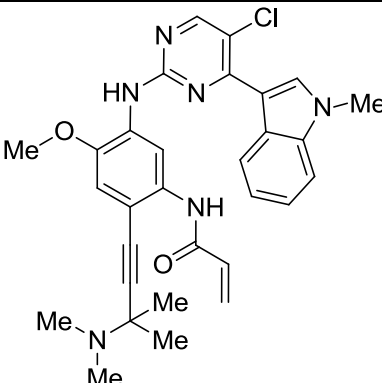
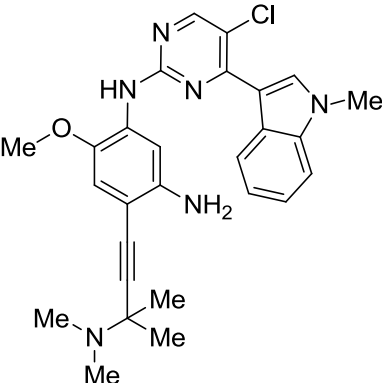
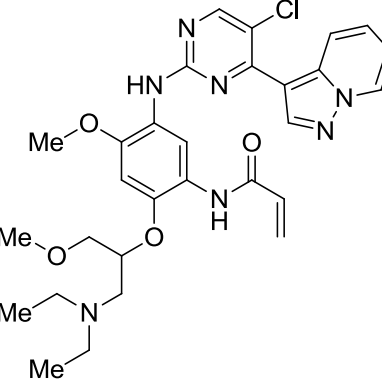
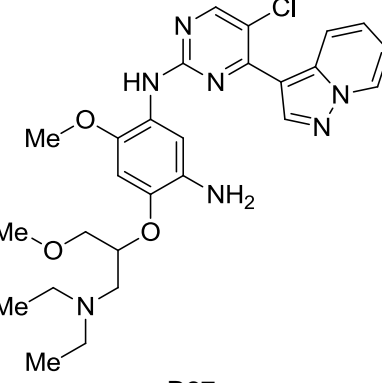


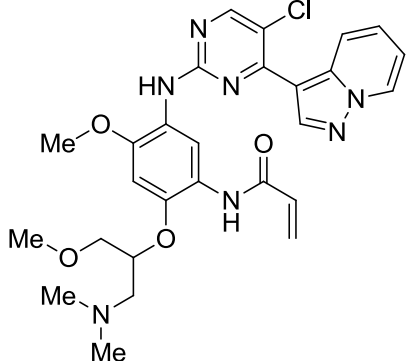
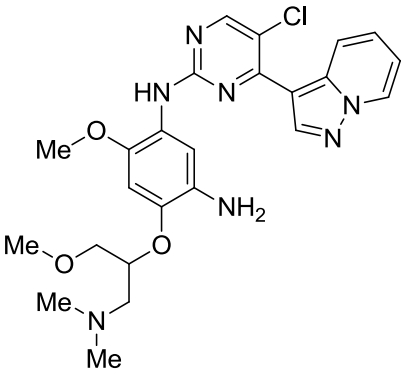
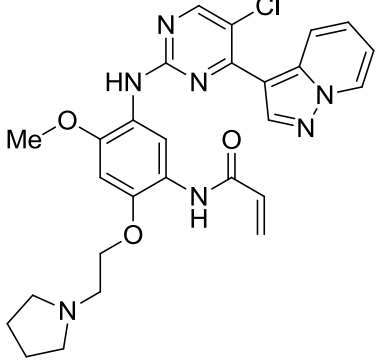
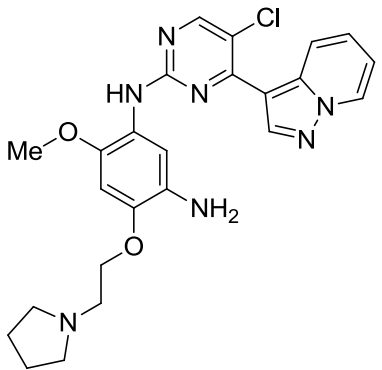
5

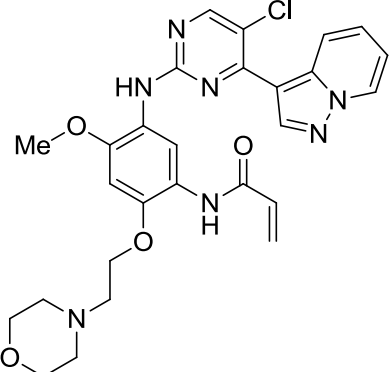
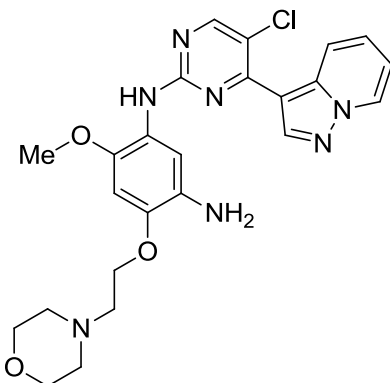
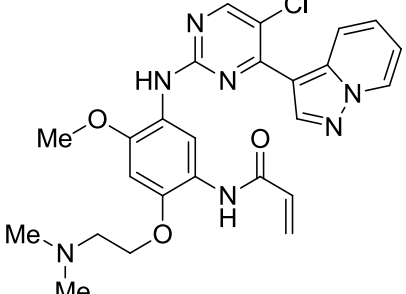
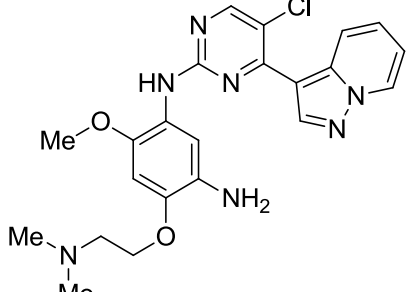
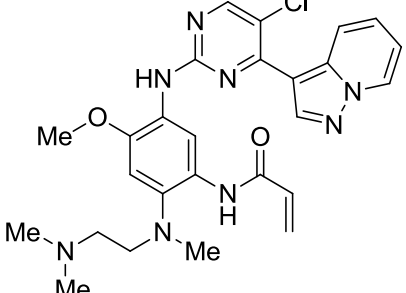
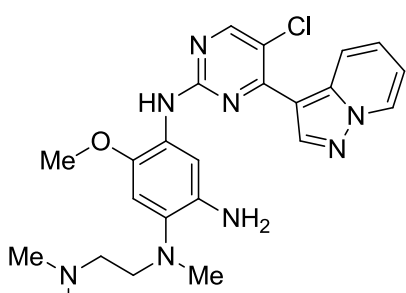
- [523] Розчин N4-(5-хлор-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-іл)піримідин-2-іл)-N1-(2-(диметиламіно)етил)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триаміну (R7) (190 мг, 0,20 ммоль) і ДХМ (25 мл) охолодили до 0 °С. Послідовно при 0 °С додали по краплях акрилоїлхлорид (36 мг, 0,20 ммоль) і перемішували протягом 10 хв до додавання води (5 мл). Суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (5 % до 10 % MeOH/ДХМ) з одержанням N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагідроциклопента[g]індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-диметиламіно)етил)-(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід (Приклад 43) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ЯМР ^1H : (CDCl_3) δ 10,06 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,42 (дд, J = 16,8, 1,6 Гц, 1H), 6,34 (м, 1H), 5,69 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,48 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,04 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,22 (м, 2H). MC m/z 574,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [524] Наступні приклади сполук, проілюстровані в Таблиці 27, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу Прикладу 43.

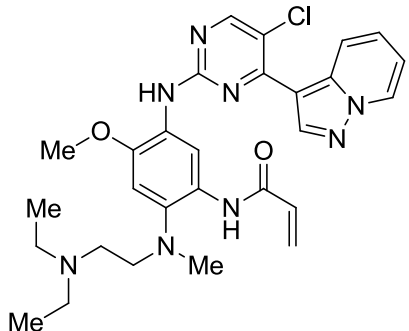
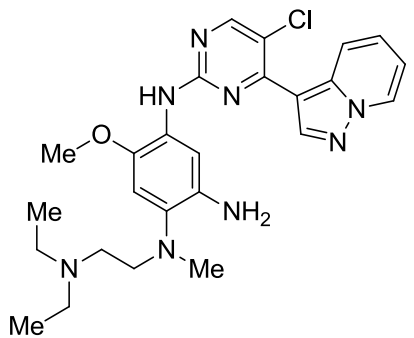
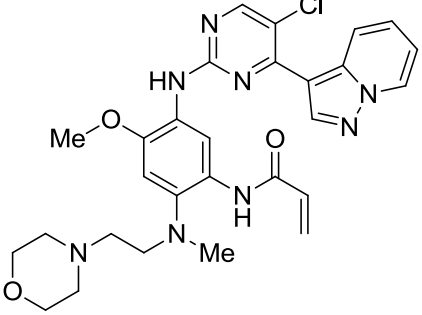
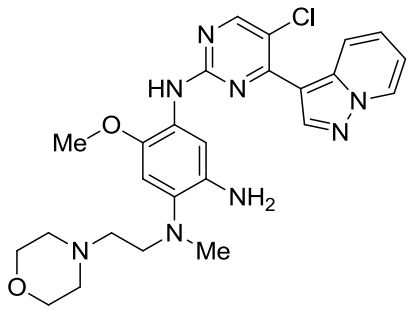
Таблиця 27

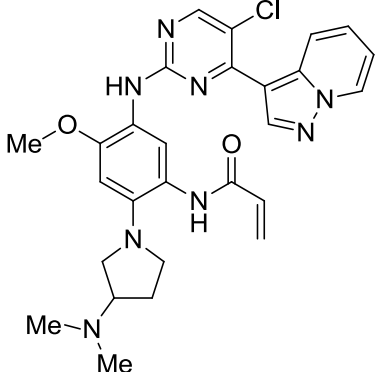
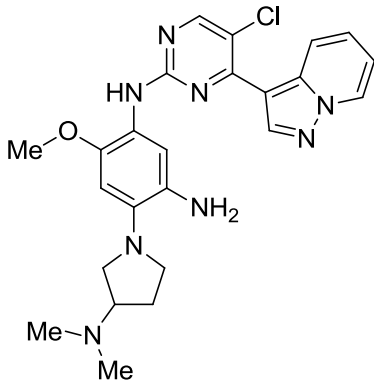
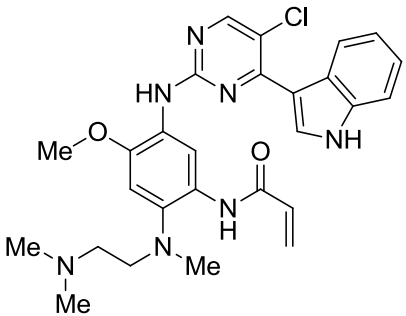
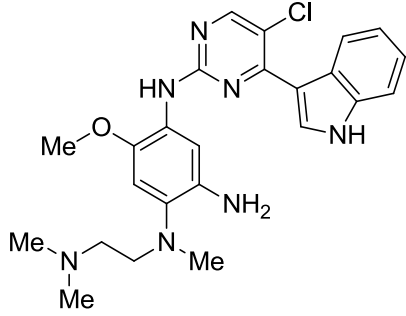
Приклад	Сполука	Аміносполука
44	 <p>(R)-N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((1-(диметиламіно)-3-етоксипропан-2-іл)окси)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,84 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,32 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,33 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 6,22 (дд, J = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,58 – 3,53 (м, 5H), 2,78 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,20 (т, J = 6,8 Гц, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 579,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R8</p>
45	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,59 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,40 (дд, J = 16,8, 1,6 Гц, 1H), 6,29 (дд, J = 16,8, 10,0 Гц, 1H), 5,76 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 2,44 (с, 6H)</p> <p>MC m/z 515,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R9</p>

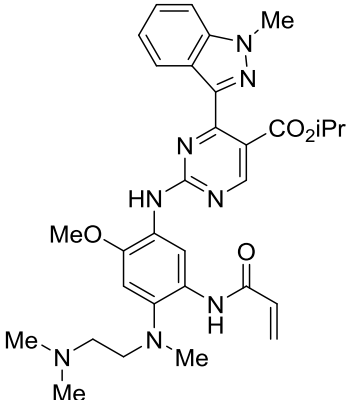
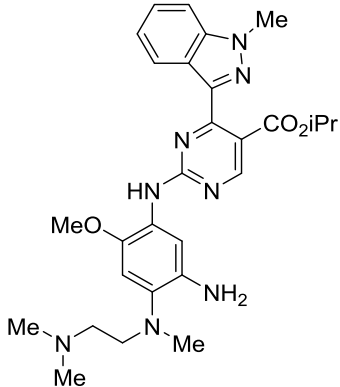
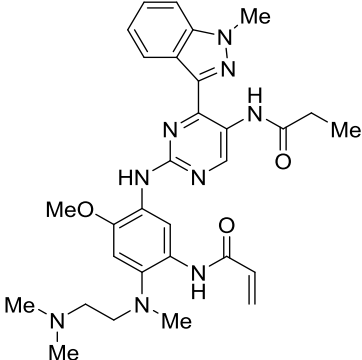
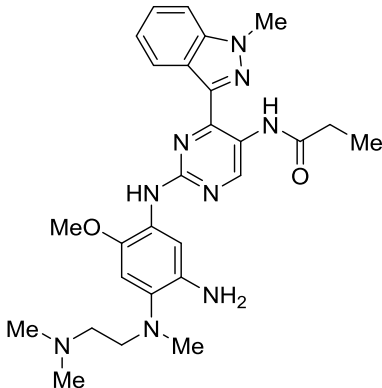
Приклад	Сполука	Аміносполука
46	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(3-(диметиламіно)-3-метилбут-1-ин-1-іл)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,53 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,26 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,42 – 6,30 (м, 2H), 5,77 (дд, J = 10,4, 2,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,51 (с, 6H), 1,61 (с, 6H)</p> <p>MC m/z 543,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R10</p>
47	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((1-(діетиламіно)-3-метоксипропан-2-іл)окси)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,29 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,53 (т, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,33 (дд, 2H), 5,68 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71-3,54 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,06-2,83 (м, 6H), 0,98-0,93 (м, 6H)</p> <p>MC m/z 580,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R27</p>

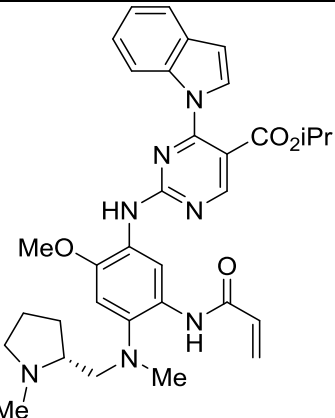
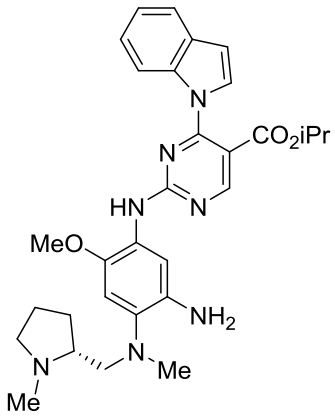
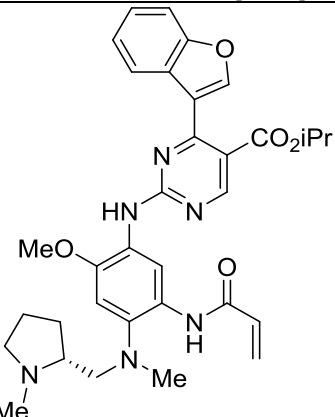
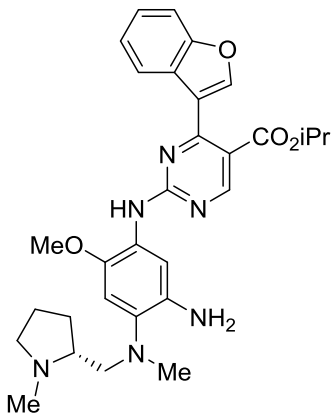
Приклад	Сполука	Аміносполука
48	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((1-(диметиламіно)-3-метоксипропан-2-іл)окси)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,29 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,53 (т, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,39-6,35 (м, 2H), 5,68 (д, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,51 (уш., 6H), 1,69 (уш., 3H)</p> <p>MC m/z 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R28</p>
49	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,98 – 7,85 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,96 – 6,77 (м, 2H), 6,37 (дд, $J = 16,9, 10,1$ Гц, 1H), 6,17 (дд, $J = 16,9, 2,0$ Гц, 1H), 5,79 – 5,66 (м, 1H), 5,10 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,53 – 4,02 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,27 (тд, $J = 20, 2,0$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,88 (с, 4H), 2,70 (д, $J = 18,6$ Гц, 3H), 2,30 (т, $J = 4,0$ Гц, 3H), 2,20 (с, 6H), 2,15 – 2,03 (м, 3H), 1,92 – 1,89 (м, 1H)</p> <p>MC m/z 534,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R29</p>

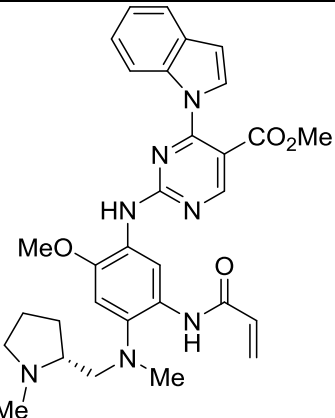
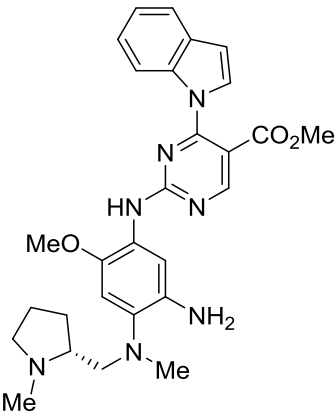
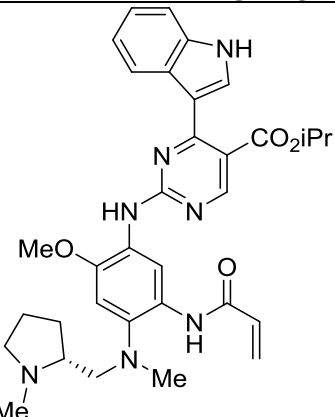
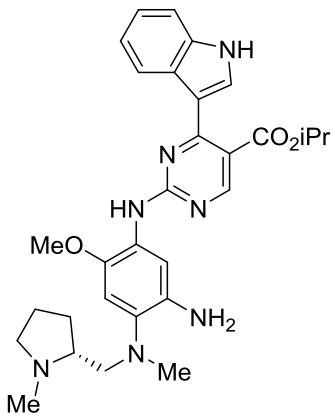
Приклад	Сполука	Аміносполука
50	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-(2-морфоліноетокси)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,21 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,53-8,51 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,36-6,34 (м, 2H), 5,73 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (с, 4H), 2,73 (т, 2H), 2,57 (с, 4H)</p> <p>MC m/z 550,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R30</p>
51	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(2-(диметиламіно)етокси)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,63 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,54-8,51 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,91-6,88 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,68 (т, 1H), 4,16 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,68 (уш, 2H), 2,43 (с, 6H)</p> <p>MC m/z 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R31</p>
52	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)-(метил)аміно)-4-метоксифеніл)-акриламід</p>	 <p>R32</p>

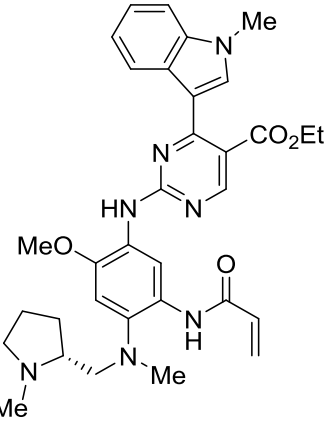
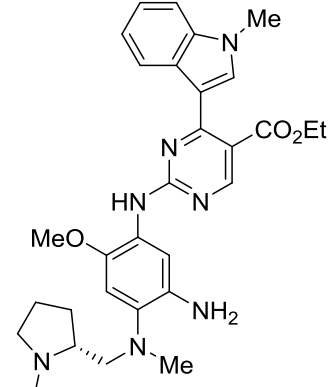
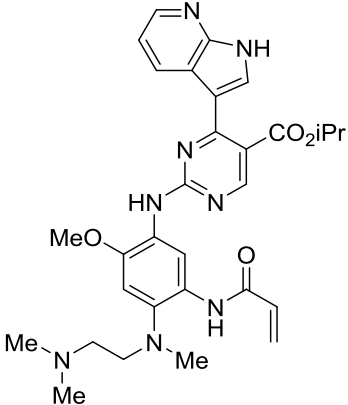
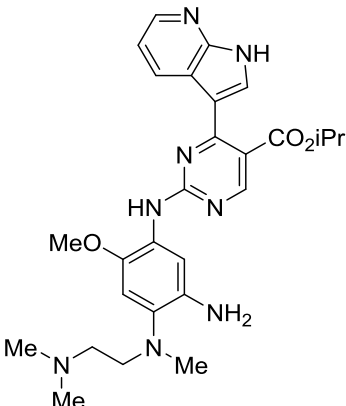
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 10,08 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,43-8,37 (м, 3H), 7,29 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,17 (дд, 1H), 5,72 (д, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,90 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,34 (т, 2H), 2,20 (с, 6H)</p> <p>МС m/z 521,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	
53	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((діетиламіно)етил)-(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,62 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,56-8,51 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,35-6,30 (м, 2H), 5,68 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,88 (т, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,59 (дд, 4H), 2,47 (т, 2H), 1,03 (т, 6H)</p> <p>МС m/z 549,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R35</p>
54	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-(метил(2-морфоліноетил)аміно)феніл)-акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,40 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,56-8,53 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,39 (с, 2H), 5,73 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (с, 4H), 3,01 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,44-2,36 (м, 6H)</p> <p>МС m/z 563,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R37</p>

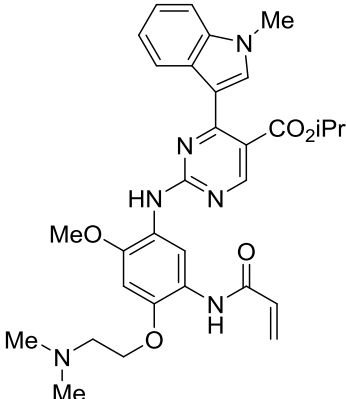
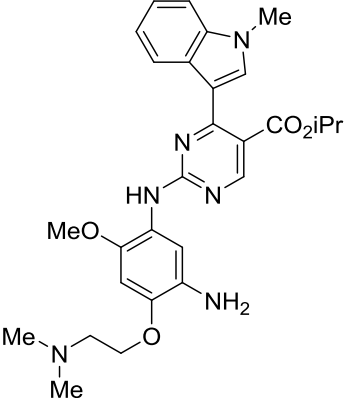
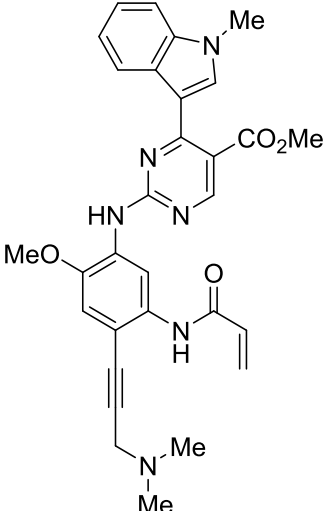
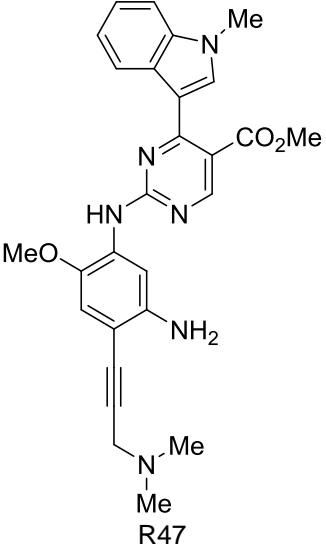
Приклад	Сполука	Аміносполука
55	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-(3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 9,42 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,62 (с, 2H), 6,16 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,67 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,36-3,27 (м, 6H), 2,44 (с, 5H), 2,18 (с, 1H), 1,98 (с, 1H)</p> <p>МС m/z 533,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R38</p>
56	 <p>N-(5-((5-хлор-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 5,76 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,89 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,21 (с, 6H)</p> <p>МС m/z 486,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>S2</p>

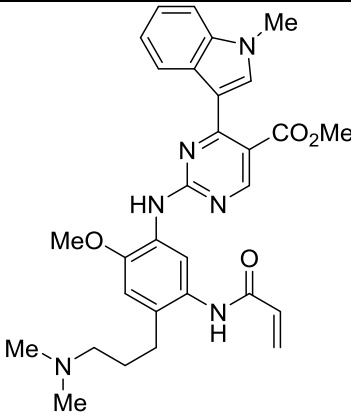
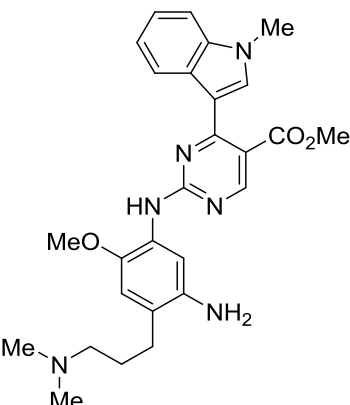
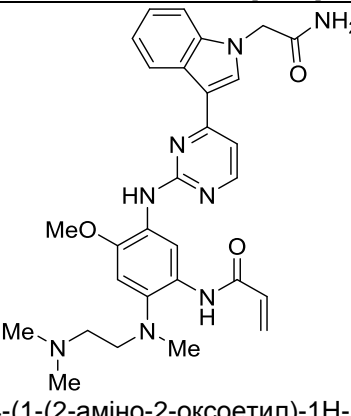
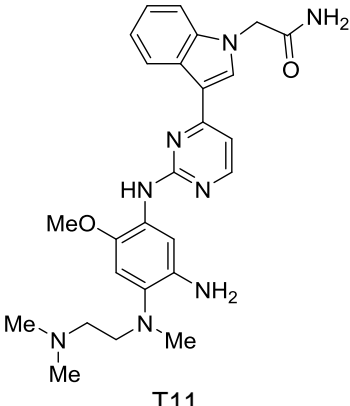
Приклад	Сполука	Аміносполука
59	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,84 (уш. с., 1H), 9,56 (уш. с., 1H), 8,95 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,33-6,57 (м, 2H), 6,06-6,32 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 2H), 5,02-5,13 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,96 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,51 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,37 (с, 6H), 1,13 (д, $J = 6,3$ Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 587,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T1</p>
60	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-5-пропіонамідопіримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: ($\text{MeOH}-d_4$) δ 9,42 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,46 (ддд, $J = 8,4, 7,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,78-6,79 (м, 1H), 6,44-6,49 (м, 2H), 5,79-5,86 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,48 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,23-3,27 (м, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,56 (до, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T2</p>

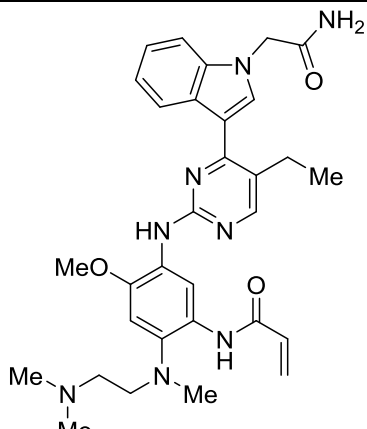
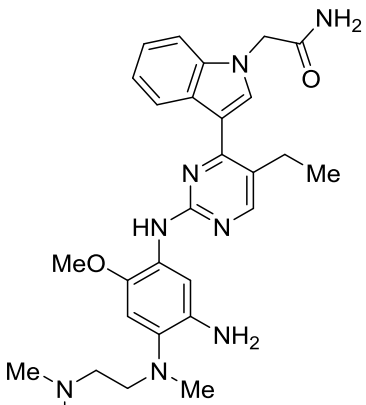
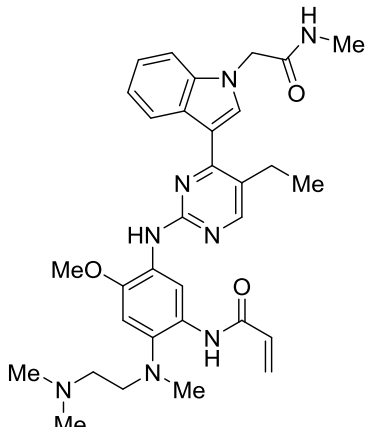
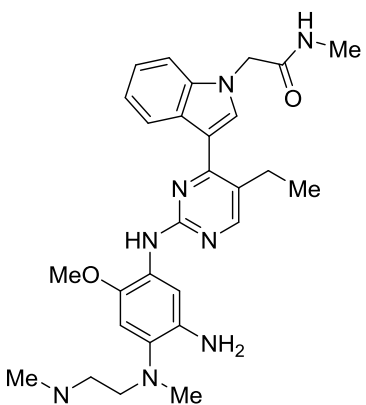
Приклад	Сполука	Аміносполука
61	 <p>ізопропіл-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,90 (уш. с., 1H), 9,62 (с, 1H), 9,03 (уш. с., 1H), 7,81 (уш. с., 1H), 7,58 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J = 17,4$ Гц, 1H), 7,15 (уш. с., 2H), 6,65-6,73 (м, 3H), 6,46-6,53 (м, 1H), 6,29-6,38 (м, 1H), 5,72 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,90 (уш. с., 1H), 3,87 (с, 3H), 3,10 (уш. с., 1H), 2,85 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,66 (уш. с., 2H), 2,56 (с, 3H), 2,36 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,73 (уш. с., 2H), 1,39 (уш. с., 1H)</p> <p>EC-MC m/z: 598,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T3</p>
62	 <p>ізопропіл-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(бензофуран-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,79 (с, 1H), 9,36 (уш. с., 1H), 9,03 (с, 1H), 8,72 (уш. с., 1H), 7,91 (с, 1H), 7,57-7,66 (м, 1H), 7,53 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,17-7,34 (м, 3H), 6,74-6,74 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,49-6,56 (м, 1H), 6,52 (дд, $J = 16,8, 1,6$ Гц, 1H), 5,73-5,80 (м, 1H), 4,95-5,04 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,14-3,31 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,15 (м, 3H), 1,75 (уш. с., 1H), 0,95-1,13 (м, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T4</p>

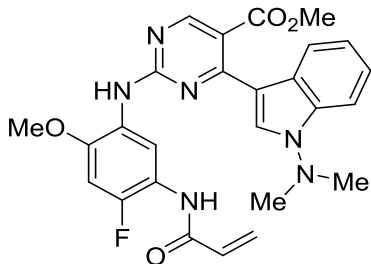
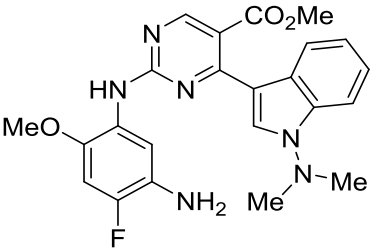
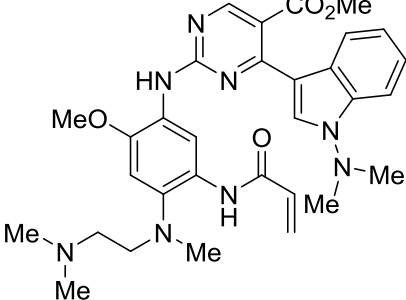
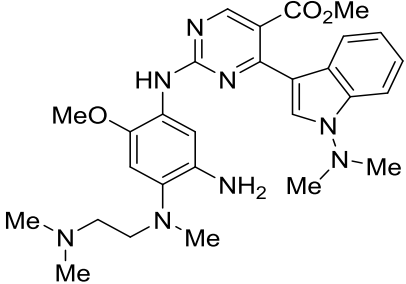
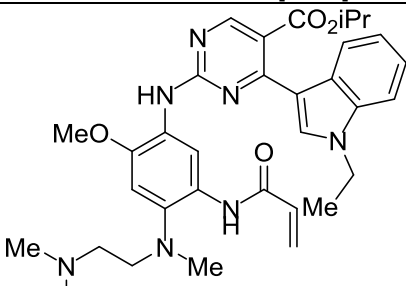
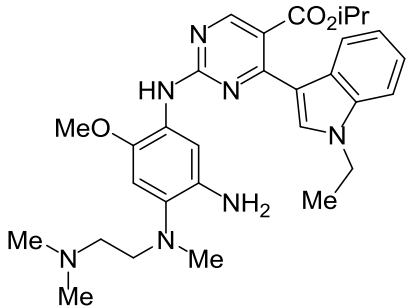
Приклад	Сполука	Аміносполука
63	 <p>метил-(R)-2-((5-акриламідо-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,75-8,75 (м, 1H), 8,73 (уш. с., 1H), 7,66 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,09-7,18 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,61-6,67 (м, 1H), 6,45-6,55 (м, 1H), 6,33-6,43 (м, 1H), 5,81 (дд, J = 10,0, 1,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,63-2,69 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 1H)</p> <p>EC-MC m/z: 570,3 [M+H]⁺</p>	 <p>T5</p>
64	 <p>ізопропіл-(R)-2-((5-акриламідо-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (CDCl₃) δ 9,72 (с, 1H), 9,14 (уш. с., 1H), 8,91 (с, 1H), 8,24 (уш. с., 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,04-7,16 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,45 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 5,62-5,74 (м, 1H), 4,92-5,05 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,09-3,21 (м, 1H), 2,92 (уш. с., 1H), 2,71 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,33-2,40 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,74 (уш. с., 2H), 1,45 (уш. с., 1H), 1,04 (м, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 598,3 [M+H]⁺</p>	 <p>T6</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
65	 <p>етил-(R)-2-((5-акриламідо-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідин-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,80 (с, 1H), 9,75 (уш. с., 1H), 8,90 (с, 1H), 8,68 (уш. с., 1H), 7,84 (с, 1H), 7,53 (д, $J = 10,5$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,08-7,15 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,43-6,51 (м, 1H), 6,38 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 5,72 (д, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,11 (до, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,07 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,57-2,69 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,26-2,37 (м, 1H), 1,87-2,01 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 1H), 0,94 (т, $J = 6,7$ Гц, 3H)</p> <p>ЕС-МС m/z: 598,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T7</p>
66	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламідо-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,09-10,19 (м, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (уш. с., 1H), 8,32 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,09 (уш. с., 1H), 7,89 (с, 1H), 7,12 (дд, $J = 7,8, 4,7$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,41-6,50 (м, 1H), 6,24-6,38 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,87 (т, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,20-2,33 (м, 8H), 1,11 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H)</p> <p>ЕС-МС m/z: 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T8</p>

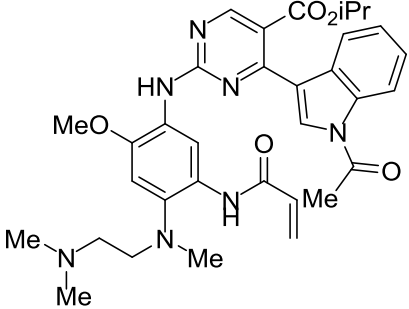
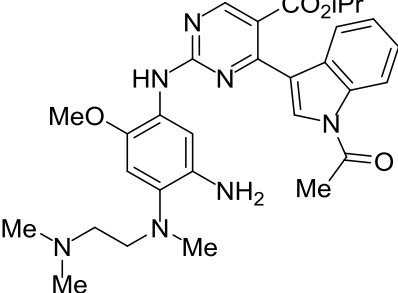
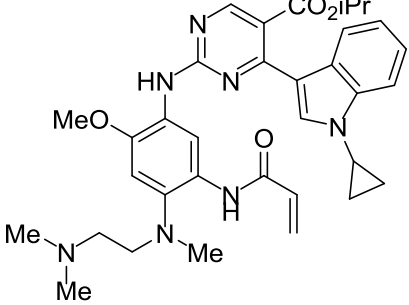
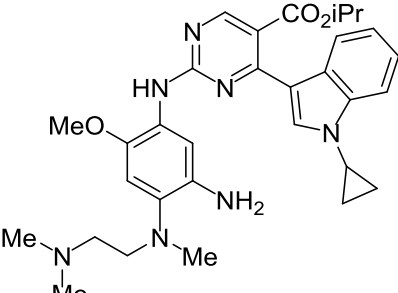
Приклад	Сполука	Аміносполука
67	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламідо-4-(2- (диметиламіно)етокси)-2- метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3- іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,67-9,79 (м, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,59 (уш. с., 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (уш. с., 1H), 7,32 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,20 (тд, J = 7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,43-6,50 (м, 1H), 6,24-6,33 (м, 1H), 5,72 (дд, J = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 4,96-5,05 (м, 1H), 4,11 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,54 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 1,03 (д, J = 6,1 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T9</p>
68	 <p>метил-2-((5-акриламідо-4-(3- (диметиламіно)проп-1-ін-1-іл)-2- метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3- іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,77 (уш. с., 1H), 8,91 (с, 1H), 8,55-8,69 (м, 1H), 8,62 (уш. с., 1H), 7,97 (уш. с., 1H), 7,54 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,13-7,18 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,41-6,47 (м, 1H), 6,27-6,35 (м, 1H), 5,78 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 2,41 (с, 6H)</p>	 <p>R47</p>

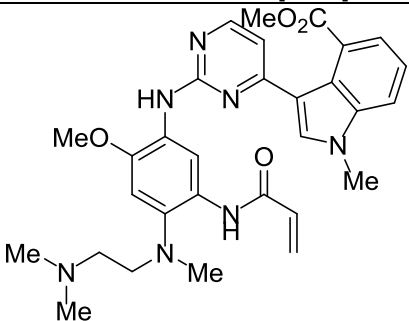
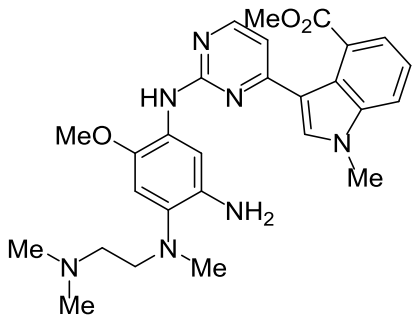
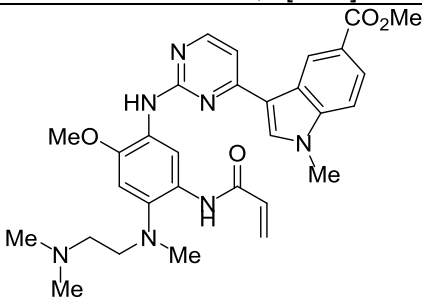
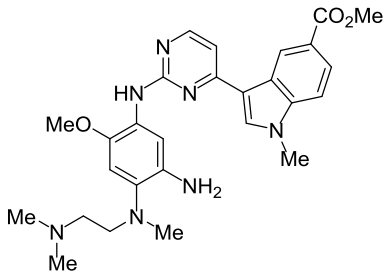
Приклад	Сполука	Аміносполука
	ЕС-МС m/z: 539,2 [M+H] ⁺	
69	 <p>метил-2-((5-акриламід-4-(3-(диметиламіно)пропіл)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (CDCl₃) δ 10,94 (уш. с., 1H), 9,29 (уш. с., 1H), 8,89 (с, 1H), 8,46-8,59 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,11-7,18 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,43-6,50 (м, 1H), 6,47 (дд, J = 16,9, 1,8 Гц, 1H), 6,22 (дд, J = 16,9, 10,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 10,2, 1,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 2,65-2,71 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,13 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 1,87 (м, 2H)</p> <p>ЕС-МС m/z: 543,3 [M+H]⁺</p>	 <p>T10</p>
70	 <p>N-(5-((4-(1-(2-аміно-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ¹H: (CDCl₃): δ 10,27 (уш. с., 1H), 9,77 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,39 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,21 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,46 (уш. с., 1H), 6,37 (м, 2H), 5,69-5,74 (м, 1H), 5,53 (уш. с., 1H), 5,03 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,90 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,25 (с, 8H)</p> <p>ЕС-МС m/z: 543,4 [M+H]⁺</p>	 <p>T11</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
71	 <p>N-(5-((4-(1-(2-аміно-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл)-5-етилпіримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,11 (уш. с., 1H), 9,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,73 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,22-6,36 (м, 2H), 6,07 (уш. с., 1H), 5,64-5,72 (м, 1H), 5,33 (уш. с., 1H), 4,96 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,86 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,79 (до, J = 7,6 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,18-2,28 (м, 8H), 1,11 (т, J = 7,6 Гц, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 543,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T12</p>
72	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-етил-4-(1-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 10,12 (уш. с., 1H), 9,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (уш. с., 1H), 7,75 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,25-6,36 (м, 2H), 5,96 (уш. с., 1H), 5,66-5,73 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,86 (уш. с., 2H), 2,79 (до, J = 7,6 Гц, 2H), 2,66-2,69 (м, 6H), 2,23 (с, 8H), 1,14 (т, J = 7,6 Гц, 3H)</p> <p>EC-MC m/z: 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T13</p>

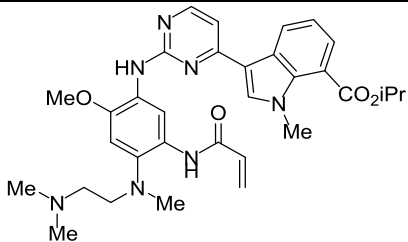
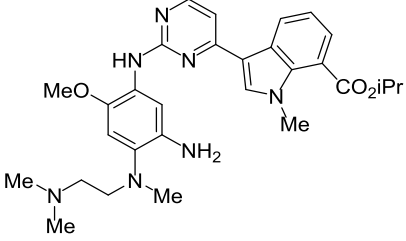
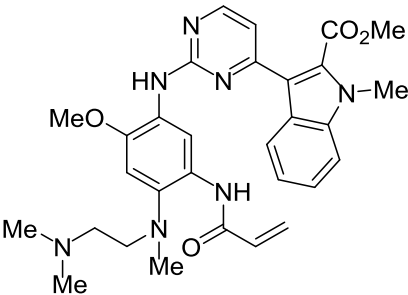
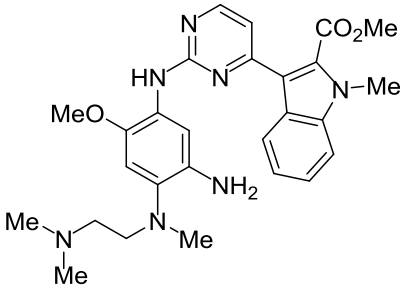
Приклад	Сполука	Аміносполука
75	 <p>метил-2-((5-акриламідо-4-фтор-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-(диметиламіно)-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,45 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J = 17,2$, 1,2 Гц, 1H), 6,31 (дд, $J = 17,2$, 10,0 Гц, 1H), 5,84 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,05 (с, 6H).</p> <p>EC-MC m/z: 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R48</p>
76	 <p>метил-2-((5-акриламідо-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-(диметиламіно)-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: ($\text{MeOH}-d_4$) δ 9,20 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,62 (м, 1H), 7,58 (дд, $J = 8,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (тд, $J = 7,2$, 0,8 Гц, 1H), 7,10 (тд, $J = 8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,57 (дд, $J = 16,8$, 10,0 Гц, 1H), 6,41 (дд, $J = 16,8$, 1,2 Гц, 1H), 5,83 (дд, $J = 10,0$, 1,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,07 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,00 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 2,48 (м, 2H), 2,32 (с, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 587,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>R49</p>
77	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламідо-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-етил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p>	 <p>T16</p>

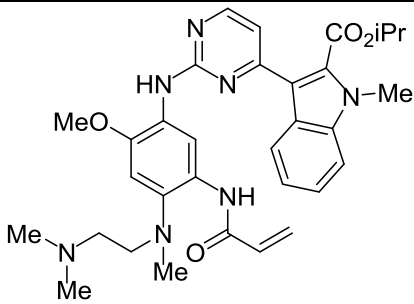
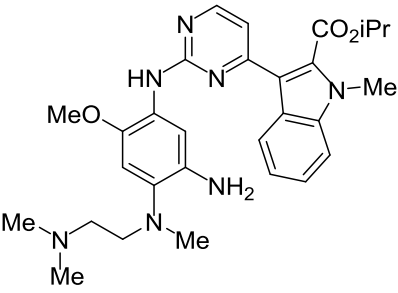
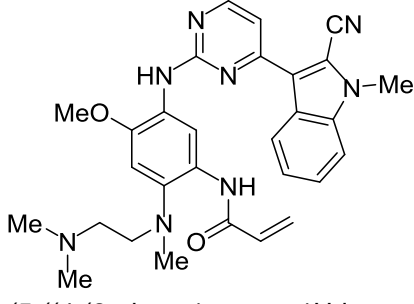
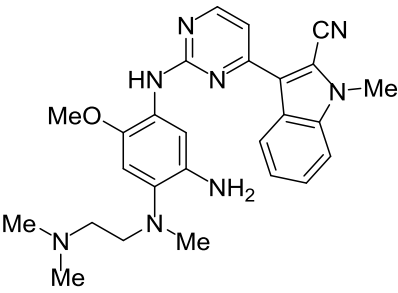
Таблиця 27

Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,32 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,12 (тд, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,82 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 4,98 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,36 (до, J = 7,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,07 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,47 (м, 2H), 2,31 (с, 6H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,06 (д, J= 6,4 Гц, 6H)</p> <p>EC-МС m/z: 600,3 [M+H]$^+$</p>	
78	 <p>ізопропіл-4-((1-ацетил-1H-індол-3-іл)-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,25 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 4,93 (септет, J=6,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,08 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,49 (м, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,00 (д, J= 6,0 Гц, 6H)</p> <p>EC-МС m/z: 614,3 [M+H]$^+$</p>	 <p>T17</p>
79	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-циклопропіл-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (DMSO-d_6) δ 10,15 (с., 1H), 8,76 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 6,42 (дд, J=16,8, 5,6 Гц, 1H), 6,27 (дд, J=16,8, 3,0 Гц, 1H), 5,78 (дд, J=10,0, 3,0 Гц, 1H), 4,96 (септет,</p>	 <p>T18</p>

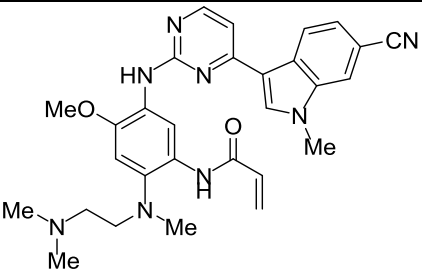
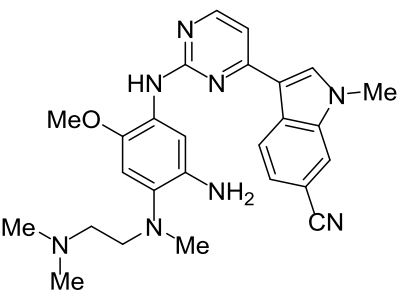
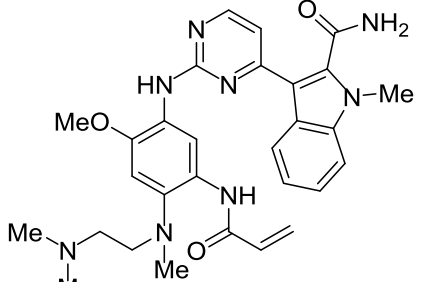
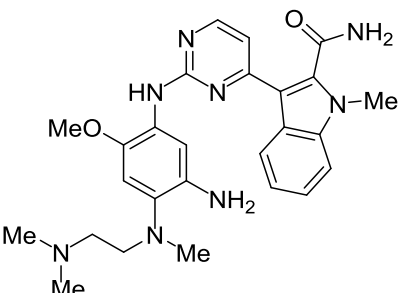
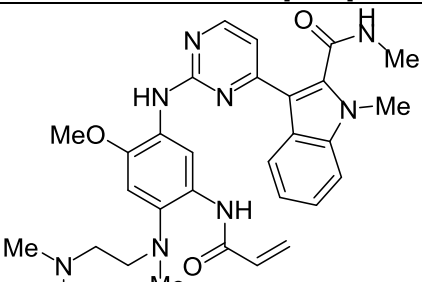
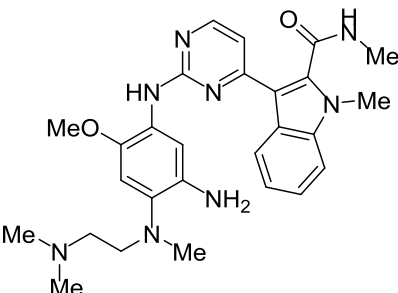
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>J = 6,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 2,88 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,32 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,11 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,08 (м, 2H), 0,98 (м, 2H). EC-MC m/z: 612,3 [M+H]⁺</p>	
80	 <p>метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-4-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 9,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,33 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,78 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,984 (с, 3H), 3,976 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,08 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,48 (м, 2H), 2,34 (с, 6H) EC-MC m/z: 558,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T19</p>
81	 <p>метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 9,44 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 3,983 (с, 3H), 3,976 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,08 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,49 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,33 (с, 6H) EC-MC m/z: 558,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T20</p>

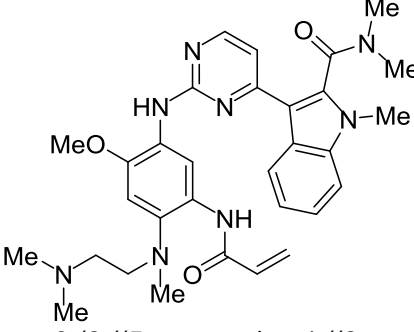
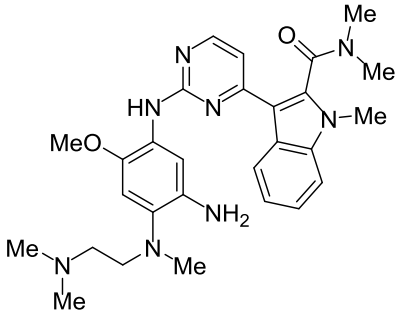
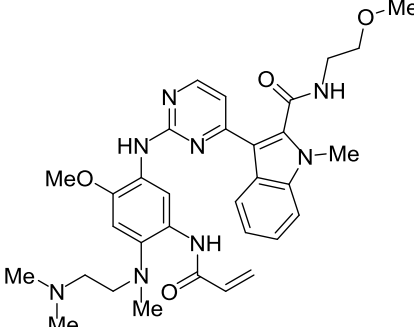
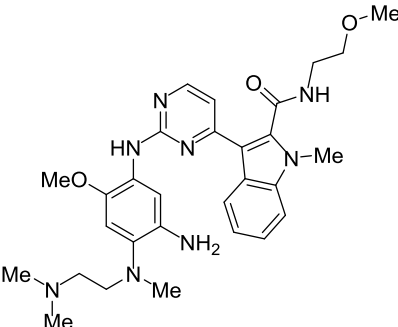
Приклад	Сполука	Аміносполука
82	<p>метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-6-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (ДМСО-d_6) δ 10,22 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,37 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,43 (дд, $J=16,8$, 10,0 Гц, 1H), 6,25 (дд, $J=16,8, 2,0$ Гц, 1H), 5,77 (дд, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,97 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,24 (с, 6H)</p> <p>ЕС-МС m/z: 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	<p>T21</p>
83	<p>метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-6-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,30 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=7,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=16,8, 1,6$ Гц, 1H), 5,80 (дд, $J=10,0, 1,6$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,09 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>ЕС-МС m/z: 558,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	<p>T22</p>
84	<p>ізопропіл-3-(2-((5-акриламід-4-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-6-карбоксилат</p>	<p>T23</p>

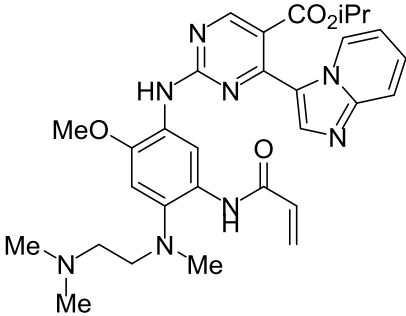
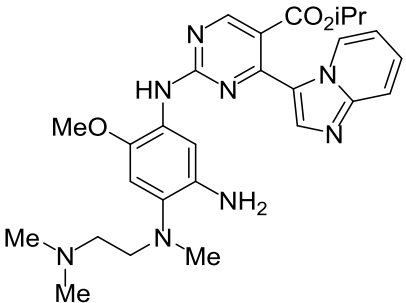
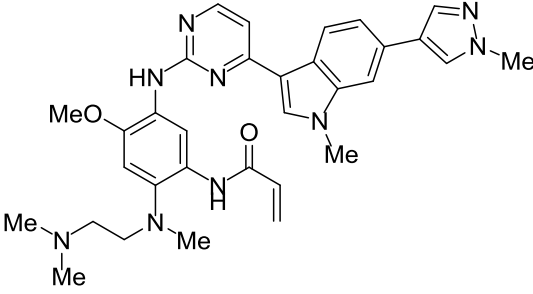
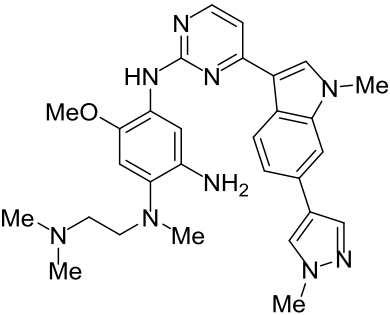
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,75 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,60 (дд, J=17,2, 10,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 5,29 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,11 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,3 (с, 6H), 1,44 (д, J=6,4 Гц, 6H) EC-MS m/z: 586,2 [M+H]$^+$</p>	
85	 <p>ізопропіл-3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-7-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,29 (с, 1H), 8,53-8,48 (м, 2H), 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,59 (дд, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,81 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 5,32 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (м, 2H), 2,35 (с, 6H), 1,45 (д, J=6,4 Гц, 6H) EC-MS m/z: 586,2 [M+H]$^+$</p>	 <p>T24</p>
86	 <p>метил-3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 9,02 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,51 (дд, J=16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,77 (дд, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,06 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 2,32 (с, 6H)</p>	 <p>T25</p>

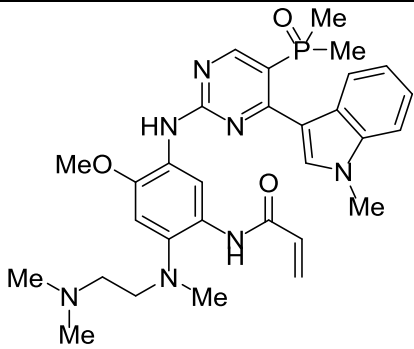
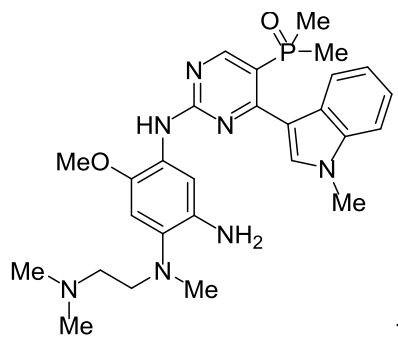
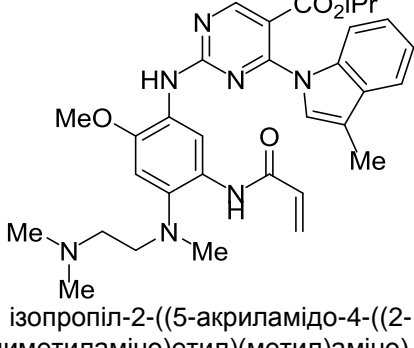
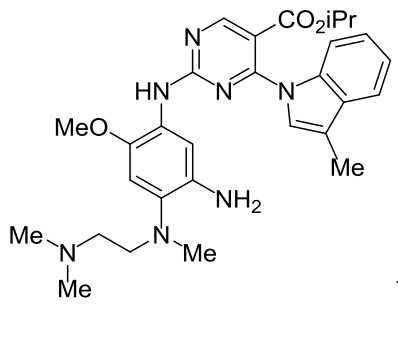
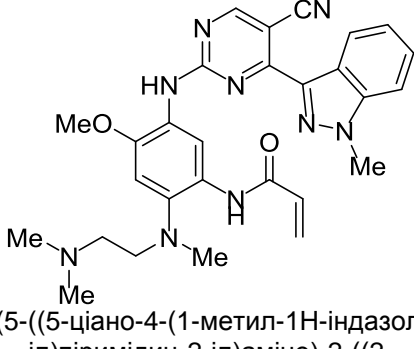
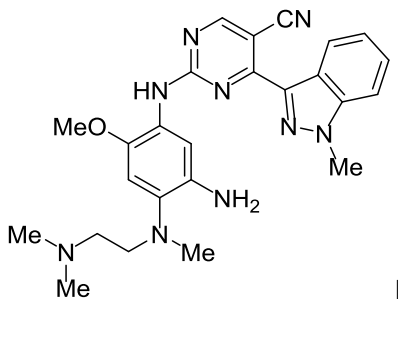
Приклад	Сполука	Аміносполука
	EC-MC m/z: 558,2 [M+H] ⁺	
87	 <p>ізопропіл-3-(2-((5-акриламід-4-((2-метоксибеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбоксилат</p> <p>ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=8,4, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,51 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,76 (дд, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 5,08 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,04 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,43 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,30 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,4 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 586,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T26</p>
88	 <p>N-(5-((4-(2-ціано-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксибеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=8,4, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,51 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,76 (дд, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 5,08 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,04 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,43 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,30 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,4 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 586,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T27</p>

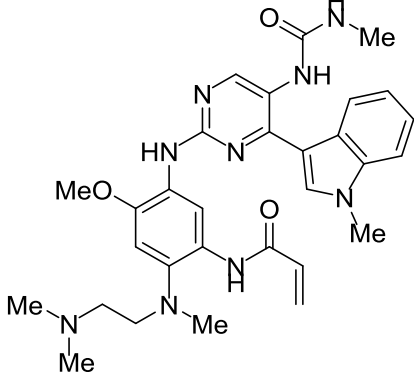
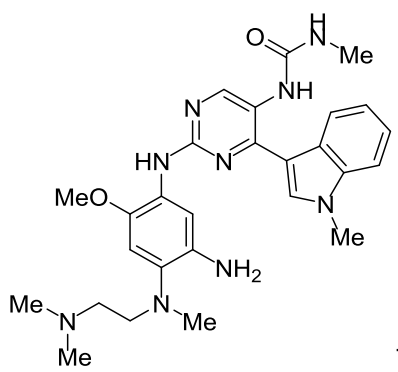
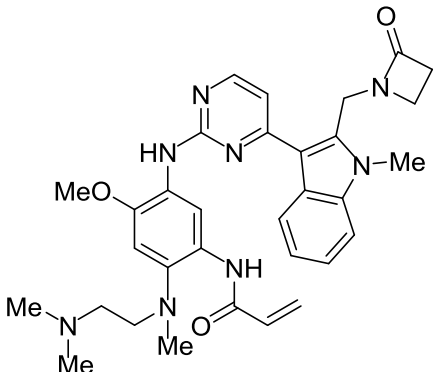
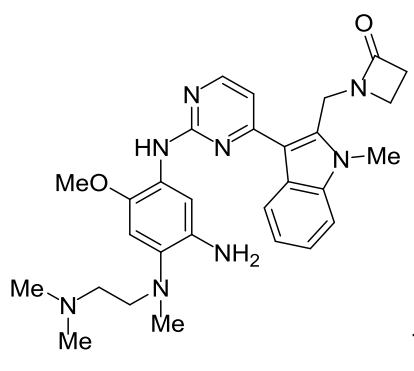
Таблиця 27

Приклад	Сполука	Аміносполука
89	 <p>N-(5-((4-(6-ціано-1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,79 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,56-6,50 (м, 2H), 5,91-5,87 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,03 (м, 2H), 2,75 (с, 6H), 2,72 (м, 2H)</p> <p>EC-MC m/z: 586,2 [M+H]$^+$</p>	 <p>T28</p>
90	 <p>3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-1H-індол-2-карбоксамід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,85 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=8,0, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,51 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,30 (д, J=16,8, Гц, 1H), 5,76 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 6H), 3,10 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 543,2 [M+H]$^+$</p>	 <p>T29</p>
91	 <p>3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-</p>	 <p>T30</p>

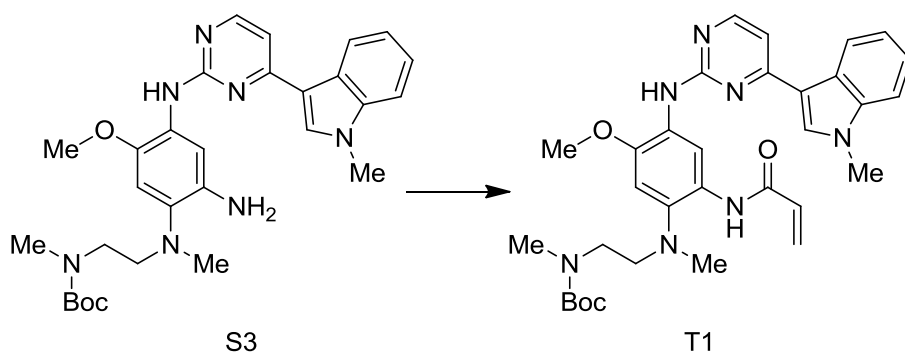
Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>метоксибеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N,1-диметил-1H-індол-2-карбоксамід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,92 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,50 (дд, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,27 (д, J=17,2, Гц, 1H), 5,75 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,33 (с, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 557,2 [M+H]$^+$</p>	
92	 <p>3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксибеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N,N,1-триметил-1H-індол-2-карбоксамід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,95 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,50 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,27 (д, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,75 (дд, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,72, (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 571,3 [M+H]$^+$</p>	 <p>T31</p>
93	 <p>3-(2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксибеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N-(2-метоксietил)-1-метил-1H-індол-2-арбоксамід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,98 (с, 1H), 8,40 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H)</p>	 <p>T32</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
	<p>1H), 7,21 (ддд, J=8,0, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J= 5,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,50 (дд, J=16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,27 (д, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,50 (с, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,07 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,47 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 6H) EC-МС m/z: 601,2 [M+H]⁺</p>	
94	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(імідазол[1,2-а]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 10,05 (уш.с., 1H), 9,42 (с, 1H), 9,11(д, дт, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,70 (т, J= 0,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27 (м, 1H), 6,86 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,45-6,40 (м, 2H), 5,72 (м, 1H), 5,19 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,96 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 1,26 (д, J= 6,4 Гц, 6H) EC-МС m/z: 573,3 [M+H]⁺</p>	 <p>T33</p>
95	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід ЯМР ¹H: (MeOH-d₄) δ 9,39 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,61 (дд, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (дд, J=17,2, 1,2 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,976 (с, 3H), 3,974 (с, 3H), 3,10 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H) EC-МС m/z: 580,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T34</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
96	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-5-((5-(диметилфосфорил)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (MeOH-d_4) δ 8,80 (с, 1 H), 8,60 (д, J= 8,0 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,03 (д, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,35 (д, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,14 (тд, J= 8,0, 1,8 Гц, 1 H), 7,02 (т, J= 8,0 Гц, 1 H), 6,85 (с, 1H), 6,39 (дд, J=17,2, 10,0 Гц, 1 H), 6,18 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1 H), 5,65 (дд, J= 10,0, 1,6 Гц, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 2,94 (т, J= 6,0 Гц, 2 H), 2,58 (с, 3 H), 2,35 (т, J= 6,0 Гц, 2 H), 2,18 (с, 6 H), 1,58 (с, 3 H), 1,55 (с, 3 H)</p> <p>EC-MC m/z: 576,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T35</p>
97	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(3-метил-1H-індол-1-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: не виконували</p> <p>EC-MC m/z: 576,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>T36</p>
98	 <p>N-(5-((5-ціано-4-(1-метил-1H-індазол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)-2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метоксифеніл)акриламід</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl$_3$) δ 10,16 (с, 1H), 8,80 (м, 1H),</p>	 <p>R50</p>

Приклад	Сполука	Аміносполука
	8,50 (д, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 5,67 (д, 1H), 5,30 (м, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,33 (м, 6H), 1,42 (м, 2H) EC-MC m/z: 526,2 [M+H] ⁺	
99	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)-5-(3-метилуреїдо)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід ЯМР ¹H: не виконували EC-MC m/z: 572,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T37</p>
100	 <p>N-(2-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-((2-оксоазетидин-1-іл)метил)-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід ЯМР¹H: (MeOH-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,27 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,91 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,17-7,32 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,48-6,60 (м, 1H), 6,32-6,36 (м, 1H), 5,78 (дд, J=1,57, 10,23 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,05 (т, J=6,02 Гц, 2H), 2,95 (т, J=3,95 Гц, 2H), 2,79 (т, J=3,95 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,47 (т, J=5,96 Гц, 2H), 2,31 (с, 6H) EC-MC m/z: 583,2 [M+H]⁺</p>	 <p>T38</p>

Проміжна сполука U1
трет-бутил-(2-((2-акриламід-5-метокси-4-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)(метил)аміно)етил)(метил)карбамат

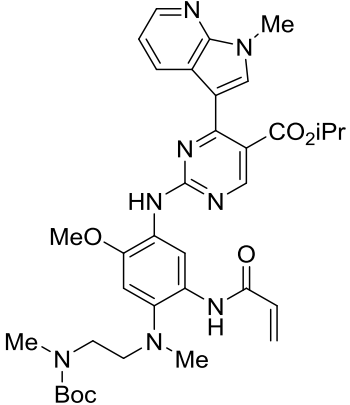
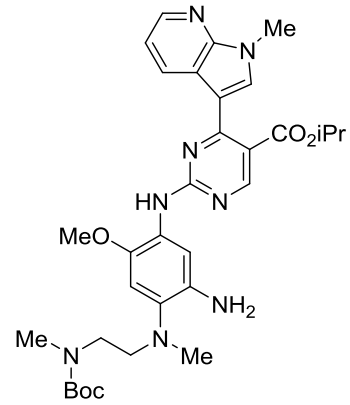


[525] трет-бутил-(2-((2-акриламід-5-метокси-4-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)(метил)аміно)етил)(метил)карбамат синтезували способом, аналогічним до синтезу Прикладу 1, з тією відмінністю, що використовували трет-бутил-(2-((2-аміно-5-метокси-4-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)(метил)аміно)етил)(метил)карбамат (O3).

[526] Наступні проміжні сполуки, проілюстровані в Таблиці 28, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу Прикладу 1.

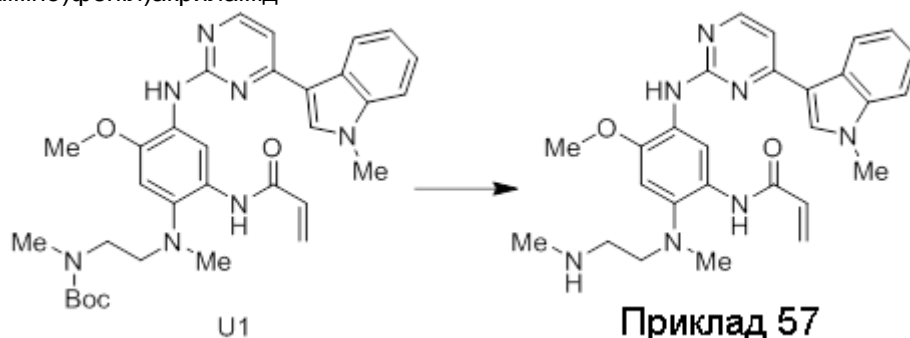
Таблиця 28

Проміжна сполука U	Анілін
<p style="text-align: center;">U2</p>	<p style="text-align: center;">R46</p>
<p style="text-align: center;">U3</p>	<p style="text-align: center;">T14</p>

Проміжна сполука U	Анілін
 <p>U4</p>	 <p>T15</p>

Приклад 57

N-(4-метокси-2-(метил(2-(метиламіно)етил)аміно)-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід



5

[527] До розчину трет-бутил-2-((2-акриламід-5-метокси-4-(4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іламіно)феніл)(метил)аміно)етил(метил)карбамату (U1) (130 мг, 0,22 ммоль) у ДХМ (2 мл) додали ТФК (1 мл). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 10 хв. Послідовно концентрували суміш у вакуумі. Потім отриманий залишок розбавили ДХМ, промили насиченим розчином карбонату калію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очистили за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (5 % MeOH/ДХМ) з одержанням

10

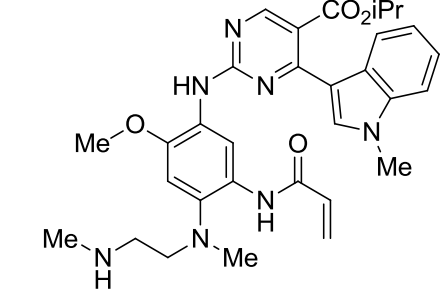
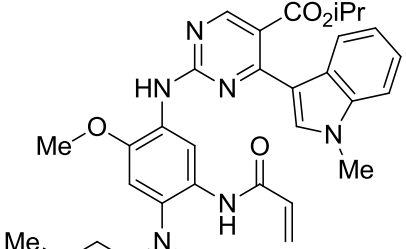
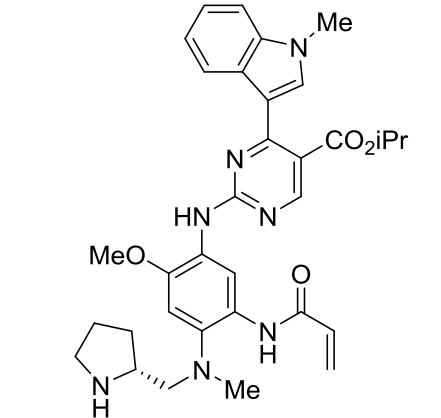
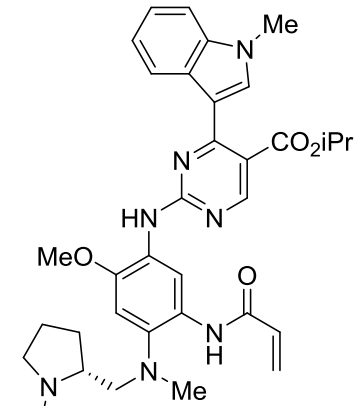
N-(4-метокси-2-(метил(2-(метиламіно)етил)аміно)-5-((4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-2-іл)аміно)феніл)акриламід (Приклад 57) у вигляді жовтого порошку (52 мг, вихід 48 %). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ 9,65(з, 1H), 8,90 (уш. с., 1H), 8,86 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28-8,33 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,16-7,24 (м, 3H), 7,0 (м, 1H), 6,25-6,29 (д, 1H), 5,75 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,58 (с, 3H). МС m/z 574,5 $[M+H]^+$.

15

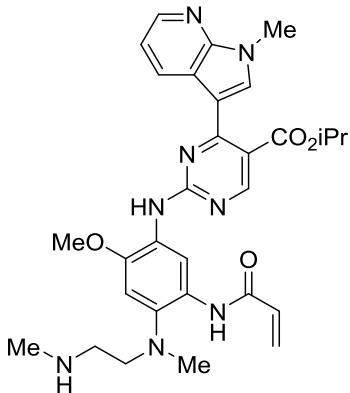
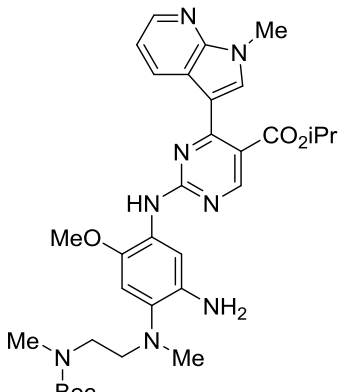
[528] Наступні Приклади сполук, проілюстровані в Таблиці 29, були синтезовані способом, аналогічним до синтезу Прикладу 57.

20

Таблиця 29

Приклад	Сполука	Вос-захищений амін
58	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 7,82 (с, 1 H), 7,70 (уш. с., 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,25 (д, 1 H), 7,18 (дд, 1 H), 7,00 (дд, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 6,37 (д, 1 H), 5,70 (д, 1 H), 5,04 (м, 1 H), 3,87 (с, 6 H), 3,19 (с, 2 H), 2,84 (с, 2 H), 2,52 (с, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 1,06 (д, 6 H) MC m/z 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>U2</p>
73	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)-аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилат ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,57 (уш. с., 1 H), 8,86 (с, 1 H), 8,46 (уш. с., 1 H), 7,78 (с, 1 H), 7,62 (уш. с., 1 H), 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,22 (т, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,07-7,15 (м, 1 H), 6,60-6,71 (м, 2 H), 6,37 (д, J = 16,7 Гц, 1 H), 5,64-5,73 (м, 1 H), 5,01 (дт, J = 12,5, 6,2 Гц, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 3,50 (м, 1 H), 3,03-3,12 (м, 1 H), 2,90-2,99 (м, 1 H), 2,82 (уш. с., 2 H), 2,63 (с, 3 H), 1,82-1,92 (м, 1 H), 1,69-1,78 (м, 2 H), 1,24-1,36 (м, 2 H), 1,06 (д, J = 6,1 Гц, 6 H) EC-MC m/z: 598,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>U3</p>

Таблиця 29

Приклад	Сполука	Вос-захищений амін
74	 <p>ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР ^1H: (CDCl_3) δ 9,61 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,71 (уш. с., 1H), 8,54 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (уш. с., 1H), 7,87 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 6,57-6,75 (м, 2H), 6,43 (дд, J = 16,9, 1,8 Гц, 1H), 5,65-5,77 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,86-3,02 (м, 2H), 2,73 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,11 (д, J = 6,4 Гц, 6H)</p> <p>EC-MC m/z: 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p>	 <p>U4</p>

Біологічні Приклади

Приклади 101: ASV і NPG Інсерційні Мутації в Екзоні 20 EGFR

[529]

- Здатність сполуки селективно інгібувати інсерційні мутації в 20 екзоні EGFR може бути оцінена, з використанням клітини Ba/F3, лінії клітин миші pro-B, які були трансдуковані вставками в 20 екзоні EGFR. Вектор експресії pLVX-IRES puro (Clontech), що кодує NPG (H773_V774insNPG) або ASV (V769_D770insASV) вставки в екзон 20 EGFR людини, трансфікували в клітини HEK293 за допомогою Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific), з одержанням вірусу, що кодує вставки в 20 екзон EGFR. Клітини Ba/F3 (DSMZ) збережені в живильному RPMI СЕРЕДОВИЩІ 1640, з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки, 200 мкМ L-глутаміну/ 200 мкг/мл пеніциліну/ 200 мкг/мл стрептоміцину (Life Technology) і 10 нг/мл ІЛ-3 (R&D system), були інфіковані вірусом EGFR Exon20 і послідовно відібрані за допомогою пуроміцину (Life Technology) і елімінації ІЛ-3. Клітини Ba/F3, які експресують вставки в екзон 20 EGFR (що називається Ba/F3-EGFR-Exon20-NPG або Ba/F3-EGFR-Exon20-ASV), можуть розмножуватися за відсутності ІЛ-3. Антипроліферативна активність сполук була визначена в такий спосіб : клітини Ba/F3-EGFR-Exon20 (NPG або ASV), висіяні в 96-лункові планшети (2500 клітин/лунку), обробили серією концентрацій (4-кратне розведення, верхня концентрація: 10000 нМ) тестованої сполуки (розчиненої в ДМСО). Планшети інкубували протягом 72 год при 37 °C в інкубаторі з 5 % CO_2 і число життєздатних клітин було побічно виміряне за допомогою тесту оцінки проліфераційної активності (Celltiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)). Цей тест являє собою колориметричний метод для визначення числа життєздатних клітин шляхом вимірювання їх метаболічної активності при розпізнавання ферментативного перетворення тетразолієвих солей у сині похідні формагану. Реагент (20 мкл) додали в кожну лунку і планшети повернули в інкубатор на 2 год. Потім абсорбцію в кожній лунці вимірювали при 490 нм, використовуючи планшет-рідер Envision (Perkin Elmer). Значення IC_{50} розраховували, визначаючи концентрацію сполуки, необхідну для зниження сигналу MTS на 50 % у порівнянні з контролем ДМСО в кривих

найкращого наближення, використовуючи програмне забезпечення Microsoft XLfit або Accelrys Pipeline Pilot.

Приклад 102: Делеція Екзону 19 EGFR і Конкурентні мутації Екзону 20 T790M

[530]

Здатність сполуки селективно інгібувати делецію в екзоні 19 EGFR і конкурентні мутації T790M, може бути оцінена, використовуючи клітини Ba/F3, мишину лінію клітин pro-B, які були трансдуковані делецією в екзоні 19 EGFR і мутацією T790M. Вектор експресії, pLVX-IRES puro (Clontech), що кодує делецію EGFR E746-A750 і мутацію T790M у людини, був трансфікований у клітини HEK293 за допомогою Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific), з одержанням вірусу, що кодує делецію екзону 19 EGFR і мутації T790M. Клітини Ba/F3 (DSMZ), збережені в живильному RPMI СЕРЕДОВИЩІ 1640 з добавкою 10 % фетальної бичачої сироватки, 200 мкМ L-глутаміну/ 200 мкг/мл пеніциліну/ 200 мкг/мл стрептоміцину (Life Technology) і 10 нг/мл ІЛ-3 (R&D system), були інфіковані за допомогою вірусу EGFR E746-A750 делеції і вірусу T790M мутації і послідовно відібрані за допомогою пуроміцину (Life Technology) і елімінації ІЛ-3. Клітини Ba/F3, які експресують делецію EGFR E746-A750 і мутацію T790M (що називаються Ba/F3--EGFR-Del/T790M), можуть розмножуватися за відсутності ІЛ-3. Антипроліферативна активність сполук була визначена в такий спосіб: Клітини BaF3--EGFR-Del/T790M, висіяні в 96-лункові планшети (2500 клітин/лунку), обробили серією концентрацій (4-кратне розведення, верхня концентрація: 10000 нМ) тестованої сполуки (розчиненої ДМСО). Планшети інкубували протягом 72 год при 37 °C в інкубаторі з 5 % CO₂ і число життєздатних клітин у кожній лунці побічно вимірювали за допомогою тесту оцінки проліфераційної активності (Celltiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)); цей тест являє собою колориметричний метод для визначення числа життєздатних клітин шляхом вимірювання їх метаболічної активності, розпізнаванням ферментативного перетворення тетразолієвих солей у сині похідні формазану). Реагент (20 мкл) додали в кожен лунку і планшети повернули в інкубатор на 2 год. Потім абсорбцію в кожній лунці вимірювали при 490 нм, використовуючи планшет-рідер Envision (Perkin Elmer). Значення IC₅₀ розраховували, визначаючи концентрацію сполуки, необхідну для зниження сигналу MTS на 50 % у порівнянні із ДМСО контролем у кривих найкращого наближення, використовуючи програмне забезпечення Microsoft XLfit або Accelrys Pipeline Pilot.

Приклад 103: EGFR конкурентні мутації Екзону 21 L858R і Екзону 20 T790M

[531]

Здатність сполуки селективно інгібувати конкурентні мутації EGFR L858R і T790M, може бути оцінена, використовуючи клітини Ba/F3, мишину лінію клітин pro-B, які були трансдуковані подвійними мутаціями EGFR L858R і T790M. Вектор експресії pLVX-IRES puro (Clontech), що кодує подвійну мутацію EGFR L858R і T790M у людини, був трансфікований у клітини HEK293 за допомогою Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific), з одержанням вірусу, що кодує подвійні мутації EGFR L858R і T790M. Клітини Ba/F3 (DSMZ), збережені в живильному RPMI СЕРЕДОВИЩІ 1640 з добавкою 10 % фетальної бичачої сироватки, 200 мкМ L-глутаміну/ 200 мкг/мл пеніциліну/ 200 мкг/мл стрептоміцину (Life Technology) і 10 нг/мл ІЛ-3 (R&D system), були інфіковані вірусом подвійних мутацій EGFR L858R і T790M і послідовно відібрані за допомогою пуроміцину (Life Technology) і елімінації ІЛ-3. Клітини Ba/F3, які експресують подвійну мутацію EGFR L858R і T790M (що називаються Ba/F3-EGFR L858R/T790M), можуть розмножуватися за відсутності ІЛ-3. Антипроліферативну активність сполук визначали в такий спосіб: Клітини BaF3-EGFR L858R/T790M, висіяні в 96-лункові планшети (2500 клітин/лунку), були оброблені серією концентрацій (4-кратне розведення, верхня концентрація: 10000 нМ), тестованої сполуки (розчиненої в ДМСО). Планшети інкубували протягом 72 год при 37°C в інкубаторі з 5 % CO₂ і число життєздатних клітин у кожній лунці побічно вимірювали за допомогою тесту оцінки проліфераційної активності (Celltiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)); цей тест являє собою колориметричний метод для визначення числа життєздатних клітин шляхом вимірювання їх метаболічної активності, розпізнаючи ферментативне перетворення тетразолієвих солей у сині похідні формазану). Реагент (20 мкл) додали в кожен лунку і планшети повернули в інкубатор на 2 год. Потім абсорбцію в кожній лунці виміряли при 490 нм, використовуючи планшет-рідер Envision (Perkin Elmer). Значення IC₅₀ розраховували, визначаючи концентрацію сполуки, необхідну для зниження сигналу MTS на 50 % у порівнянні з контролем ДМСО в кривих найкращого наближення, використовуючи програмне забезпечення Microsoft XLfit або Accelrys Pipeline Pilot.

Приклад 104: Інсерційна мутація HER2 Екзону 20 YVMA

[532]

Здатність сполуки селективно інгібувати інсерційні мутації Her2 екзону 20 YVMA може бути оцінена, використовуючи клітини Ba/F3, мишину лінію клітин pro-B, які були трансдуковані вставками Her2 Exon20 YVMA. Вектор експресії pLVX-IRES puro (Clontech), що

кодує вставки EGFR екзону 20 YVMA (A775_G776ins YVMA) у людини, був трансфікований у клітини HEK293 за допомогою Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific), з одержанням вірусу, що кодує вставки в екзоні 20 EGFR. Клітини Ba/F3 (DSMZ), збережені в живильному RPMI СЕРЕДОВИЩІ 1640 з добавками 10 % фетальної бичачої сироватки, 200 мкМ L-глутаміну/ 200 мкг/мл пеніциліну/ 200 мкг/мл стрептоміцину (Life Technology) і 10 нг/мл ІЛ-3 (R&D system), були інфіковані вірусом EGFR Exon20 і послідовно відібрані за допомогою пуроміцину (Life Technology) і елімінації ІЛ-3. Клітини Ba/F3, які експресують вставки Her2 Exon20 YVMA (що називаються Ba/F3- Her2 Exon20 YVMA), можуть розмножуватися за відсутності ІЛ-3. Проліферативну активність сполук визначили в такий спосіб: Клітини Baf3- Her2 Exon20 YVMA, висіяні в 96-лункові планшети (2500 клітин/лунку), обробили серією концентрацій (4-кратне розведення, верхня концентрація: 10000 нМ) тестованої сполуки (розчиненої в ДМСО). Планшети інкубували протягом 72 год при 37 °C в інкубаторі з 5 % CO₂ і число життєздатних клітин у кожній лунці непрямо виміряли за допомогою тесту оцінки проліферативної активності (Celltiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega); цей тест являє собою колориметричний метод для визначення числа життєздатних клітин шляхом вимірювання їх метаболічної активності, розпізнаванням ферментативного перетворення тетразолієвих солей у сині похідні формагану). Реагент (20 мкл) додали в кожен лунку і планшети повернули в інкубатор на 2 год. Потім абсорбцію в кожній лунці виміряли при 490 нм, використовуючи планшет-рідер Envision (Perkin Elmer). Значення IC₅₀ розраховували, визначаючи концентрацію сполуки, необхідну для зниження сигналу MTS на 50 % у порівнянні з контролем ДМСО в кривих найкращого наближення, використовуючи програмне забезпечення Microsoft XLfit або Accelrys Pipeline Pilot.

[533] У Таблиці 30 наведені дані IC₅₀ для вставок ASV і NPG у мутантний екзон 20 EGFR для ілюстративних прикладів сполук. Дані IC₅₀ мутації DT наведені разом з даними IC₅₀ вставки YVMA у мутантний екзон 20 HER2 для ілюстративних прикладів сполук. Сполуки групи А мають значення IC₅₀ для вказаних нижче мутацій близько 100 нМ. Сполуки групи В мають значення IC₅₀ для вказаних мутацій між близько 100 до близько 500 нМ. Сполуки групи С мають значення IC₅₀ для вказаних мутацій більше, ніж близько 500 до близько 1 мкМ. Сполуки групи D мають значення IC₅₀ для вказаної мутації більше, ніж близько 1 мкМ. "НЕМАЄ ДАНИХ" означає, що дані відсутні і це не повинно бути інтерпретовано як сполука, що має конкретну активність, таку як, наприклад, Група D.

Таблиця 30

Приклад	IC ₅₀ вставка ASV в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ вставка NPG в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ T790M мутації і делеції 19 екзону EGFR	IC ₅₀ L858R і T790M мутації 21 екзону EGFR	IC ₅₀ вставка Her2 в 20 екзон YVMA
1	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
2	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
3	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
4	B	A	B	НЕМАЄ ДАНИХ	B
5	B	B	B	B	B
6	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B

Таблиця 30

Приклад	IC ₅₀ вставка ASV в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ вставка NPG в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ T790M мутації і делеції 19 екзону EGFR	IC ₅₀ L858R і T790M мутації 21 екзону EGFR	IC ₅₀ вставка Her2 в 20 екзон YVMA
7	B	A	A	A	B
8	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
9	A	A	A	A	A
10	A	A	A	A	A
11	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
12	D	D	D	НЕМАЄ ДАНИХ	D
13	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
14	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
15	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
16	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
17	A	A	A	A	A
18	D	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D
19	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
20	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
21	C	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
22	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
23	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
24	B	A	A	A	C
25	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
26	НЕМАЄ ДАНИХ	C	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D
27	НЕМАЄ ДАНИХ	C	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D
28	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B

Таблиця 30

Приклад	IC ₅₀ вставка ASV в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ вставка NPG в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ T790M мутації і делеції 19 екзону EGFR	IC ₅₀ L858R і T790M мутації 21 екзону EGFR	IC ₅₀ вставка Her2 в 20 екзон YVMA
29	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
30	A	A	A	A	A
31	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
32	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
33	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
34	A	A	A	A	A
35	A	A	A	A	A
36	A	A	A	A	A
37	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
38	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
39	B	A	D	НЕМАЄ ДАНИХ	D
40	B	B	C	НЕМАЄ ДАНИХ	D
41	C	B	D	НЕМАЄ ДАНИХ	D
42	D	D	D	НЕМАЄ ДАНИХ	D
43	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
44	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
45	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
46	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
47	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
48	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
49	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
50	НЕМАЄ ДАНИХ	D	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D

Таблиця 30

Приклад	IC ₅₀ вставка ASV в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ вставка NPG в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ T790M мутації і делеції 19 екзону EGFR	IC ₅₀ L858R і T790M мутації 21 екзону EGFR	IC ₅₀ вставка Her2 в 20 екзон YVMA
51	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
52	A	A	A	A	B
53	НЕМАЄ ДАНИХ	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
54	НЕМАЄ ДАНИХ	C	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D
55	D	B	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D
56	A	A	A	A	A
57	B	A	A	A	B
58	A	A	A	A	A
59	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
60	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	D
61	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
62	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
63	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
64	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
65	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
66	A	A	A	A	A
67	A	A	A	A	A
68	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
69	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
70	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
71	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
72	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B

Таблиця 30

Приклад	IC ₅₀ вставка ASV в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ вставка NPG в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ T790M мутації і делеції 19 екзону EGFR	IC ₅₀ L858R і T790M мутації 21 екзону EGFR	IC ₅₀ вставка Her2 в 20 екзон YVMA
73	A	A	A	A	A
74	A	A	A	B	B
75	D	C	B	НЕМАЄ ДАНИХ	D
76	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
77	A	A	A	A	A
78	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
79	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
80	D	D	D	НЕМАЄ ДАНИХ	D
81	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	C
82	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
83	B	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
84	C	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	C
85	B	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
86	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	C
87	B	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	C
88	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
89	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
90	B	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	C
91	B	НЕМАЄ ДАНИХ	A	B	C
92	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
93	C	НЕМАЄ ДАНИХ	B	C	D
94	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A

Таблиця 30

Приклад	IC ₅₀ вставка ASV в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ вставка NPG в 20 екзон EGFR	IC ₅₀ T790M мутації і делеції 19 екзону EGFR	IC ₅₀ L858R і T790M мутації 21 екзону EGFR	IC ₅₀ вставка Her2 в 20 екзон YVMA
95	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A	A	B
96	D	НЕМАЄ ДАНИХ	B	B	D
97	B	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	B
98	A	A	A	НЕМАЄ ДАНИХ	A
99	C	НЕМАЄ ДАНИХ	D	D	D
100	НЕМАЄ ДАНИХ	НЕМАЄ ДАНИХ	НЕМАЄ ДАНИХ	НЕМАЄ ДАНИХ	НЕМАЄ ДАНИХ

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ КІНАЗ

<130> 477A PCT

<140>

<141>

<150> 62/014500

<151> 2014-06-19

<160> 5

<170> PatentIn версії 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ser Val Asp
1 5

<210> 2

<211> 4

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Thr Pro
1

<210> 3

<211> 4

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gly Asn Pro His
1

<210> 4

<211> 4

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

<400> 4

Phe Gln Glu Ala
1

<210> 5

<211> 4

<212> ПРТ

<213> Homo sapiens

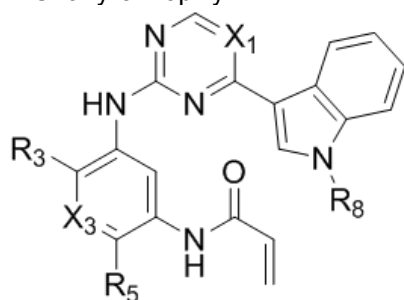
<400> 5

Tyr Val Met Ala
1

2

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули Bf



Формула Bf

або її фармацевтично прийнятна форма, у якій:

X_1 являє собою CR_1 ;

X_3 вибраний з N і CR_4 ;

R_1 являє собою естер, заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_3 та R_4 кожний незалежно вибраний з H, алкілу, алкоксигрупи, галогену, CN та NO_2 , кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_5 вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_{11}$ та $-SR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; або, коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} та R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклічної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

або R_4 та R_5 можуть бути взяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкілної, гетероциклічної, арильної або гетероарильної групи, кожна з яких незалежно заміщена 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

R_8 вибраний з H, C_{6-10} ацилу, алкілу, циклоалкілу, амідогрупи, аміногрупи, карбамату, карбонілу та сечовини, кожний з яких заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ;

кожен R_{10} та R_{11} незалежно вибраний з H, C_{6-10} ацилу, алкілу, карбонілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, C_{6-14} арилу та гетероарилу, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1, 2 або 3 R_{12} ; і

кожен R_{12} незалежно вибраний з C_{6-10} ацилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкоксигрупи, арилоксигрупи, алкоксикарбонілу, амідогрупи, аміногрупи, карбонату, карбамату, карбонілу, естеру, галогену, CN, NO_2 , гідроксилу, фосфату, фосфонату, фосфінату, фосфіноксиду, тіогрупи, алкілтіогрупи, арилтіогрупи, тіокарбонілу, сульфонілу, сульфонамідилу, сульфоксилу, сульфонату, сечовини, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, C_{6-14} ациларилу, алкоксіалкілу, аміноалкілу та гетероарилу; причому

алкіл належить до радикала, який складається виключно з атомів вуглецю та водню, який має від одного до десяти атомів вуглецю;

алкеніл належить до радикала, який складається виключно з атомів вуглецю та водню, який містить щонайменше один подвійний зв'язок і має від двох до десяти атомів вуглецю;

алкініл належить до радикала, який складається виключно з атомів вуглецю та водню, який містить щонайменше один потрійний зв'язок і має від двох до десяти атомів вуглецю;

алкоксигрупа належить до -O-алкільної групи;

циклоалкіл належить до 3-10-членного циклічного радикала, який містить лише атоми вуглецю та водню;

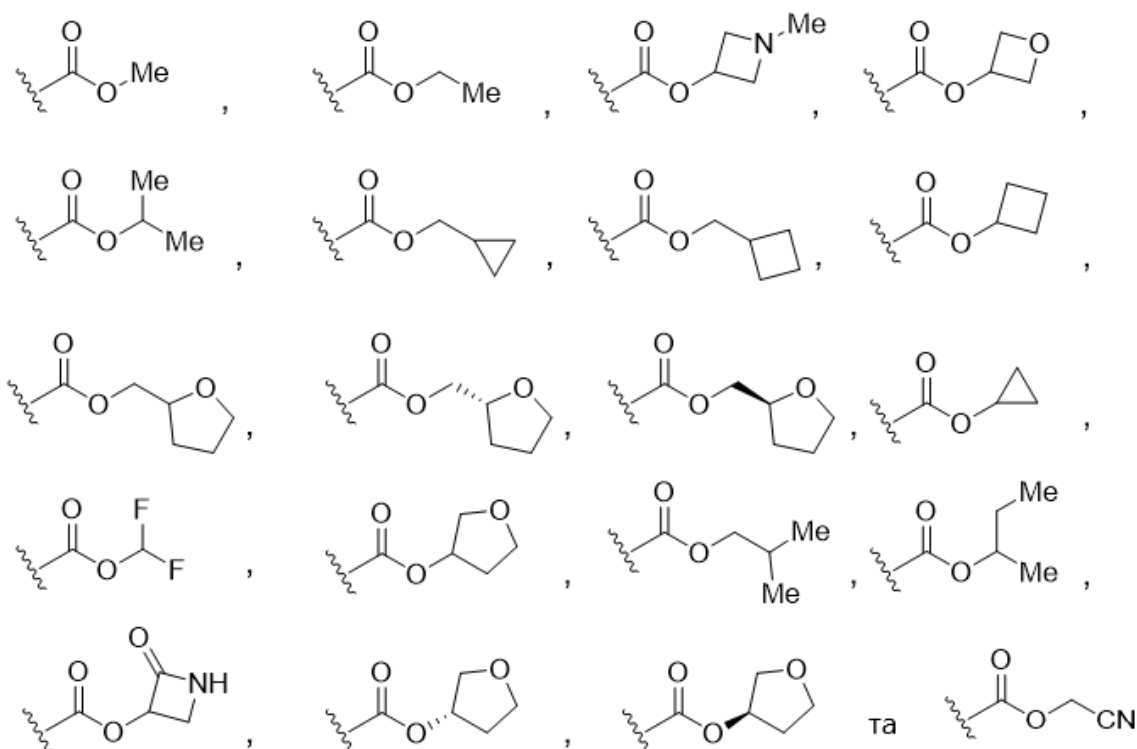
гетероциклоалкіл або гетероцикліл належать до 3-18-членного неароматичного циклічного радикала, який має щонайменше один гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору та сірки; і гетероарил належить до 5-18-членної ароматичної кільцевої системи, що має щонайменше один гетероатом, вибраний з азоту, кисню, фосфору та сірки;

амідогрупа належить до хімічного фрагмента з формулою $-C(O)N(R^b)_2$, де R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галоалкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу та гетероциклоалкілу;

аміногрупа належить до $-N(R^b)_2$, $-N(R^b)-R^b$ або $-R^bN(R^b)R^b$ -радикальної групи, де кожен R^b незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галоалкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу та гетероциклоалкілу;

карбоніл належить до $-(C=O)$ -радикала;

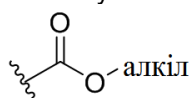
естер належить до групи, вибраної з



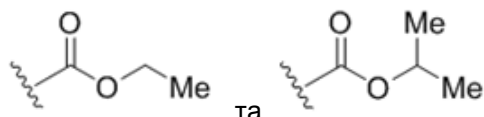
2. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 1, у якій X_1 являє собою CR_1 ; та R_1 являє собою естер.

3. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 1 або 2, у якій X_3 являє собою CR_4 та R_4 являє собою H.

4. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 2, у якій R_1 являє собою



5. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 4, у якій R_1 вибраний з



6. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за будь-яким з пп. 1-3, у якій R_3 вибраний з H та алкоксигрупи.

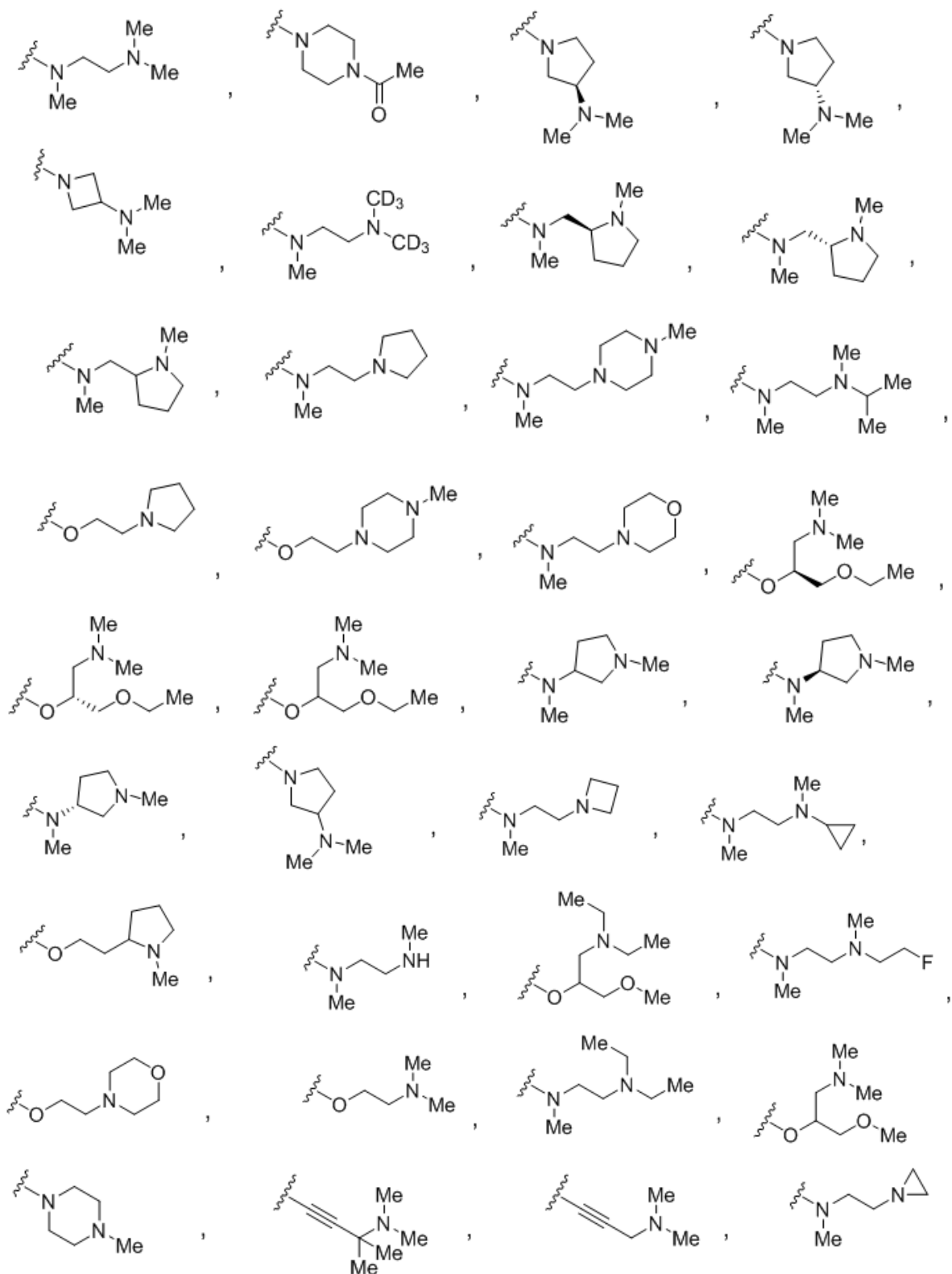
7. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 6, у якій алкоксигрупа являє собою -OMe.

8. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за будь-яким з пп. 1-3, у якій R_5 являє собою -NR₁₀R₁₁, R_{10} являє собою алкіл, R_{11} являє собою алкіл, заміщений 1 або 2 R_{12} , та R_{12} являє собою аміногрупу, гетероциклолалкіл або гетероциклі.

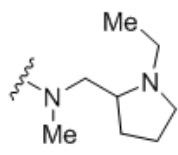
9. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за будь-яким з пп. 1-3, у якій R_5 являє собою -NR₁₀R₁₁, та R_{10} і R_{11} взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, заміщеної 0 або 1 R_{12} .

10. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за будь-яким з пп. 1-3, у якій R_5 являє собою -OR₁₁, R_{11} являє собою алкіл, заміщений 0, 1 або 2 R_{12} , та кожен R_{12} незалежно вибраний з гетероциклілу, гетероцикліалалкілу, алкоксіалкілу та аміноалкілу.

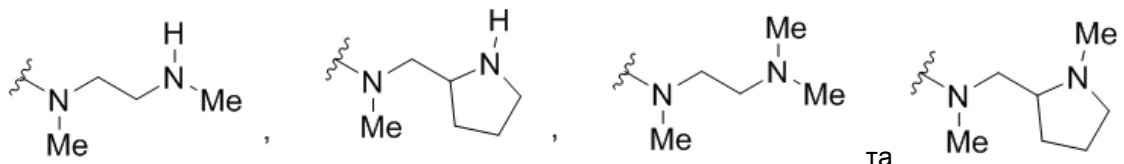
11. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за будь-яким з пп. 1-3, у якій R_5 вибраний з



5 та



12. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за будь-яким з пп. 1-3, у якій R₅ вибраний з



13. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 1, у якій:

X_1 вибраний з N та CR_1 ;

X_3 являє собою CR_4 ;

5 R_1 являє собою естер;

R_3 являє собою алкоксигрупу;

R_4 являє собою H;

R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$;

R_8 вибраний з H та алкілу;

10 R_{10} являє собою алкіл; і

R_{11} являє собою алкіл, заміщений одним R_{12} , та R_{12} заміщений аміногрупою або гетероциклілом.

14. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 1, у якій:

X_1 являє собою CR_1 ;

X_3 являє собою CR_4 ;

15 R_1 являє собою естер;

R_3 являє собою алкоксигрупу;

R_4 являє собою H;

R_5 вибраний з H, алкінілу, $-NR_{10}R_{11}$ та $-OR_{11}$, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1 або 2 R_{12} ,

20 та R_{12} являє собою аміногрупу, алкоксигрупу або гетероцикліл; або, коли R_5 являє собою $-NR_{10}R_{11}$, тоді R_{10} та R_{11} можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням гетероциклільної або гетероарильної групи, кожна з яких заміщена 1 R_{12} , та R_{12} являє собою алкіл або аміногрупу;

R_8 являє собою алкіл; та

25 R_{10} та R_{11} кожний незалежно являє собою алкіл, кожний з яких незалежно заміщений 0, 1 або 2 R_{12} , та R_{12} являє собою аміногрупу, алкоксигрупу або гетероцикліл.

15. Сполука або фармацевтично прийнятна форма за п. 1, у якій сполука Формули Vf являє собою сполуку, вибрану з:

втор-бутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

30 ізобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

циклопропілметил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

35 циклобутил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

метил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

оксетан-3-іл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

40 ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

етил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

45 ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

ізопропіл-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил(2-(метиламіно)етил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

50 метил-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

ізопропіл-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

55 етил-(R)-2-((5-акриламід-2-метокси-4-(метил((1-метилпіролідін-2-іл)метил)аміно)феніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

ізопропіл-2-((5-акриламід-4-(2-(диметиламіно)етокси)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

метил-2-((5-акриламід-4-(3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

5 метил-2-((5-акриламід-4-(3-(диметиламіно)пропіл)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-метил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

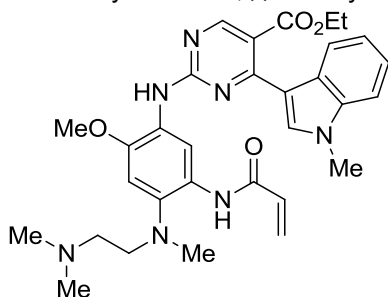
метил-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-(диметиламіно)-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-етил-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату;

10 ізопропіл-4-(1-ацетил-1H-індол-3-іл)-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)піримідин-5-карбоксилату та

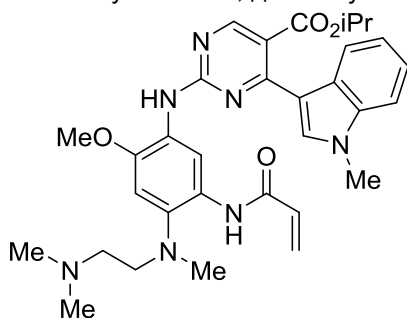
ізопропіл-2-((5-акриламід-4-((2-(диметиламіно)етил)(метил)аміно)-2-метоксифеніл)аміно)-4-(1-циклопропіл-1H-індол-3-іл)піримідин-5-карбоксилату або її фармацевтично прийнятної форми.

15 16. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



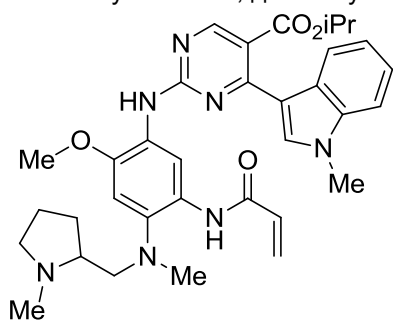
або її фармацевтично прийнятну форму.

17. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



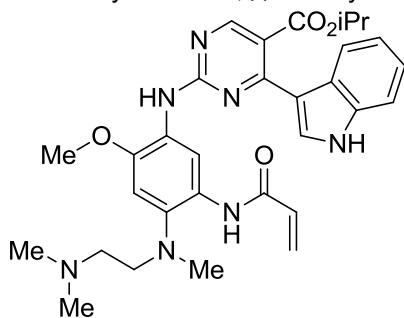
20 або її фармацевтично прийнятну форму.

18. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



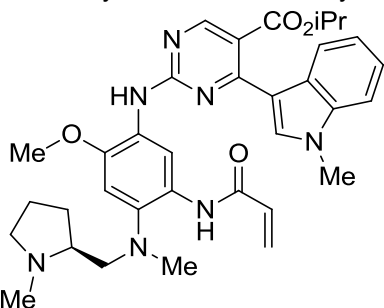
або її фармацевтично прийнятну форму.

19. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



або її фармацевтично прийнятну форму.

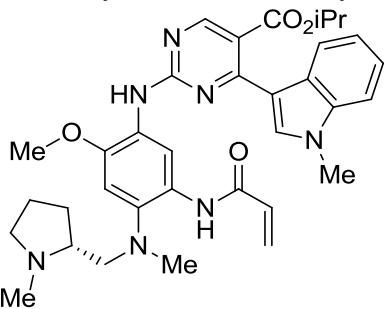
20. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



5

або її фармацевтично прийнятну форму.

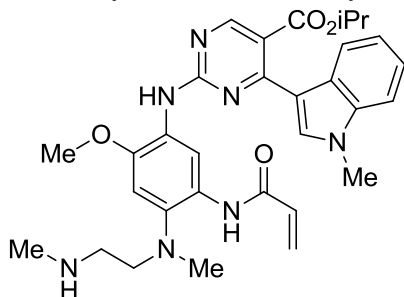
21. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



або її фармацевтично прийнятну форму.

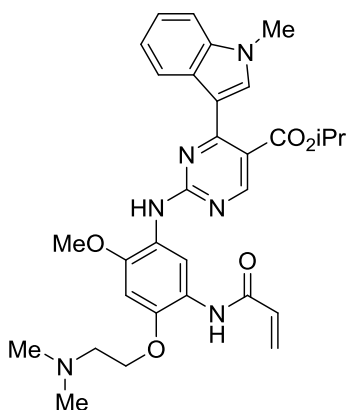
10

22. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



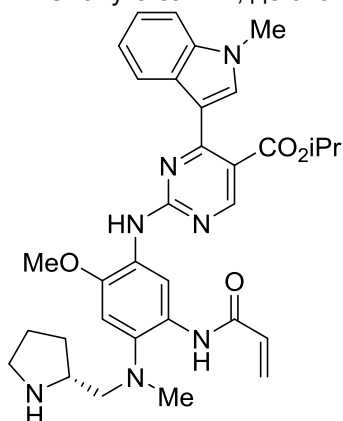
або її фармацевтично прийнятну форму.

23. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



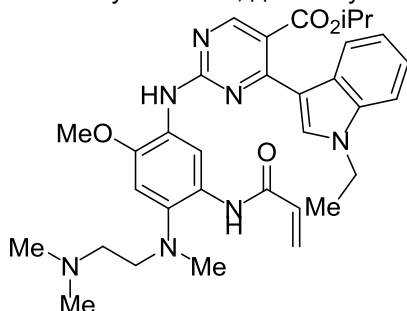
або її фармацевтично прийнятну форму.

24. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



5 або її фармацевтично прийнятну форму.

25. Сполука за п. 1, де сполука Формули Vf являє собою



або її фармацевтично прийнятну форму.

10 26. Фармацевтична композиція, що включає сполуку або її фармацевтично прийнятну форму за будь-яким з пп. 1-25 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або несуче середовище.

27. Застосування сполуки Формули Vf або її фармацевтично прийнятної форми за будь-яким з пп. 1-25 для приготування лікарського засобу для лікування раку, пов'язаного з однією або більше інсерційними або делеційними мутаціями у домені екзона 20 EGFR або HER2.

15 28. Застосування за п. 27, у якому рак являє собою рак легень, колоректальний рак, рак підшлункової залози, рак голови та шиї, рак молочної залози, рак яєчника, рак матки або рак шлунка.

29. Застосування за п. 27, у якому рак являє собою недрібноклітинний рак легень (НДРЛ).

20

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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