



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124074** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

C07D 487/04 (2006.01)**C07D 519/00****A61K 31/519** (2006.01)

A61P 35/00

A61P 37/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

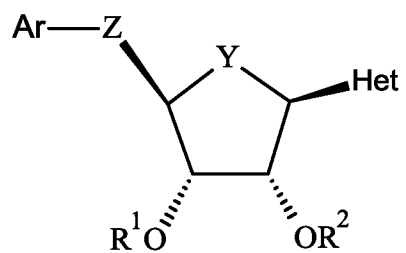
(21) Номер заявки: а 2019 04546	(72) Винахідник(и): Ву Тонгфей (BE), Бремер Дірк (BE), Беке Лейс (BE), Буккс Ан (BE), Ділс Гастон Станіслас Марселла (BE), Лосон Едвард Чарльз (US), Мерпул Лівен (BE), Панде Вінет (BE), Параде Маркус Корнеліс Бернардус Катарина (BE), Схепенс Вім Берт Грит (BE), Сунь Веймей (US), Тюринг Йоганнес Вільгельмус Йогн Ф. (BE), В'єлевуа Марсель (BE)
(22) Дата подання заявки: 02.10.2017	(73) Володілець (володільці): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 15.07.2021	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/403,336, 17157785.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 96/40686 A1, 19.12.1996 WO 2015/200680 A2, 30.12.2015 WO 2017/032840 A1, 02.03.2017 KUNG P P ET AL, "Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 5'-deoxy- 5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) substrates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 11, doi:10.1016/J.BMCL.2005.03.107, ISSN 0960- 894X, (20050602), pages 2829 - 2833
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.10.2016, 24.02.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2019, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 14.07.2021, Бюл.№ 28	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2017/074983, 02.10.2017	

(54) АНАЛОГИ КАРБАНУКЛЕОЗИДУ, ЗАМІЩЕНІ МОНОЦИКЛІЧНОЮ ТА БІЦИКЛІЧНОЮ КІЛЬЦЕВОЮ СИСТЕМОЮ, ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ PRMT5

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових аналогів карбануклеозиду, заміщених моноциклічною та біциклічною кільцевою системою, формули (I):

UA 124074 C2



, (I)

де замісники мають значення, визначені у формулі винаходу. Сполуки згідно з даним винаходом придатні як інгібітори PRMT5. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки як активний інгредієнт, а також застосування вказаних сполук як лікарського препарату.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових аналогів карбануклеозиду, заміщених моноциклічною та біциклічною кільцевою системою, придатних як інгібітори PRMT5. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять вказані сполуки як активний інгредієнт, а також застосування вказаних сполук як лікарського препарату.

Передумови створення винаходу

PRMT5, також описаний як Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen або Dart5, є однією з основних метилтрансфераз, відповідальних за моно- та симетричне диметилування аргінінів. Як вважається, посттрансляційне метилування аргініну на гістонах та білках, які не є гістонами, має вирішальне значення для більшості біологічних процесів, таких як організація геному, транскрипція, диференціація, функціонування сплайсингосом, сигнальна трансдукція та регуляція ходу клітинного циклу, диференціювання стовбурових клітин та Т-клітин [Stora, N. et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015. 72(11): p. 2041-59] [Geoghegan, V. et al., *Nat Commun*, 2015. 6: p. 6758]. PRMT5 багатоклітинних організмів утворює функціональний комплекс із метилосомним білком MEP50, який також називається Wdr77, коактиватором p44 андрогенового рецептора та Valois. Як підвищений рівень білка PRMT5-MEP50, так і цитоплазматичне накопичення залучені в онкогенез раку, і нещодавно був встановлений їхній взаємозв'язок з несприятливим клінічним результатом [Shilo, K. et al., *Diagn Pathol*, 2013. 8: p. 201]. Експерименти щодо відновлення клітин, які направлені як на каталітичну, так і на каркасну функцію комплексу PRMT5-MEP50, окрім всебічних ферментативних досліджень, довели онкологічний зв'язок між рівнем білка, локалізацією та ферментативною функцією [Gu, Z. et al., *Biochem J*, 2012. 446(2): p. 235-41] [Di Lorenzo, A. et al., *FEBS Lett*, 2011. 585(13): p. 2024-31] [Chan-Penebre, E. et al., *Nat Chem Biol*, 2015. 11(6): p. 432-7]. Такий взаємозв'язок перетворює PRMT5 на важливу мішень для низькомолекулярних лікарських засобів проти раку та інших захворювань [Stora, N. et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015. 72(11): p. 2041-59].

PRMT5 є представником підродини PRMT II типу, яка використовує S-аденозилметіонін (SAM) для забезпечення симетричного диметильованого аргініну на гістонах та білкових субстратах, які не є гістонами, та S-аденозилгомоцистеїн (SAH). Кристалічна структура гетеро-октамерного комплексу (PRMT5)₄(MEP50)₄ людини, співкристалізованого зі SAH та пептидним субстратом гістоном H4, продемонструвала механізм метилування та розпізнавання субстрату [Antonysamy, S. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(44): p. 17960-5]. Регуляція активності PRMT5 відбувається завдяки величезній кількості різних учасників зв'язування, впливу на посттрансляційну модифікацію, miRNA та субклітинній локалізації.

Метилування гістонів H2A та H4 на Arg3 та гістону H3 на Arg8 регулює організацію хроматину щодо специфічного пригнічення генних транскриптів, які залучені до диференціації, трансформації, ходу клітинного циклу та супресії пухлин [Karkhanis, V. et al., *Trends Biochem Sci*, 2011. 36(12): p. 633-41]. Окрім того, опосередковане PRMT5 метилування гістону H4 на Arg3 може сприяти зв'язуванню гістону з ДНК-метилтрансферазою DNMT3A та метилуванню ДНК для довготривалого сайленсингу гена [Zhao, Q. et al., *Nat Struct Mol Biol*, 2009. 16(3): p. 304-11].

Не пов'язане з гістонами метилування може відбуватися або в цитоплазмі, або в ядрі, що залежить від клітинної локалізації PRMT5. Метилування Sm білків D1 та D3, які необхідні для збірки ядерної сплайсингосоми, проходить в цитоплазмі як частина "метилосоми", яка містить PRMT5 [Friesen, W.J. et al., *Mol Cell Biol*, 2001. 21(24): p. 8289-300]. Додаткові докази того, що PRMT5 залучений до сплайсингу, були представлені умовним нокаутом PRMT5 в нейральних стовбурових клітинах миші. Клітини, в яких був відсутній PRMT5, показали вибіркоче утримування інтронів та пропускання екзонів зі слабкими 5'-донорними сайтами [Bezzi, M. et al., *Genes Dev*, 2013. 27(17): p. 1903-16].

Окрім участі в сплайсингу, PRMT5 впливає на ключові шляхи, задіяні в диференціюванні та гомеостазі клітин, шляхом прямого метилування ключових вузлів передачі сигналу подібно p53 [Jansson, M. et al., *Nat Cell Biol*, 2008. 10(12): p. 1431-9], EGFR [Hsu, J.M. et al., *Nat Cell Biol*, 2011. 13(2): p. 174-81], CRAF [Andreu-Perez, P. et al., *Sci Signal*, 2011. 4(190): p. ra58], PI3K/AKT [Wei, T.Y. et al., *Cell Signal*, 2014. 26(12): p. 2940-50], NFκB [Wei, H. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(33): p. 13516-21].

Оскільки PRMT5 є одним з основних sym-Arg метилтрансфераз та задіяний в більшості клітинних процесів, підвищена експресія білка, схоже, є важливим фактором в його онкогенності. Цікаво, що трансляція PRMT5 у випадку лімфоми з клітин мантийної зони (MCL), імовірно, регулюється за допомогою miRNA. Хоча клітини MCL характеризуються меншою кількістю мРНК та більш повільною швидкістю транскрипції PRMT5, ніж нормальні В-лімфоцити, рівень PRMT5 та метилування H3R8 та H4R3 значно збільшені [Pal, S. et al., *EMBO J*, 2007. 26(15): p. 3558-69]. Повторна експресія miRNA, у разі якої зв'язується ділянка 3'UTR

PRMT5, знижує рівень білка PRMT5 [Wang, L. et al., Mol Cell Biol, 2008. 28(20): p. 6262-77]. Дивовижно те, що антисмислова РНК prmt5 була виявлена в гені prmt5 людини, що підтверджує гіпотезу про специфічну регуляцію трансляції, а не про високий рівень експресії мРНК [Stora, N. et al., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

Хоча PRMT5 розглядається як клінічно придатна мішень, поки що опубліковані дані про досить небагато селективних інгібіторів PRMT5. Зовсім нещодавно був описаний новий субнаномольний сильний інгібітор PRMT5 (EPZ015666) з протипухлинною активністю в багатьох моделях ксенотрансплантатів MCL як перший хімічний зонд, придатний для додаткового підтвердження біології PRMT5 та його ролі при раку [Chan-Penebre, E. et al., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): p. 432-7].

Подальша розробка специфічних низькомолекулярних інгібіторів PRMT5 може привести до нових хіміотерапевтичних підходів для лікування раку.

У документах WO 2016135582 і US 20160244475 описані заміщені похідні нуклеозидів, придатні як протиракові засоби.

У документі WO 2014100695A1 розкриті сполуки, придатні для інгібування активності PRMT5; також описані способи застосування сполук для лікування опосередкованих PRMT5 порушень.

У документі WO 2014100730A1 розкриті інгібітори PRMT5, які містять дигідро- або тетрагідроізохінолін, і шляхи їх застосування.

B Devkota, K. et al., ACS Med Chem Lett, 2014. 5: p. 293-297 описується синтез ряду аналогів природного продукту синефунгіну та здатність цих аналогів інгібувати EHMT1 та EHMT2.

У документі WO2003070739 розкриваються часткові та повні агоністи аденозинових рецепторів A1, їх одержання та їх терапевтичне застосування.

У документі WO2012082436 розкриваються сполуки та композиції як модулятори метилтрансфераз гістонів та для лікування захворювань, спричинених модуляцією активності метилтрансфераз гістонів.

У документі WO2014100719 розкриваються інгібітори PRMT5 та їх застосування.

У документі WO03074083 розкриваються комбіновані терапевтичні засоби, які селективно знищують дефіцитні за метилтіoadенозинфосфорилазою клітини. Аналоги МТА описані в цьому документі як антитоксичні засоби.

B Kung, P.-P. et al., Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15: p. 2829-2833 описується структура, синтез та біологічна оцінка нових субстратів 5'-дезоксид-5'-метилтіoadенозинфосфорилаз (MTAP) людини.

У документі WO2012075500 розкриваються 7-деазапуринові модулятори метилтрансферази гістонів.

У документі WO2014035140 розкриваються сполуки та композиції для модуляції активності метилтрансферази гістонів.

У документі WO2015200680 описуються інгібітори PRMT5 та їх застосування.

У документі WO 9640686 описані гетероциклічні заміщені циклопентанові сполуки та способи застосування таких сполук для інгібування аденозинкінази.

WO 2017032840 стосується нових аналогів нуклеозидів, заміщених 6-6-біциклічним ароматичним кільцем, придатних як інгібітори PRMT5.

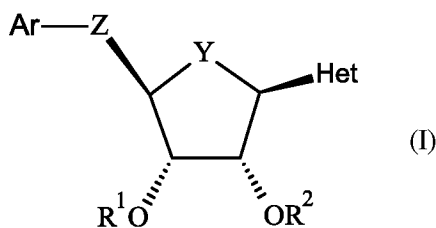
Таким чином, існує сильна потреба в нових інгібіторах PRMT5, які б відкривали нові шляхи для лікування або попередження раку, такого як, наприклад, лімфома з клітин мантійної зони. Відповідно до цього, метою даного винаходу є забезпечення таких сполук.

Сполуки за даним винаходом структурно відрізняються та можуть характеризуватися покращеними властивостями, такими як, наприклад, покращена ефективність, або покращені фармакокінетика (РК) та пероральна біодоступність, порівняно зі сполуками, розкритими в попередньому рівні техніки.

Короткий опис винаходу

Було виявлено, що сполуки за даним винаходом придатні як інгібітори PRMT5. Сполуки згідно з даним винаходом та їх композиції можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема для лікування, захворювань, таких як захворювання крові, порушення обміну речовин, аутоімунні порушення, рак, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит, поліорганна недостатність, захворювання нирок, агрегація тромбоцитів, недостатня рухливість сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини, ушкодження легень тощо.

Даний винахід стосується нових сполук формули (I):



де

R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

5 Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;

Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,

$-CR^{5a}R^{5b}-X-$, $-C\equiv C-$, $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або

$-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або

10 C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;

R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

15 де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O , S та N ,

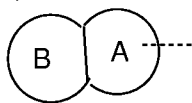
20 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

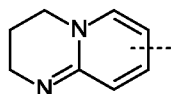
за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ або

30 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$; або

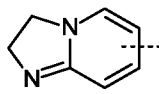
(iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z , де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



(b-1)



(b-2)



(b-3)

35 де кільце A являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де кільце B являє собою C_{5-6} циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O , S та N ;

40 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо-, $-OH$,

$-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано-, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,

$-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та

45 C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,

за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

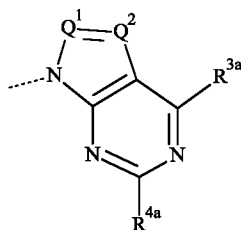
R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу, R^{13} та R^{14} ;

R^{13} являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O , S , $S(=O)_p$ та N ; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;

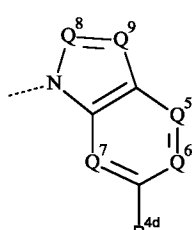
р дорівнює 1 або 2;

R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

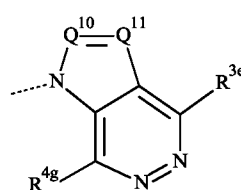
Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3):



(a-1)



(a-2)



(a-3)

кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;

Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;

Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;

Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N ; або

Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N ; або

Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою N ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою N ; та Q^7 являє собою N ;

кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук за даним винаходом і фармацевтичних композицій, які містять їх.

Сполуки за даним винаходом, як було виявлено, самі по собі інгібують PRMT5 або можуть бути піддані метаболізму до (більш) активної форми *in vivo* (проліки), а значить, можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема для лікування, захворювань, таких як захворювання крові, порушення обміну речовин, аутоімунні порушення, рак, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит, поліорганна недостатність, захворювання нирок, агрегація тромбоцитів, недостатня рухливість сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини, ушкодження легень тощо.

Із вищезгаданої фармакології сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів випливає, що вони можуть бути придатними для застосування як лікарського препарату.

Зокрема, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання та сольвати

можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема для лікування, будь-якого із захворювань або станів, вказаних раніше або далі в даному документі, зокрема раку.

Даний винахід також стосується застосування сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів для одержання лікарського препарату для інгібування PRMT5, для лікування або попередження будь-якого із захворювань або станів, вказаних раніше або далі в даному документі, зокрема раку.

Даний винахід буде описано далі. У наступних абзацах більш докладно визначені різні аспекти даного винаходу. Кожен аспект, визначений таким чином, може бути об'єднаний з будь-яким іншим аспектом або будь-якими іншими аспектами, якщо чітко не вказано протилежне. Зокрема, будь-яка ознака, вказана як така, що є переважною або найкращою, може бути об'єднана з будь-якою іншою ознакою або будь-якими іншими ознаками, вказаними як такі, що є переважними або найкращими.

Докладний опис

При описі сполук за даним винаходом використовувані терміни слід тлумачити відповідно до наступних визначень, якщо в контексті не зазначено інше.

Якщо будь-яка змінна зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті або будь-якій формулі (наприклад, формулі (I)), то її визначення в кожному випадку не залежить від її визначення в кожному іншому випадку.

Передбачається, що термін "заміщений" в усіх випадках застосування в даному винаході означає, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, що один або декілька атомів водню, зокрема від 1 до 3 атомів водню, переважно 1 або 2 атоми водню, більш переважно 1 атом водню, при атомі або радикалі, позначеному із використанням виразу "заміщений", замінені вибраним із вказаної групи, за умови, що не перевищується нормальна валентність і що заміщення дає в результаті хімічно стабільну сполуку, тобто сполуку, яка є достатньо стійкою, щоб витримати виділення з реакційної суміші до придатного ступеня чистоти та складання в терапевтичний засіб.

Якщо при фрагменті присутні два або більше замісників, то вони можуть, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, замінити атоми водню при одному й тому самому атомі або ж вони можуть замінити атоми водню при різних атомах у фрагменті.

Префікс "C_{x-y}" (де x та y являють собою цілі числа), що використовується в даному документі, відноситься до числа атомів вуглецю в даній групі. Таким чином, C₁₋₄алкільна група містить від 1 до 4 атомів вуглецю, C₁₋₃алкільна група містить від 1 до 3 атомів вуглецю і т. д.

Термін "галоген" як група або частина групи є загальною назвою для фтору, хлору, бром, йоду, якщо інше не зазначено або чітко не впливає з контексту.

Термін "C₁₋₄алкіл" як група або частина групи відноситься до гідрокарбільного радикала формули C_nH_{2n+1}, де n являє собою число в діапазоні від 1 до 4. C₁₋₄алкільні групи містять від 1 до 4 атомів вуглецю, переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, більш переважно від 1 до 2 атомів вуглецю. C₁₋₄алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими та можуть бути заміщеними, як вказано в даному документі. Якщо в даному документі застосовується нижній індекс після атома вуглецю, то нижній індекс означає число атомів вуглецю, які може містити названа група.

C₁₋₄алкіл включає всі лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю і, отже, включає метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, 2-метил-етил, бутил і його ізомери (наприклад, н-бутил, ізобутил і трет-бутил) тощо.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що термін "C₁₋₄алкокси" або "C₁₋₄алкілокси" як група або частина групи відноситься до радикала, який характеризується формулою -OR^c, де R^c являє собою C₁₋₄алкіл. Необмежувальні приклади придатного C₁₋₄алкілокси включають метилокси (також метокси), етилокси (також етокси), пропілокси, ізопропілокси, бутилокси, ізобутилокси, втор-бутилокси та трет-бутилокси.

Термін "C₂₋₄алкеніл", використовуваний у даному документі як група або частина групи, представляє лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, яка містить від 2 до 4 атомів вуглецю та містить подвійний зв'язок вуглець-вуглець, як, наприклад, без обмежень етеніл, пропеніл, бутеніл, 1-пропен-2-іл тощо.

Термін "C₂₋₆алкеніл", використовуваний у даному документі як група або частина групи, представляє лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, яка містить від 2 до 6 атомів вуглецю та містить подвійний зв'язок вуглець-вуглець, як, наприклад, без обмежень етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, 1-пропен-2-іл, гексеніл тощо.

Термін "C₃₋₆циклоалкіл", використовуваний у даному документі як група або частина групи, представляє циклічні насичені вуглеводневі радикали, які містять від 3 до 6 атомів вуглецю, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Термін "C₅₋₆циклоалкіл", використовуваний у даному документі як група або частина групи, являє собою циклічні насичені вуглеводневі радикали, які містять від 5 до 6 атомів вуглецю, такі як циклопентил або циклогексил.

Термін "оксо" означає групу з подвійним зв'язком (=O), приєднану як замісник.

5 У випадку, якщо Z являє собою -X-CR^{5a}R^{5b}-, то передбачається, що X приєднаний до Ar.

У випадку, якщо Z являє собою -CR^{5c}=CR^{5d}-, то передбачається, що C-атом із замісником R^{5c} приєднаний до Ar.

У випадку, якщо Z являє собою -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, то передбачається, що C-атом із замісниками R^{5e} та R^{5g} приєднаний до Ar.

10 У випадку, якщо Z являє собою -CR^{5a}R^{5b}-X-, то передбачається, що C-атом із замісниками R^{5a} та R^{5b} приєднаний до Ar.

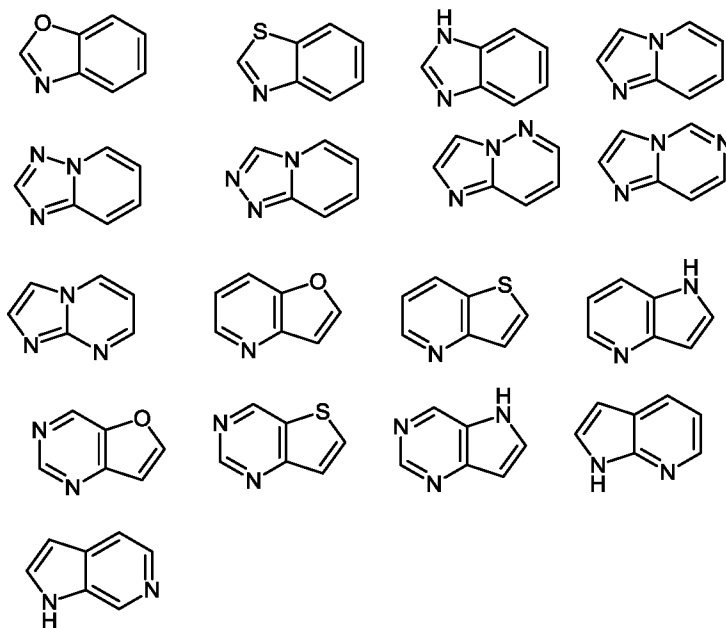
Фахівцю в даній галузі буде очевидно, що, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, замісник на 4-7-членному моноциклічному ароматичному кільці, яке містить один, два або три гетероатоми (як у визначенні R¹³) (необмежувальними прикладами є піроліл, піридиніл, фураніл тощо), може замінювати будь-який атом водню при атомі вуглецю кільця або, за можливості, при атомі азоту кільця (у випадку чого водень при атомі азоту можна замінити замісником).

4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми (як у визначенні R¹³), за необхідності може бути приєднане до решти молекули формули (I) за допомогою будь-якого доступного атома вуглецю або атома азоту кільця, якщо не вказано інше.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що типові 4-7-членні моноциклічні ароматичні кільця будуть являти собою 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні кільця, такі як, наприклад, піроліл, піридиніл, фураніл тощо.

25 У випадку, якщо Ar являє собою імідазоліл, він може бути приєднаний до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця або атома азоту кільця.

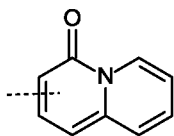
Необмежувальні приклади групи Ar, яка являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N, являють собою



30 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

кожен з яких необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

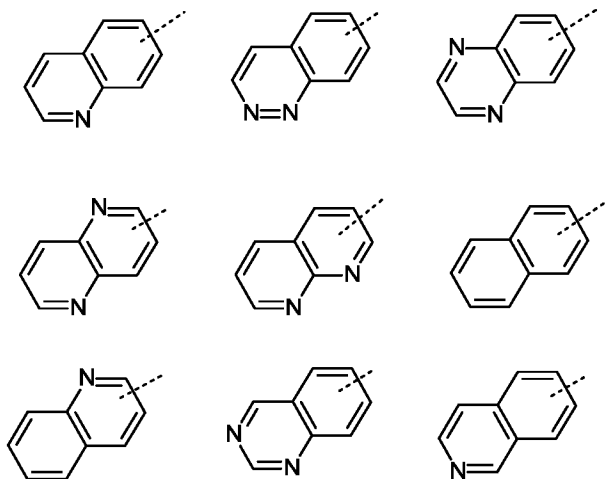
35 У випадку, якщо Ar являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де атом азоту замінює один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець в групі Ar, то карбонільна група знаходиться у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі, проілюстрованій за допомогою показаної нижче структури,



, яка необов'язково заміщена згідно з будь-яким із варіантів здійснення. Буде зрозуміло, що даний приклад є необмежувальним.

Інші необмежувальні приклади Аг-групи, яка являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, що складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту, показані нижче:

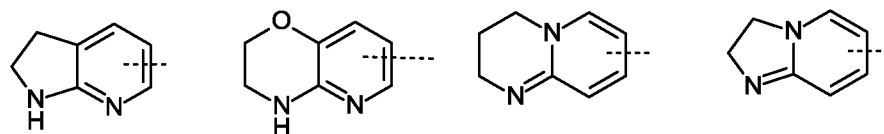
5



кожен з яких необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

Необмежувальні приклади групи Аг, яка являє собою конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, показані нижче:

10



кожен з яких необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В усіх випадках, коли замісники представлені хімічною структурою, "----" означає зв'язок приєднання до решти молекули формули (I).

15

Буде очевидно, що лінії, проведені від замісників до кільцевих систем, вказують на те, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з придатних атомів кільця, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту.

20

Термін "суб'єкт", використовуваний у даному документі, відноситься до тварини, переважно ссавця (наприклад, кішки, собаки, примата або людини), більш переважно людини, яка є або була об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

25

Термін "терапевтично ефективна кількість", використовуваний у даному документі, означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічний або медичний ефект в системі тканин, у тварини або людини, необхідний для дослідника, ветеринара, лікаря або іншого клініциста, що включає полегшення або нівелювання симптомів захворювання або порушення, лікування якого здійснюють.

30

Передбачається, що термін "композиція" охоплює продукт, що містить визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-якого продукту, який одержують, безпосередньо або опосередковано, в результаті комбінацій визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

35

Передбачається, що термін "лікування", використовуваний у даному документі, стосується всіх способів, які можуть передбачати сповільнення, призупинення, гальмування або зупинку розвитку захворювання, але необов'язково означає повне усунення всіх симптомів.

Передбачається, що термін "сполуки згідно з (даним) винаходом", використовуваний у даному документі, включає сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання та сольвати.

40

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в їх таутомерній формі. Термін "таутомер" або "таутомерна форма" стосується структурних ізомерів із різними значеннями енергії, які здатні до взаємоперетворення внаслідок низького енергетичного бар'єру. Наприклад, протонні

таутимери (також відомі як прототропні таутимери) передбачають взаємоперетворення внаслідок міграції протону, як, наприклад, кето-енольна та імін-енамінна ізомеризація. Валентні таутимери передбачають взаємоперетворення за допомогою перегрупування деяких електронів зв'язку.

5 Передбачається, що такі форми, з огляду на те, що вони можуть існувати, хоча явно й не показані у вищенаведеній формулі (I), включені в обсяг даного винаходу.

Будь-яка хімічна формула, використовувана в даному документі, зі зв'язками, показаними лише у вигляді безперервних ліній, а не у вигляді безперервних клиноподібних або пунктирних клиноподібних зв'язків або іншим чином показана як така, що має конкретну конфігурацію (наприклад, R, S) навколо одного або декількох атомів, передбачає кожен можливий стереоізомер або суміш двох або більше стереоізомерів. Якщо стереохімія будь-якого конкретного хірального атома не вказана в структурах, показаних у даному документі, тоді розглядаються всі стереоізомери, та вони включаються як сполуки за даним винаходом або у вигляді чистого стереоізомеру, або у вигляді суміші двох або більше стереоізомерів.

15 Вище й нижче в даному документі мається на увазі, що термін "сполука формули (I)" включає її стереоізомери та її таутимерні форми. Проте, якщо стереохімія, як зазначено в попередньому абзаці, вказана за допомогою зв'язків, що представлені у вигляді безперервних клиноподібних або пунктирних клиноподібних зв'язків або іншим чином показані як такі, що мають конкретну конфігурацію (наприклад, R, S), то таким чином вказується і визначається даний стереоізомер. Буде зрозуміло, що це також стосується підгруп формули (I).

Із цього випливає, що одна сполука може, за можливості, існувати як у стереоізомерній, так і в таутимерній формах.

Терміни "стереоізомери", "стереоізомерні форми" або "стереохімічно ізомерні форми" вище або нижче в даному документі використовуються взаємозамінно.

25 Енантіомери є стереоізомерами, які являють собою незбіжні при накладенні дзеркальні відображення один одного. Суміш 1:1 пари енантіомерів являє собою рацемат або рацемічну суміш.

Атропізомери (або атропоізомери) являють собою стереоізомери, які мають конкретну просторову конфігурацію, утворену в результаті обмеженого обертання навколо одинарного зв'язку, внаслідок значної стеричної невідповідності. Усі атропізомерні форми сполук формули (I) призначені для включення в обсяг даного винаходу.

Діастереомери (або діастереоізомери) являють собою стереоізомери, які не є енантіомерами, тобто вони не співвідносяться як дзеркальні відображення. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, то замісники можуть знаходитися в E- або Z-конфігурації. Замісники при двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть знаходитись або в цис-, або в транс-конфігурації; наприклад, якщо сполука містить двозаміщену циклоалکیلну групу, то замісники можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації. Таким чином, даний винахід включає енантіомери, атропізомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їх суміші, у випадках, коли це можливо з хімічної точки зору.

40 Значення всіх даних термінів, тобто енантіомери, атропізомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їх суміші відомі фахівцю в даній галузі.

Абсолютну конфігурацію визначають згідно із системою Кана-Інгольда-Прелога. Конфігурацію при асиметричному атомі визначають або як R, або як S. Виділені стереоізомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть позначатись як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла. Наприклад, виділені енантіомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть позначатися як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають плоскополяризоване світло.

Якщо вказаний конкретний стереоізомер, це означає, що вказаний стереоізомер практично не містить інших ізомерів, тобто зв'язаний з менше ніж 50 %, переважно з менше ніж 20 %, більш переважно з менше ніж 10 %, ще більш переважно з менше ніж 5 %, зокрема з менше ніж 2 % і найбільш переважно з менше ніж 1 % інших стереоізомерів. Таким чином, якщо сполука формули (I), наприклад, вказана як (R), то це означає, що сполука практично не містить ізомеру (S); якщо сполука формули (I), наприклад, вказана як E, то це означає, що сполука практично не містить ізомеру Z; якщо сполука формули (I), наприклад, вказана як цис-, то це означає, що сполука практично не містить транс-ізомеру.

55 Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) та їх сольвати є такими, протиіон яких є фармацевтично прийнятним. Однак солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знаходити застосування, наприклад, під час одержання або очищення фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними або ні, включені в обсяг даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі приєднання кислоти та солі приєднання основи. Такі солі можна одержати за допомогою традиційних способів, наприклад, за допомогою реакції форми вільної кислоти або вільної основи з одним або декількома еквівалентами відповідної кислоти або основи, необов'язково у розчиннику або в середовищі, в якому сіль є нерозчинною, з наступним вилученням вказаного розчинника або вказаного середовища із застосуванням стандартних методик (наприклад, під вакуумом, за допомогою сублімаційного висушування або фільтрації). Солі також можна одержувати шляхом обміну протиіону сполуки за даним винаходом у формі солі з іншим протиіоном, наприклад із застосуванням придатної іонообмінної смоли.

Припускається, що фармацевтично прийнятні солі приєднання, що згадаються вище або нижче в даному документі, включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислоти й основи, які можуть утворювати сполуки формули (I) та їх сольвати.

Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна кислоти тощо; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандіова), малінова, бурштинова (тобто бутандіова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова кислоти тощо. І навпаки, вказані форми солей можна перетворити шляхом обробки відповідною основою на форму вільної основи.

Сполуки формули (I) та їх сольвати, які містять кислотний протон, також можна перетворити у форми їх нетоксичних солей приєднання металу або аміну шляхом обробки відповідними органічними і неорганічними основами.

Відповідні основні форми солей включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужно-земельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію тощо, солі з органічними основами, наприклад первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін; солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гідрабіаміну та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин тощо. І навпаки, форму солі можна перетворити шляхом обробки кислотою на форму вільної кислоти.

Для цілей даного винаходу проліки також включені в обсяг даного винаходу.

Термін "проліки" відповідної сполуки за даним винаходом включає будь-яку сполуку, яка після перорального або парентерального введення, зокрема перорального введення, метаболізується *in vivo* з утворенням такої сполуки у кількості, яку можна визначити експериментально, та протягом попередньо визначеного часу (наприклад, протягом інтервалу між прийомом дози від 6 до 24 годин (тобто у разі прийому дози від одного до чотирьох разів щодня)). Щоб уникнути непорозумінь термін "парентеральне" введення включає всі форми введення, відмінні від перорального введення, зокрема внутрішньовенну (IV), внутрішньом'язову (IM) та підшкірну (SC) ін'єкції.

Проліки можна одержувати за допомогою такої модифікації присутніх у сполуці функціональних груп, що дані результати модифікації відщеплюються *in vivo*, коли такі проліки вводять суб'єкту-ссавцю. Модифікації зазвичай одержують шляхом синтезу вихідної сполуки із замісником проліків. Загалом проліки включають сполуки за даним винаходом, де гідроксильна, аміно, сульфгідрильна, карбоксильна або карбонільна група в сполуці за даним винаходом зв'язана з будь-якою групою, яка може бути відщеплена *in vivo* з відновленням вільної гідроксильної, аміно, сульфгідрильної, карбоксильної або карбонільної групи відповідно; зокрема, де гідроксильна група в сполуці за даним винаходом зв'язана з будь-якою групою (наприклад, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкілом), яка може бути відщеплена *in vivo* з відновленням вільного гідроксилу. В контексті даного винаходу проліки, зокрема, являють собою сполуки формули (I) або їх підгрупи, де R^1 та/або R^2 являють собою $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл.

Приклади проліків включають без обмеження естери і карбамати для гідроксильних функціональних груп, естерні групи для карбоксильних функціональних груп, N-ацильні похідні та N-основи Манніха. Загальну інформацію стосовно проліків можна знайти, наприклад, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Термін "сольват" включає гідрати та форми приєднання розчинника, які можуть утворювати сполуки формули (I), а також їх фармацевтично прийнятні солі приєднання. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

Сполуки за даним винаходом, одержані описаними нижче способами, можуть бути

синтезовані у формі сумішей енантіомерів, зокрема рацемічних сумішей енантіомерів, які можна відділити один від одного згідно з відомими з рівня техніки процедурами розділення. Спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів включає рідинну хроматографію із застосуванням хіральної нерухомої фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми також можна одержувати з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм придатних вихідних речовин за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо необхідний певний стереоізомер, то вказану сполуку будуть синтезувати стереоспецифічними способами одержання. У даних способах переважно застосовують енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Даний винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки за даним винаходом, які ідентичні наведеним у даному документі за винятком того, що один або декілька атомів заміщені атомом з атомною масою або масовим числом, які відрізняються від атомної маси або масового числа, зазвичай поширених у природі (або найбільш розповсюджених серед поширених у природі).

Всі ізотопи та ізотопні суміші будь-якого конкретного атома або елемента, які визначені в даному документі, розглядаються в рамках сполук за даним винаходом, чи то вони зустрічаються в природі або одержані синтетичним шляхом, з природним ізотопним складом або в ізотопно-збагаченій формі. Ілюстративні ізотопи, які можуть бути включені до сполук за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору та йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{82}Br . Переважно радіоактивний ізотоп вибраний із групи, яка складається з ^2H , ^3H , ^{11}C та ^{18}F . Більш переважно радіоактивний ізотоп являє собою ^2H . Зокрема передбачається, що дейтеровані сполуки включені в обсяг даного винаходу.

Певні мічені ізотопами сполуки за даним винаходом (наприклад, мічені ^3H та ^{14}C) застосовні в аналізах розподілу субстрату в тканинах. Ізотопи тритій (^3H) і вуглець-14 (^{14}C) застосовні через легкість їх одержання та можливість виявлення. Окрім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може забезпечувати певні терапевтичні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності (наприклад, збільшений період напіввиведення *in vivo* або знижені вимоги відносно дози) та, отже, можуть бути переважними у деяких випадках. Позитронно-активні ізотопи, такі як ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C і ^{18}F , застосовні для досліджень за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) для оцінки ступеня зайнятості рецептора субстратом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень або $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$;

R^2 являє собою водень або $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$;

Y являє собою $-\text{CH}_2-$ або $-\text{CF}_2-$;

Z являє собою $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^{5i}-$, $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$,

$-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, або $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$;

X являє собою $-\text{O}-$;

R^{11} являє собою водень, $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ або $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$ та $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

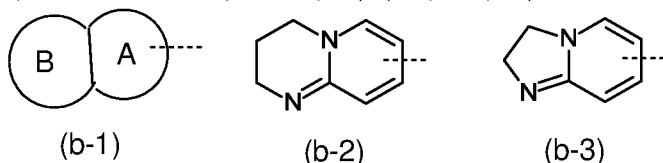
при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ або

$-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$; або

(iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



де кільце А являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де кільце В являє собою С₅₋₆циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероциклі, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із О, S та N;

при цьому Аг необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, -ОН,

-NH₂, -NH-С₁₋₄алкілу, -NHR¹⁰, ціано, -CF₃, С₁₋₄алкілокси, С₃₋₆циклоалкілу,

-О-С₃₋₆циклоалкілу, С₂₋₆алкенілу, С₁₋₄алкілу та

С₁₋₄алкілу, заміщеного одним С₁₋₄алкілокси; та,

за можливості, Аг необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з С₁₋₄алкілу; С₃₋₆циклоалкілу; С₁₋₄алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та С₃₋₆циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

R¹⁰ являє собою -(C=O)-С₁₋₄алкіл; С₃₋₆циклоалкіл; R¹³; R¹⁴; С₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН і -О-С₁₋₄алкілу; С₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН і -О-С₁₋₄алкілу; або С₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з С₃₋₆циклоалкілу, R¹³ та R¹⁴;

R¹³ являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із О, S, S(=O)_p та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з С₁₋₄алкілу;

p дорівнює 1 або 2;

R¹⁴ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, -NR^{7a}R^{7b} або -О-С₁₋₄алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, С₃₋₆циклоалкіл або С₁₋₄алкіл;

R^{4a} являє собою водень, галоген, -NR^{8a}R^{8b} або С₁₋₄алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або С₁₋₄алкіл;

Q¹ являє собою CR^{6a};

Q² являє собою CR^{6b};

кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень, галоген, С₁₋₄алкіл, -NR^{9a}R^{9b} або С₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або С₁₋₄алкіл;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R¹ являє собою водень або -C(=O)-С₁₋₄алкіл;

R² являє собою водень або -C(=O)-С₁₋₄алкіл;

Y являє собою -CH₂- або -CF₂-;

Z являє собою -CH₂-, -CHR⁵ⁱ-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-,

-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, або -CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

кожен із R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, та R⁵ⁱ незалежно являє собою водень або С₁₋₄алкіл;

R¹¹ являє собою водень, С₁₋₄алкіл або С₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з -ОН, -О-С₁₋₄алкілу, -NH₂, -NH-С₁₋₄алкілу та -N(С₁₋₄алкіл)₂;

Аг являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

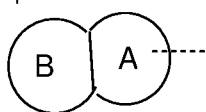
5 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

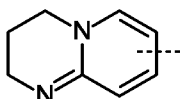
за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ або

15 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$; або

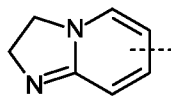
(iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



(b-1)



(b-2)



(b-3)

20 де кільце A являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де кільце B являє собою C_{5-6} циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N;

25 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-\text{OH}$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{NHR}^{10}$, ціано, $-\text{CF}_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,

$-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,

30 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

R^{10} являє собою $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{OH}$ і $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{OH}$ і $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу, R^{13} та R^{14} ;

40 R^{13} являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, $\text{S}(\text{=O})_p$ та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;

p дорівнює 1 або 2;

45 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ або $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

50 R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

R^{4a} являє собою водень, галоген, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} ;

55 кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

5 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;

Z являє собою $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, або $-C\equiv C-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

10 X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;

R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або

15 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O , S та N ,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

20 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу, $-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,

25 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

30 R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу, R^{13} та R^{14} ;

35 R^{13} являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O , S , $S(=O)_p$ та N ; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;

p дорівнює 1 або 2;

40 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);

кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

45 R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

50 Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;

Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;

Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;

55 Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N ; або

Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N ; або

60 Q^5 являє собою N ; Q^6 являє собою N ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;

Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;

Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, $-C\equiv C-$, $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або
 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;

R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

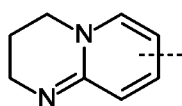
за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ або

$-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$; або

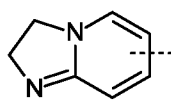
(iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



(b-1)



(b-2)



(b-3)

де кільце A являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де кільце B являє собою C_{5-6} циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-OH$,

$-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,

$-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,

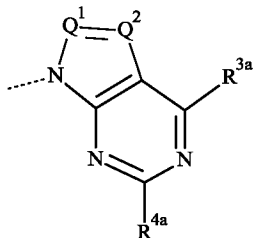
за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками,

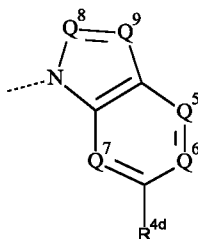
кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{OH}$ і $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу та R^{14} ;

5 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

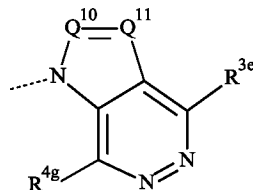
Нет являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3):



(a-1)



(a-2)



(a-3)

кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-\text{OH}$ або $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;

Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;

Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;

Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;

кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень;

Y являє собою $-\text{CH}_2-$;

Z являє собою $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^{5i}-$, $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$,

$-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, або $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-\text{O}-$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній

кільцевій системі;

за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ або

$-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$; або

5 (iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1) та (b-3),

де кільце A являє собою піридиніл;

10 де кільце B являє собою 5-6-членний насичений гетероциклі, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O та N;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу; та,

за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C_{1-4} алкілом;

15 Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

R^{4a} являє собою водень;

20 Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень або галоген;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

25 R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень;

Y являє собою $-CH_2-$;

Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,

$-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

30 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-O-$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

35 де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

40 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ або

$-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$; або

50 (iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1) та (b-3),

де кільце A являє собою піридиніл;

55 де кільце B являє собою 5-6-членний насичений гетероциклі, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O та N;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу; та,

за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C_{1-4} алкілом;

60 Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 R^{4a} являє собою водень;
 5 Q^1 являє собою CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою CR^{6b} ;
 кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень або галоген;
 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 10 R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень;
 Y являє собою $-CH_2-$;
 Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}$, $-X-CR^{5a}R^{5b}$, $-CR^{5c}=CR^{5d}$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$,
 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$;
 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-}
 15 алкіл;
 X являє собою $-O-$;
 Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;
 де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу,
 піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;
 20 де біциклічна кільцева система являє собою
 (i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця,
 конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких
 незалежно вибраний із O, S та N,
 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за
 25 допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного
 кільця; або
 (ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох
 конденсованих 6-членних кілець, де 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за
 умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох
 30 конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній
 кільцевій системі;
 за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву
 систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$ або
 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$; або
 35 (iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до
 ароматичного кільця за допомогою лінкера Z , де конденсована біциклічна, частково ароматична
 кільцева система вибрана з (b-1) та (b-3),
 де кільце A являє собою піридиніл;
 де кільце B являє собою 5-6-членний насичений гетероциклі, що містить один або два
 40 гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O та N;
 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома
 або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з
 галогену, оксо, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу; та,
 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C_{1-4} алкілом;
 45 R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);
 R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 50 R^{4a} являє собою водень;
 Q^1 являє собою CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою CR^{6b} ;
 кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень або галоген;
 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 55 R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;
 Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}$, $-X-CR^{5a}R^{5b}$, $-CR^{5c}=CR^{5d}$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$,
 60 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, $-C\equiv C-$, $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}$, або

$-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;
кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ або $-\text{NR}^{11}-$;

5 R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу та $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

10 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-\text{OH}$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{NHR}^{10}$, ціано, $-\text{CF}_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,

$-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,

15 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

20 R^{10} являє собою $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{OH}$ і $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{OH}$ і $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу та R^{14} ;

25 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Net являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);

30 кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-\text{OH}$ або $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,

$-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

35 кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;

Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;

40 Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;

Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

45 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або

Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;

кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

50 кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень або $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

R^2 являє собою водень або $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкіл;

55 Y являє собою $-\text{CH}_2-$ або $-\text{CF}_2-$;

Z являє собою $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^{5i}-$, $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$,

$-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, або

$-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

60 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Х являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;

R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

Аг являє собою біциклічну кільцеву систему; де біциклічна кільцева система являє собою

(i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

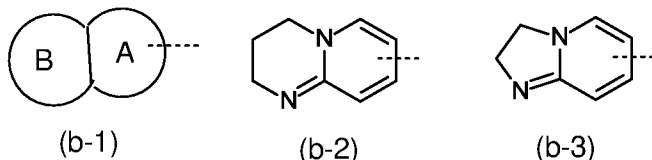
при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

за умови, що у випадку, якщо Аг являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ або

$-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$; або

(iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



де кільце А являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де кільце В являє собою C_{5-6} циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N;

при цьому Аг необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-OH$,

$-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,

$-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та

C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,

за можливості, Аг необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу та R^{14} ;

R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Нег являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);

кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$,

C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,

$-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;

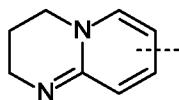
Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;

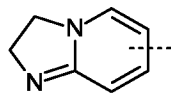
- Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;
 Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;
 Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
 10 кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, –
 $NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
 кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 15 R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;
 Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, $-C\equiv C-$, $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або
 20 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;
 R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із
 25 групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;
 Ag являє собою конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка
 приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z , де конденсована біциклічна,
 частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



(b-1)



(b-2)



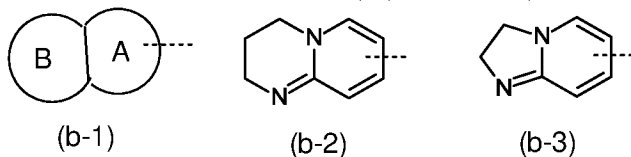
(b-3)

- 30 де кільце A являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається
 із піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;
 де кільце B являє собою C_{5-6} циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероцикліл, що містить
 один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N;
 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома
 35 або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з
 галогену, оксо, $-OH$,
 $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,
 $-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та
 C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,
 40 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним
 із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або
 трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами
 галогену;
 R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним,
 45 двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з
 галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками,
 кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або
 C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу та
 R^{14} ;
 50 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками,
 при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;
 Net являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи,
 яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);
 кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$,
 55 C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;

- R^{7b} являє собою водень, C_3 -циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;
кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,
- $NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;
кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
- 5 Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;
 Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;
 Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;
 Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;
- 10 Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
15 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, –
 $NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
- 20 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;
- 25 Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, $-C\equiv C-$, $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або
 $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
- 30 X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;
 R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;
Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,
- 35 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;
при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-OH$,
40 $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_3 -циклоалкілу,
 $-O-C_3$ -циклоалкілу, C_2 -алкенілу, C_{1-4} алкілу та
 C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,
- 45 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_3 -циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_3 -циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;
 R^{10} являє собою $-(C=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_3 -циклоалкіл; R^{14} ; C_3 -циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_3 -циклоалкілу та R^{14} ;
- 50 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;
Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);
кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$,
- 60 C_{1-4} алкіл, C_2 -алкеніл, C_3 -циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

- R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;
кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,
 $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;
5 кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;
 Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;
 Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;
10 Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;
 Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
15 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, –
 $NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
20 кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
25 Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;
 Z являє собою $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;
 R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із
30 групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;
 Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох
конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені
атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для
двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній
35 кільцевій системі;
при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома
або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з
галогену, оксо, $-OH$,
 $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу,
40 $-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та
 C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,
за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним
із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або
трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами
45 галогену;
 R^{10} являє собою $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним,
двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з
галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками,
кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або
50 C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу та
 R^{14} ;
 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками,
при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;
 Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи,
55 яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);
кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$,
 C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;
60 кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,

- NR^{8a}R^{8b} або C₁₋₄алкіл;
кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;
Q¹ являє собою N або CR^{6a};
Q² являє собою N або CR^{6b};
5 Q⁸ являє собою N або CR^{6g};
Q⁹ являє собою N або CR^{6h};
Q¹⁰ являє собою N або CR⁶ⁱ;
Q¹¹ являє собою N або CR^{6j};
Q⁵ являє собою CR^{3d}; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
10 Q⁵ являє собою CR^{3d}; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою N; або
Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою N; або
Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою N;
15 кожен із R^{6a}, R^{6b}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₄алкіл, –
NR^{9a}R^{9b} або C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;
та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
20 R¹ являє собою водень;
R² являє собою водень;
Y являє собою –CH₂–;
Z являє собою –CH₂–, –CHR⁵ⁱ–, –X–CR^{5a}R^{5b}–, –CR^{5c}=CR^{5d}–, –CR^{5e}R^{5g}–CR^{5f}R^{5h}–,
–CR^{5a}R^{5b}–X–, –C≡C–, –CR^{5c}R^{5d}–CR^{5e}R^{5g}–CR^{5f}R^{5h}–, або
25 –CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–CR^{5e}R^{5g}–CR^{5f}R^{5h}–;
кожен із R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, та R⁵ⁱ незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;
X являє собою –O–, –S– або –NR¹¹–;
R¹¹ являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із
30 групи, яка складається з –OH, –O–C₁₋₄алкілу, –NH₂, –NH–C₁₋₄алкілу та –N(C₁₋₄алкіл)₂;
Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;
де моноциклічне ароматичне кільце вибране з групи, яка складається з піридинілу,
піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;
де біциклічна кільцева система являє собою
35 (i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця,
конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких
незалежно вибраний із O, S та N,
при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за
допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного
40 кільця; або
(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох
конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені
атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для
двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній
45 кільцевій системі;
за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву
систему, Z може являти собою тільки –CR^{5c}R^{5d}–CR^{5e}R^{5g}–CR^{5f}R^{5h}– або
–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–CR^{5e}R^{5g}–CR^{5f}R^{5h}–; або
(iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до
50 ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична
кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3):



де кільце A являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

- 55 де кільце B являє собою C₅₋₆циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероциклі, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, -ОН,

-NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -NHR¹⁰, ціано, -CF₃, C₁₋₄алкілокси, C₃₋₆циклоалкілу,

5 -O-C₃₋₆циклоалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₄алкілу та

C₁₋₄алкілу, заміщеного одним C₁₋₄алкілокси; та,

за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу; C₃₋₆циклоалкілу; C₁₋₄алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

10 R¹⁰ являє собою -(C=O)-C₁₋₄алкіл; C₃₋₆циклоалкіл; R¹³; R¹⁴; C₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН і -O-C₁₋₄алкілу; C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН і -O-C₁₋₄алкілу; або

15 C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C₃₋₆циклоалкілу, R¹³ та R¹⁴;
R¹³ являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, S(=O)_p та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C₁₋₄алкілу;

20 р дорівнює 1 або 2;

R¹⁴ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Net являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

25 R^{3a} являє собою -NR^{7a}R^{7b};

R^{7a} являє собою водень; R^{7b} являє собою водень;

R^{4a} являє собою водень;

Q¹ являє собою CR^{6a}; Q² являє собою CR^{6b};

R^{6a} та R^{6b} являють собою водень;

30 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R¹ являє собою водень або -C(=O)-C₁₋₄алкіл;

R² являє собою водень або -C(=O)-C₁₋₄алкіл;

Y являє собою -CH₂- або -CF₂-;

35 Z являє собою -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -CR^{5a}R^{5b}-X-, або -C≡C-;

кожен із R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, та R^{5h} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

X являє собою -O-, -S- або -NR¹¹-;

40 R¹¹ являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з -ОН, -O-C₁₋₄алкілу, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу та -N(C₁₋₄алкіл)₂;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -NHR¹⁰, ціано, -CF₃, C₁₋₄алкілокси, C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₄алкілу та C₁₋₄алкілу, заміщеного одним C₁₋₄алкілокси;

45 R¹⁰ являє собою -(C=O)-C₁₋₄алкіл; C₃₋₆циклоалкіл; R¹³; R¹⁴; C₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН і -O-C₁₋₄алкілу; C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН і -O-C₁₋₄алкілу; або

50 C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C₃₋₆циклоалкілу, R¹³ та R¹⁴;
R¹³ являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, S(=O)_p та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C₁₋₄алкілу;

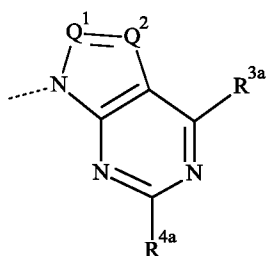
55 р дорівнює 1 або 2;

R¹⁴ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

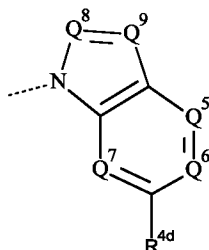
60 Net являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);

- кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;
- 5 кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;
кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;
- 10 Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;
 Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;
 Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;
 Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;
- 15 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
- 20 кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
- 25 R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;
Z являє собою $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, або $-C\equiv C-$;
- 30 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;
 R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;
- 35 Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,
при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;
- 40 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу, $-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,
за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним
- 45 із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;
 R^{10} являє собою $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками,
- 50 кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу, R^{13} та R^{14} ;
- 55 R^{13} являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, $S(=O)_p$ та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;
p дорівнює 1 або 2;
- 60 R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

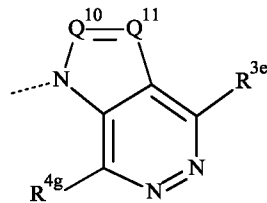
- Не^т являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);
 кожен із R^{3a}, R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, -NR^{7a}R^{7b},
 C₁₋₄алкіл, C₂₋₄алкеніл, C₃₋₆циклоалкіл, -ОН або -О-C₁₋₄алкіл;
 5 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень, C₃₋₆циклоалкіл або C₁₋₄алкіл;
 кожен із R^{4a}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,
 -NR^{8a}R^{8b} або C₁₋₄алкіл;
 кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;
 10 Q¹ являє собою N або CR^{6a};
 Q² являє собою N або CR^{6b};
 Q⁸ являє собою N або CR^{6g};
 Q⁹ являє собою N або CR^{6h};
 Q¹⁰ являє собою N або CR⁶ⁱ;
 15 Q¹¹ являє собою N або CR^{6j};
 Q⁵ являє собою CR^{3d}; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
 Q⁵ являє собою CR^{3d}; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою N; або
 Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
 Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою N; або
 20 Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
 Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою N;
 кожен із R^{6a}, R^{6b}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₄алкіл, -
 NR^{9a}R^{9b} або C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
 кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;
 25 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 R¹ являє собою водень або -C(=O)-C₁₋₄алкіл;
 R² являє собою водень або -C(=O)-C₁₋₄алкіл;
 Y являє собою -CH₂- або -CF₂-;
 30 Z являє собою -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -CR^{5a}R^{5b}-X-, або
 -C≡C-;
 кожен із R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, та R^{5h} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;
 X являє собою -O-, -S- або -NR¹¹-;
 R¹¹ являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із
 35 групи, яка складається з -ОН, -О-C₁₋₄алкілу, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу та -N(C₁₋₄алкіл)₂;
 Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або
 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця,
 конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких
 незалежно вибраний із O, S та N,
 40 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за
 допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного
 кільця;
 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома
 або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з
 45 галогену, -ОН, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу,
 -NHR¹⁰, ціано, -CF₃, C₁₋₄алкілокси, C₃₋₆циклоалкілу, -О-C₃₋₆циклоалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₄
 алкілу та C₁₋₄алкілу, заміщеного одним C₁₋₄алкілокси; та,
 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним
 із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу; C₃₋₆циклоалкілу; C₁₋₄алкілу, заміщеного одним, двома або
 50 трьома атомами галогену; та C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами
 галогену;
 R¹⁰ являє собою -(C=O)-C₁₋₄алкіл; C₃₋₆циклоалкіл; C₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома
 або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену,
 -ОН та -О-C₁₋₄алкілу; C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких
 55 незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -ОН та -О-C₁₋₄алкілу; або C₁₋₄алкіл,
 заміщений одним C₃₋₆циклоалкілом;
 Не^т являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи,
 яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3):



(a-1)



(a-2)



(a-3)

- кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;
кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген,
 $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;
кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 Q^1 являє собою CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою CR^{6b} ;
 Q^8 являє собою CR^{6g} ;
 Q^9 являє собою CR^{6h} ;
 Q^{10} являє собою CR^{6i} ;
 Q^{11} являє собою CR^{6j} ;
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
 R^1 являє собою водень;
 R^2 являє собою водень;
Y являє собою $-CH_2-$;
Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, або $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;
 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} являють собою водень;
X являє собою $-O-$;
Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або
9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членим кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,
при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця;
при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу; та,
за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;
Het являє собою (a-1);
 R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 R^{4a} являє собою водень;
 Q^1 являє собою CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою CR^{6b} ;
 R^{6a} та R^{6b} являють собою водень або галоген;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень;

R^2 являє собою водень;

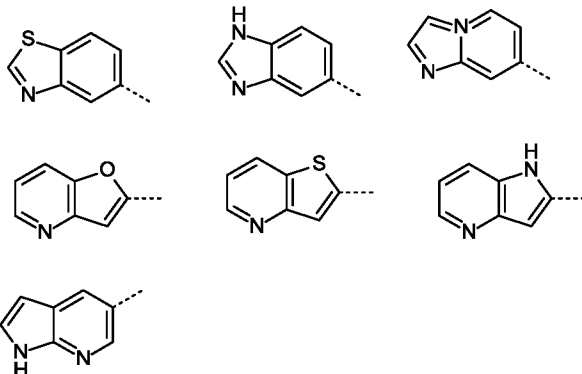
5 Y являє собою $-CH_2-$;

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, або $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} являють собою водень;

X являє собою $-O-$;

10 Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу; та,

15 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;

Het являє собою (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

20 R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

R^{4a} являє собою водень;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} ;

R^{6a} та R^{6b} являють собою водень або галоген;

25 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R^1 являє собою водень;

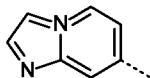
R^2 являє собою водень;

Y являє собою $-CH_2-$;

30 Z являє собою $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} та R^{5h} являють собою водень;

Ag являє собою



35 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу;

Het являє собою (a-1);

R^{3a} являє собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} являє собою водень;

40 R^{7b} являє собою водень;

R^{4a} являє собою водень;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} ;

R^{6a} та R^{6b} являють собою водень;

45 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

R¹ являє собою водень;

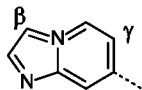
R² являє собою водень;

Y являє собою -CH₂-;

Z являє собою -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

5 R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} та R^{5h} являють собою водень;

Ag являє собою



де Ag заміщений у положенні, позначеному β, C₁₋₄алкілом;

при цьому Ag необов'язково заміщений у положенні, позначеному γ, галогеном;

10 Het являє собою (a-1);

R^{3a} являє собою -NR^{7a}R^{7b};

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень;

R^{4a} являє собою водень;

15 Q¹ являє собою CR^{6a};

Q² являє собою CR^{6b};

R^{6a} та R^{6b} являють собою водень;

та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де

20 R¹ являє собою водень; R² являє собою водень;

Y являє собою -CH₂- або -CF₂-;

Z являє собою -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -CR^{5a}R^{5b}-X-, або -C≡C-;

кожен із R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, та R^{5h} незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

25 X являє собою -O-, -S- або -NR¹¹-;

R¹¹ являє собою водень, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу та -N(C₁₋₄алкіл)₂;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або

30 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

35 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу,

-NHR¹⁰, ціано, -CF₃, C₁₋₄алкілокси, C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₄алкілу та C₁₋₄алкілу, заміщеного одним C₁₋₄алкілокси; та,

40 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу; C₃₋₆циклоалкілу; C₁₋₄алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;

R¹⁰ являє собою -(C=O)-C₁₋₄алкіл; C₃₋₆циклоалкіл; R¹³; R¹⁴; C₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH і -O-C₁₋₄алкілу; C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH і -O-C₁₋₄алкілу; або C₁₋₄алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C₃₋₆циклоалкілу, R¹³ та R¹⁴;

50 R¹³ являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, S(=O)_p та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C₁₋₄алкілу;

p дорівнює 1 або 2;

55 R¹⁴ являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1), (a-2) та (a-3);

- кожен із R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;
 R^{7a} являє собою водень;
 R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;
- 5 кожен із R^{4a} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} та R^{4g} незалежно являє собою водень, галоген, $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;
 кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;
 Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;
- 10 Q^8 являє собою N або CR^{6g} ;
 Q^9 являє собою N або CR^{6h} ;
 Q^{10} являє собою N або CR^{6i} ;
 Q^{11} являє собою N або CR^{6j} ;
- 15 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою CR^{3d} ; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою CR^{4e} ; та Q^7 являє собою N; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою CR^{4f} ; або
 Q^5 являє собою N; Q^6 являє собою N; та Q^7 являє собою N;
- 20 кожен із R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} та R^{6j} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;
 кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується нових сполук формули (I), де
- 25 R^1 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 R^2 являє собою водень або $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл;
 Y являє собою $-CH_2-$ або $-CF_2-$;
 Z являє собою $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, або $-C\equiv C-$;
- 30 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 X являє собою $-O-$, $-S-$ або $-NR^{11}-$;
 R^{11} являє собою водень, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-OH$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу та $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;
- 35 Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або
 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,
 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;
- 40 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу,
 $-NHR^{10}$, ціано, $-CF_3$, C_{1-4} алкілокси, C_{3-6} циклоалкілу, $-O-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{1-4} алкілу та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним C_{1-4} алкілокси; та,
 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу; C_{3-6} циклоалкілу; C_{1-4} алкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену; та C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену;
- 50 R^{10} являє собою $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл; C_{3-6} циклоалкіл; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-OH$ і $-O-C_{1-4}$ алкілу; або C_{1-4} алкіл, заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{3-6} циклоалкілу, R^{13} та R^{14} ;
- 55 R^{13} являє собою 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S, $S(=O)_p$ та N; при цьому вказане 4-7-членне моноциклічне ароматичне кільце необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;
- 60 р дорівнює 1 або 2;

R^{14} являє собою феніл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, при цьому кожен із них незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену;

Het являє собою (a-1);

R^{3a} являє собою водень, галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл, C_{3-6} циклоалкіл, $-OH$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл або C_{1-4} алкіл;

R^{4a} являє собою водень, галоген, $-NR^{8a}R^{8b}$ або C_{1-4} алкіл;

кожен із R^{8a} та R^{8b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

10 Q^1 являє собою N або CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $-NR^{9a}R^{9b}$ або C_{1-4} алкіл, заміщений одним, двома або трьома атомами галогену;

кожен із R^{9a} та R^{9b} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

15 та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані в будь-якому з інших варіантів здійснення, де застосовується одне або декілька з наступних обмежень:

20 (i) R^1 та R^2 являють собою водень;

(ii) Y являє собою $-CH_2-$;

(iii) Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, або $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

(iv) R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} являють собою водень;

(v) X являє собою $-O-$;

25 (vi) Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CF_3$, C_{3-6} циклоалкілу та C_{1-4} алкілу; та,

30 за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу;

(vii) Het являє собою (a-1);

(viii) R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

(ix) R^{7a} являє собою водень; R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

(x) R^{4a} являє собою водень;

40 (xi) Q^1 являє собою CR^{6a} ; Q^2 являє собою CR^{6b} ;

(xii) R^{6a} та R^{6b} являють собою водень або галоген.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

45 R^1 та R^2 являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^1 являє собою $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл; R^2 являє собою $-C(=O)-C_{1-4}$ алкіл.

50 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Y являє собою $-CH_2-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де максимум один із Q^1 та Q^2 являє собою N.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Q^1 являє собою CR^{6a} ; а Q^2 являє собою CR^{6b} ; зокрема, де Q^1 являє собою CH; а Q^2 являє собою CH.

60 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх

фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
5 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою (a-1); Q¹ являє собою CR^{6a}; а Q² являє собою CR^{6b}; зокрема, де Q¹ являє собою CH; та Q² являє собою CH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

10 Q⁵ являє собою CR^{3d}; Q⁶ являє собою N; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
Q⁵ являє собою CR^{3d}; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою N; або
Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою CR^{4f}; або
Q⁵ являє собою N; Q⁶ являє собою CR^{4e}; та Q⁷ являє собою N.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
15 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з (a-1) та (a-2).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
20 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

25 Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему формули (a-1);
R¹ та R² являють собою водень; та
R¹⁰ являє собою -(C=O)-C₁₋₄алкіл; C₃₋₆циклоалкіл; C₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH та -O-C₁₋₄алкілу; C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH та -O-C₁₋₄алкілу; або C₁₋₄алкіл, заміщений одним C₃₋₆циклоалкілом.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
35 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R¹⁰ являє собою -(C=O)-C₁₋₄алкіл; C₃₋₆циклоалкіл; C₃₋₆циклоалкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH та -O-C₁₋₄алкілу; C₁₋₄алкіл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH та -O-C₁₋₄алкілу; або C₁₋₄алкіл, заміщений одним C₃₋₆циклоалкілом.

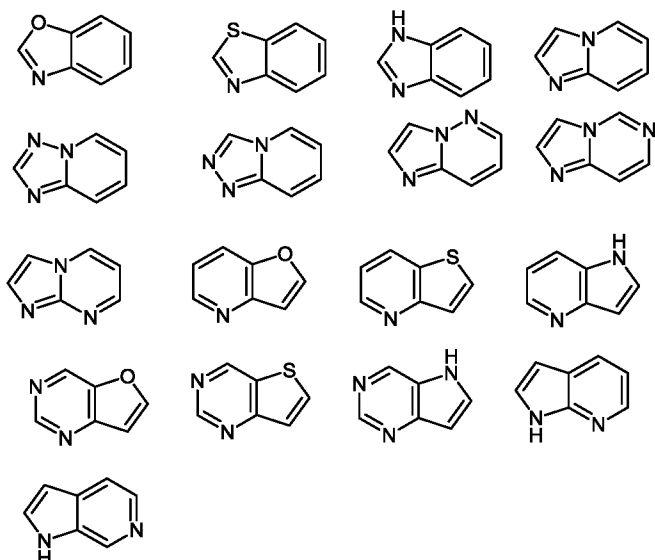
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
40 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^{3a}, R^{3d}, R^{3e} являють собою водень, галоген, -NR^{7a}R^{7b} або -O-C₁₋₄алкіл; зокрема, R^{3a}, R^{3d}, R^{3e} являють собою галоген, -NR^{7a}R^{7b} або -O-C₁₋₄алкіл;

45 R^{4a}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} та R^{4g} являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, визначене в будь-яких інших варіантах здійснення, або Ag являє собою біциклічну кільцеву систему згідно з визначенням (i) або (ii).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у
50 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з

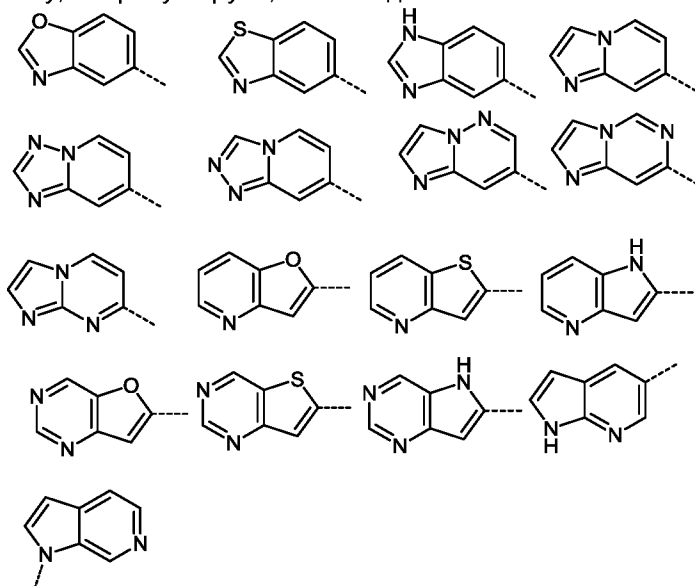


при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

5 при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

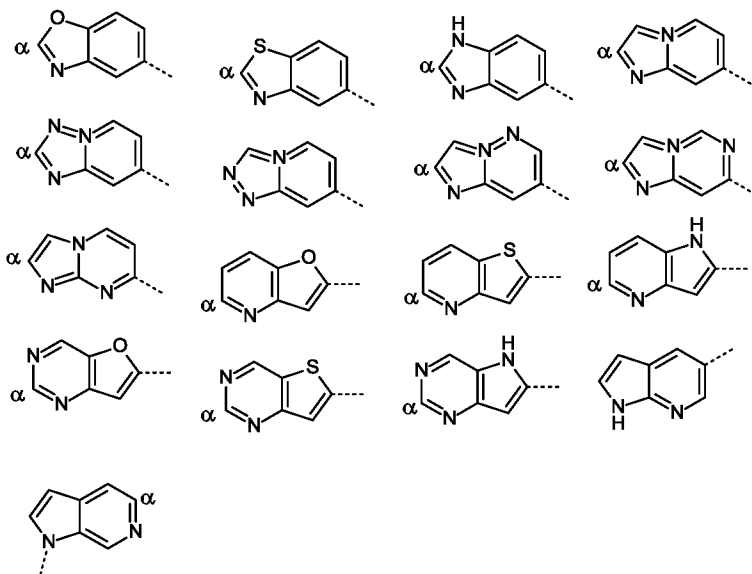
10 Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з 2-піридинілу, 3-піридинілу, 4-піридинілу, 1H-імідазол-4-ілу та 1H-імідазол-5-ілу; або 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

15 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з 2-піридинілу, 3-піридинілу, 4-піридинілу, 1H-імідазол-4-ілу та 1H-імідазол-5-ілу; або 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



де Ag заміщений у положенні, позначеному α (якщо таке є), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ або $-\text{NHR}^{10}$; та де Ag необов'язково заміщений замісниками, вибраними зі списку замісників при Ag у будь-якому з інших варіантів здійснення.

5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; зокрема,

2-піридинілу, 3-піридинілу, 4-піридинілу, 1H-імідазол-4-ілу або 1H-імідазол-5-ілу;

10 при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

15 при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Ag являє собою біциклічну кільцеву систему;

20 при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

25 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

30 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ або $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

40 при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у

будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членим кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

де Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-члених кілець, де необов'язково 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що якщо атом азоту заміняє один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

за умови, що у випадку, якщо Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$ або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

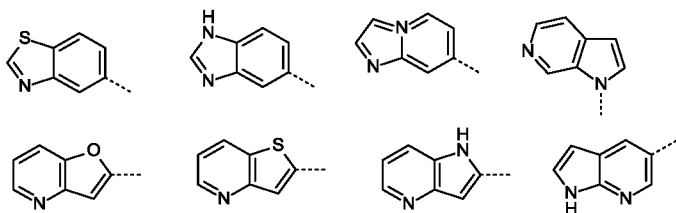
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1), (b-2) та (b-3),

де кільце A являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де кільце B являє собою C_{5-6} -циклоалкіл або 5-6-членний насичений гетероцикліл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N;

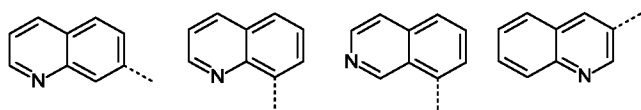
при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з



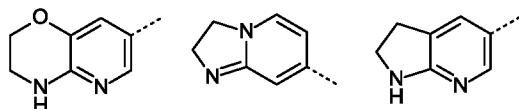
при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з



при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

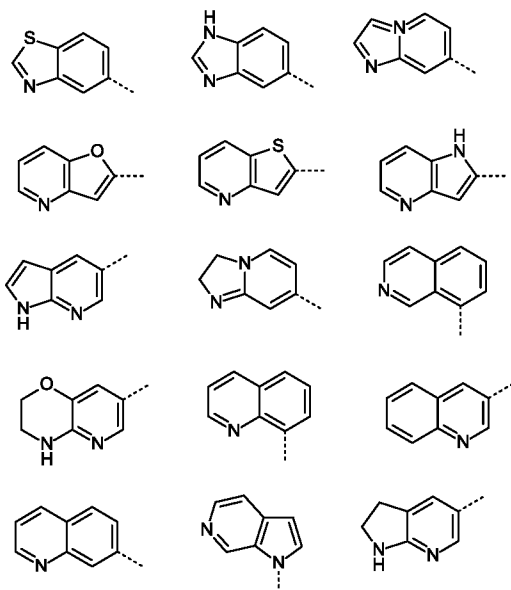
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, вибрану з



при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

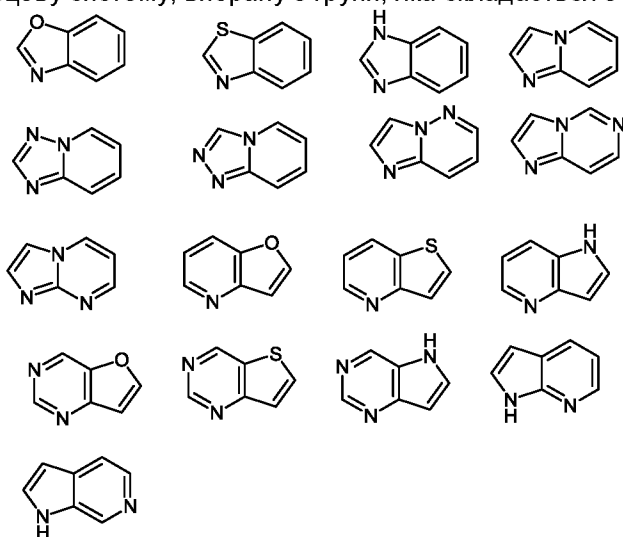
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу; або біциклічну кільцеву систему,

вибрану з



при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

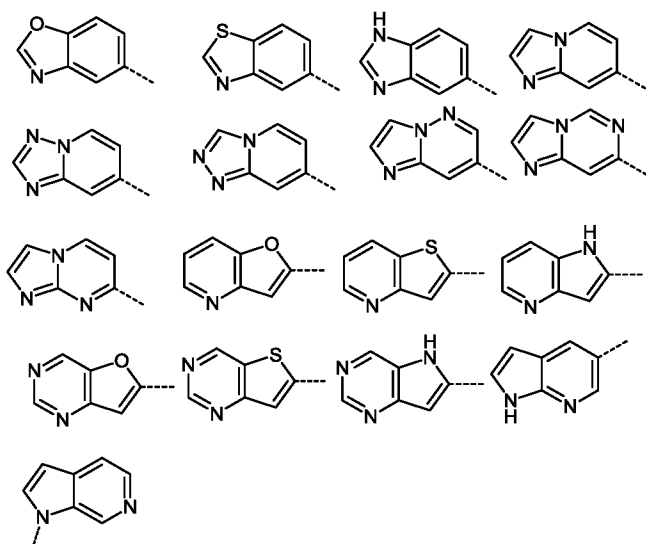
- 5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



- 10 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

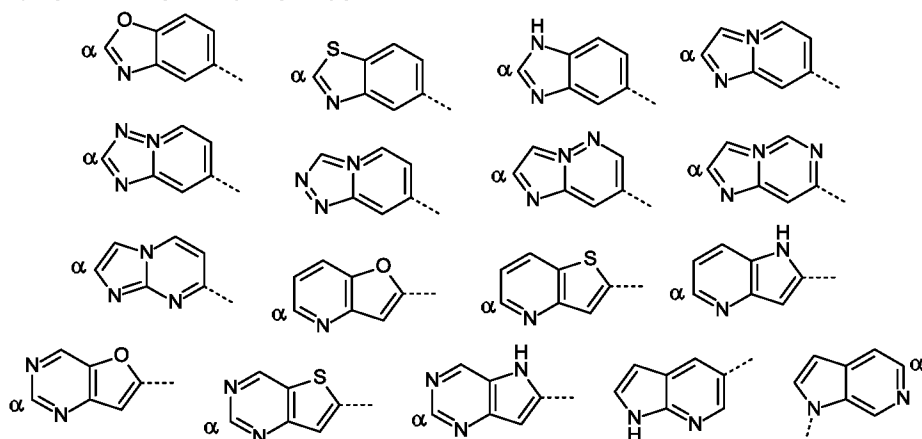
при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

- 15 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



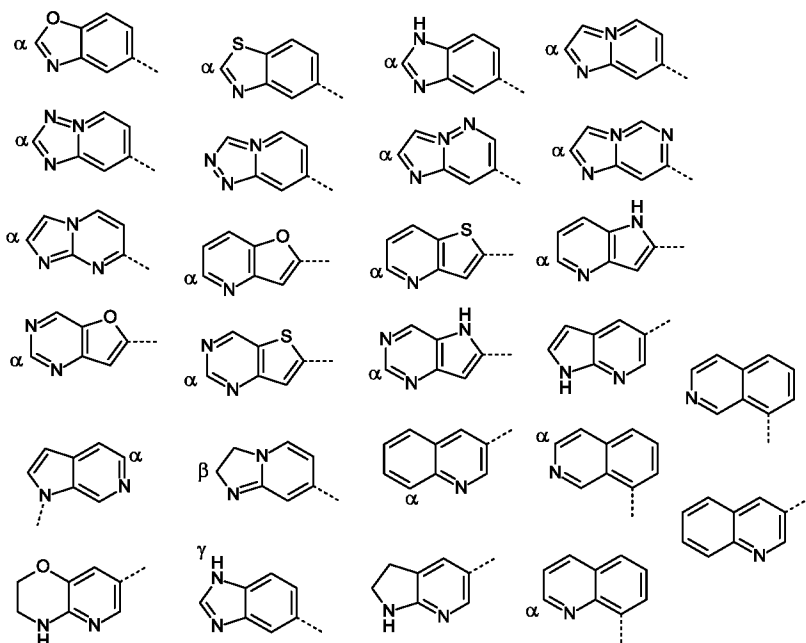
при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

- 5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



- 10 де Ag заміщений у положенні, позначеному α (якщо таке є), $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкілом або $-NHR^{10}$; та де Ag необов'язково заміщений замісниками, вибраними зі списку замісників при Ag у будь-якому з інших варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ag являє собою біциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



де Ar заміщений у положенні, позначеному α (якщо таке є), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ або $-\text{NHR}^{10}$;

де Ar заміщений у положенні, позначеному β (якщо таке є), оксо;

5 де Ar заміщений у положенні, позначеному γ (якщо таке є), $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$;

та при цьому Ar необов'язково заміщений замісниками, вибраними зі списку замісників при Ar у будь-якому з інших варіантів здійснення.

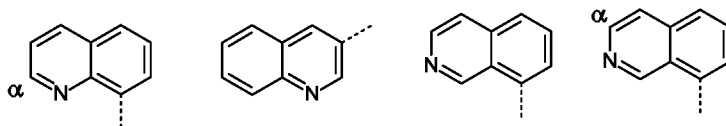
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

10 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, або $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} являють собою водень;

Ar являє собою біциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



15 де Ar заміщений у положенні, позначеному α (якщо таке є), $-\text{NH}_2$.

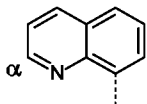
В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, або $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

20 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} являють собою водень;

Ar являє собою біциклічну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з



де Ar заміщений у положенні, позначеному α , $-\text{NH}_2$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

25 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Ar заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$,

$-\text{NHR}^{10}$; та при цьому Ar необов'язково заміщений другим замісником, вибраним зі списку замісників при Ar у будь-якому з інших варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

30 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Ar являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -NHR¹⁰, ціано, -CF₃, C₁₋₄алкілокси, C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₄алкілу та C₁₋₄алкілу, заміщеного одним C₁₋₄алкілокси.

5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу;

при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

10 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

15 при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -NHR¹⁰, ціано, -CF₃, C₁₋₄алкілокси, C₃₋₆циклоалкілу, -O-C₃₋₆циклоалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₄алкілу та C₁₋₄алкілу, заміщеного одним C₁₋₄алкілокси; та,

за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним замісником, вибраним із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу; C₃₋₆циклоалкілу; C₁₋₄алкілу, заміщеного одним, двома або 25 трьома атомами галогену; та C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного одним, двома або трьома атомами галогену.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

30 Ag являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного 35 кільця;

при цьому Ag необов'язково заміщений згідно з будь-яким із варіантів здійснення.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де R^{5b}, R^{5g} та R^{5h} являють собою водень.

40 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Q¹ являє собою CR^{6a}; та Q² являє собою CR^{6b}.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у 45 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^{5b}, R^{5g} та R^{5h} являють собою водень;

Y являє собою -CH₂-;

Net являє собою (a-1);

Q¹ являє собою CR^{6a}; та Q² являє собою CR^{6b}; зокрема, де Q¹ являє собою CH; та Q² являє 50 собою CH.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Q² являє собою CR^{6b}.

55 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у будь-якому з інших варіантів здійснення, де Y являє собою -CH₂-.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у 60 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, або -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} являють собою водень;

X являє собою $-O-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
5 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, або $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
10 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Z являє собою $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-C\equiv C-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
будь-якому з інших варіантів здійснення, де Z являє собою

$-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, або $-C\equiv C-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
15 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у
20 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Z являє собою $-O-CH_2-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
25 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$; X являє собою $-O-$; та R^{5a} та R^{5b} являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
будь-якому з інших варіантів здійснення, де

X являє собою $-O-$ або $-NR^{11}-$; зокрема, X являє собою $-O-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
30 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^{7a} та R^{7b} являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
35 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Het являє собою (a-1); R^{3a} являє собою $-NR^{7a}R^{7b}-$; та R^{7a} та R^{7b} являють собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у
40 будь-якому з інших варіантів здійснення, де R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} є відмінними від галогену.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} являють собою $-NR^{7a}R^{7b}-$;

45 R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у
будь-якому з інших варіантів здійснення, де R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} являють собою $-NH_2$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у
50 будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

55 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-O-$;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

60 Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} .

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

5 Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

X являє собою $-O-$;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

10 R^{3a} являє собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} та R^{7b} являють собою водень;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} .

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

15 Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

20 кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ алкіл;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} .

25 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

30 Z являє собою $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,
 $-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , та R^{5h} незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1);

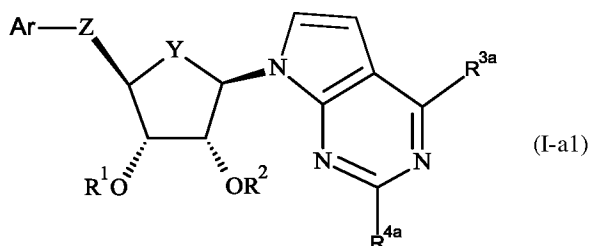
R^{3a} являє собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} та R^{7b} являють собою водень;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

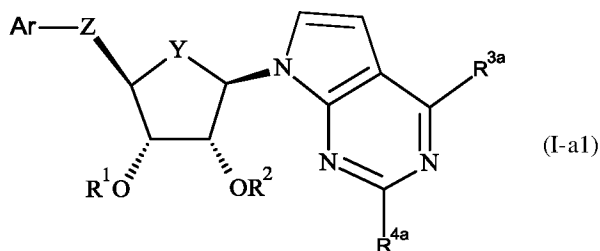
35 Q^2 являє собою CR^{6b} .

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-a1):



40 Буде очевидно, що всі змінні в структурі формули (I-a1) можуть бути визначені так, як вони визначені для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення.

45 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-a1):



при цьому R^{3a} являє собою $-NH_2$; та R^{4a} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

будь-якому з інших варіантів здійснення, де

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - або $-CH_2CH_2-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - або $-CH_2CH_2-$;

R^{5b} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

R^{5b} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - або $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} та R^{5b} являють собою водень;

X являє собою $-O-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - або $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} та R^{5b} являють собою водень;

X являє собою $-O-$;

Het являє собою (a-1).

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

Z являє собою $-X-CR^{5a}R^{5b}$ - або $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} та R^{5b} являють собою водень;

X являє собою $-O-$;

Het являє собою (a-1);

R^{3a} являє собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

Het являє собою (a-1);

R^{3a} являє собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у

R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} являють собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень, C_{3-6} -циклоалкіл або C_{1-4} -алкіл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

5 R^{3a} , R^{3d} та R^{3e} являють собою $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, які вказані у

10 будь-якому з інших варіантів здійснення, де Y являє собою $-CH_2-$; та Z являє собою $-CH_2CH_2-$.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується таких сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів або будь-якої їх підгрупи, вказаних у будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^1 являє собою водень; R^2 являє собою водень;

15 Y являє собою $-CH_2-$;

Z являє собою $-CH_2-$, $-CHR^{5i}-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$,

$-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, або $-CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

кожен із R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} , та R^{5i} незалежно являє собою водень або C_{1-4} -алкіл;

20 X являє собою $-O-$;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему ($\alpha-1$);

R^{3a} являє собою галоген, $-NR^{7a}R^{7b}$ або $-O-C_{1-4}$ -алкіл;

R^{7a} являє собою водень;

R^{7b} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл;

25 R^{4a} являє собою водень;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою N або CR^{6b} ;

кожен із R^{6a} та R^{6b} незалежно являє собою водень або галоген.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується підгрупи формули (I), визначеної на загальних схемах реакцій.

В одному варіанті здійснення сполука формули (I) вибрана з групи, яка складається з будь-яких наведених як приклад сполук

та їх вільних основ, фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів.

35 Припускається, що всі можливі комбінації вищезазначених варіантів здійснення підпадають під обсяг даного винаходу.

Способи одержання

У цьому розділі, як і в усіх інших розділах, якщо контекст не вказує на інше, посилання на формулу (I) також включають усі інші підгрупи та їх приклади, визначені в даному документі.

40 Загальні способи одержання деяких типових прикладів сполук формули (I) описані в даному документі та в конкретних прикладах, і, зазвичай, їх одержують з вихідних матеріалів, які є або комерційно доступними, або які одержують за допомогою стандартних способів синтезу, широко застосовуваних фахівцями в даній галузі. Наступні схеми призначені тільки для представлення прикладів даного винаходу і ні в якому разі не мають на увазі як такі, що обмежують даний винахід.

45 Альтернативно, сполуки за даним винаходом можна також одержувати за допомогою протоколів реакцій, аналогічних описаним на загальних схемах нижче, в поєднанні зі стандартними способами синтезу, широко застосовуваними фахівцями в галузі органічної хімії.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що в реакціях, описаних на схемах, може бути потрібен захист реакційноздатних функціональних груп, наприклад гідрокси-, аміно- або карбоксигруп, коли вони необхідні в кінцевому продукті, для того, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Традиційні захисні групи можна застосовувати згідно зі стандартною практикою. Це проілюстровано в конкретних прикладах.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що в реакціях, описаних на схемах, можливо буде доцільним або необхідним проведення реакції в інертній атмосфері, такий як, наприклад, атмосфера газоподібного N_2 , наприклад при використанні NaN в реакції.

55 Фахівцю в даній галузі буде очевидно, що можливо буде необхідним охолодження реакційної суміші перед здобуттям продукту реакції (стосується ряду маніпуляцій, необхідних для виділення й очищення продукту(продуктів) хімічної реакції, такої як, наприклад, гасіння, колонкова хроматографія, екстракція).

60 Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що нагрівання реакційної суміші під час

перемішування може збільшити вихід реакції. В деяких реакціях можна застосовувати нагрівання мікрохвилями замість традиційного нагрівання для скорочення загального часу реакції.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що інша послідовність хімічних реакцій, показаних на схемах нижче, може також давати в результаті необхідну сполуку формули (I).

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що проміжні сполуки та сполуки, показані на схемах нижче, можуть бути додатково функціоналізовані згідно зі способами, добре відомими фахівцю в даній галузі.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що більшу кількість сполук формули (I) можна одержувати шляхом застосування протоколів синтезу, подібних до тих, які описані на схемах нижче.

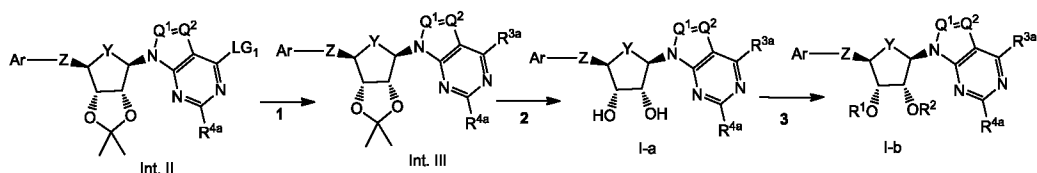
У тому випадку, якщо один з вихідних матеріалів доступний у формі солі, фахівцю буде зрозуміло, що спочатку може бути необхідним обробити сіль основою, такою як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін (DIPEA).

Всі змінні визначені, як згадано вище в даному документі, якщо не вказано інше або чітко не випливає з контексту.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що хімічні реакції, аналогічні описаним на схемах 1-9 (де Het показаний як (a-1)), можна також застосовувати для одержання сполук формули (I), де Het являє собою біциклічні ароматичні гетероциклічні кільцеві системи (a-2) або (a-3). Крім того, цю інформацію можна поєднати зі стандартними процесами синтезу, зазвичай застосовуваними спеціалістами в галузі органічної хімії, для одержання більшої кількості сполук формули (I), де Het являє собою (a-2) або (a-3).

Загалом сполуки формули (I) можна одержувати згідно зі схемою 1.

Загальна схема 1



На схемі 1 "LG1" визначена як придатна група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 1 визначені в межах обсягу даного винаходу.

Для здійснення схеми 1, як правило, застосовують наведені нижче умови реакції.

1. Різні сукупності умов реакції залежать від визначення R^{3a} .

1a. Якщо R^{3a} являє собою галоген, то стадію 1 можна пропустити.

1b. Якщо R^{3a} являє собою $NR^{7a}R^{7b}$, у присутності придатного аміну формули $HNR^{7a}R^{7b}$, з придатним розчинником, таким як, наприклад, H_2O , MeOH або EtOH, за придатної температури, такої як, наприклад, 100-130 °C, як правило, в умовах обробки мікрохвильовим випроміненням або за допомогою автоклава для нагрівання.

1c. Якщо R^{3a} являє собою $-O-C_{1-4}$ алкіл, у присутності придатного $HO-C_{1-4}$ алкілу, з придатною основою, такою як, наприклад, NaN, трет-бутоксид калію (tBuOK), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран (THF), за придатної температури. Альтернативно, у присутності придатного $HO-C_{1-4}$ алкілу як розчинника, з придатною кислотою, такою як, наприклад, HCl.

1d. Якщо R^{3a} являє собою водень, за умов гідрування: в атмосфері газоподібного H_2 у присутності каталізатора, такого як, наприклад, Ni Ренея, Pd/C (наприклад, 5 ваг. % або 10 ваг. %) або Pt/C (наприклад, 5 ваг. %) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол (MeOH), етанол (EtOH) або THF.

1e. Якщо R^{3a} являє собою C_{1-4} алкіл, у присутності придатних боронових кислоти або естера, таких як, наприклад, метилборонова кислота, з придатним каталізатором, таким як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, та з придатною основою, такою як, наприклад, K_3PO_4 , у придатній суміші розчинників, такий як, наприклад, діоксан/ H_2O , у співвідношенні 5 до 1, за придатної температури, такої як, наприклад, 100 °C.

2. У присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, 4 M HCl в діоксані або 4 M HCl в MeOH, з придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, альтернативно, у присутності придатної кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота (TFA) в дихлорметані (DCM) за придатної температури або оцтова кислота у THF і воді за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

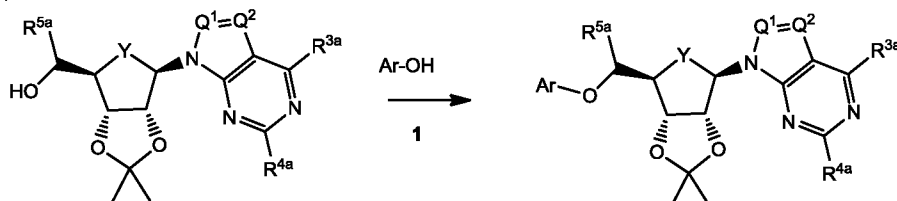
3. У присутності придатного ангідриду кислоти формули $(C_{1-4}алкіл-C=O)_2O$ з придатним розчинником, таким як піридин, за придатної температури. Якщо R^{3a} являє собою NH_2 , то $(C_{1-4}$

4алкіл-C=O)₂O може вступати в реакцію з NH₂ з одержанням проміжної сполуки, що являє собою N(C₁₋₄алкіл-C=O)₂. Таку проміжну сполуку можна перетворювати на цільовий продукт у придатному розчиннику, такому як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, 100-130 °C, в умовах впливу мікрохвильового випромінення або за допомогою автоклава для нагрівання. В ході проведення реакції позитивного результату можна досягти за рахунок присутності кислоти, такої як HCl або C₁₋₄алкіл-CO₂H.

Вихідні матеріали зі схеми 1 є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються для наступних загальних схем.

Загальна схема 2a

Загалом проміжні сполуки формули III, де Z являє собою -O-CHR^{5a}-, можна одержувати згідно зі схемою 2a. Усі інші змінні на схемі 2a визначені в межах обсягу даного винаходу. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що придатна захисна група необхідна у тому випадку, якщо R^{3a} являє собою -NH₂ або -NHR^{7b}.



Для здійснення схеми 2a застосовують наведені нижче умови реакції.

1. Реакція Міцунбу.

1a. У присутності діізопропілазодикарбоксилату (DIAD), або діетилазодикарбоксилату (DEAD), або біс(1,1-диметилетил)азодикарбоксилату (DBAD) на підкладці PPh₃-полімеру, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, безводний THF, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

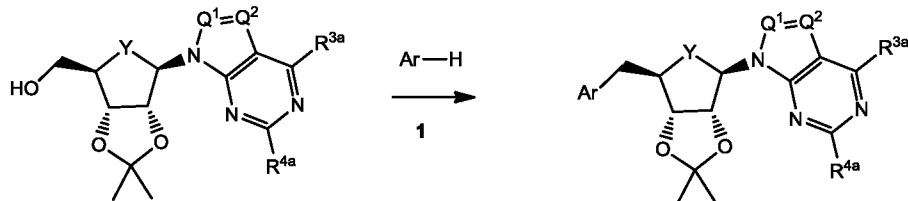
1b. У присутності трифенілфосфіну (PPh₃), DIAD або DEAD у придатному розчиннику, такому як, наприклад, безводний THF, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

1c. У присутності ціанометилентрибутилфосфорану (CMBP) або ціанометилентриметилфосфорану (CMMP), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, безводний толуол, за придатної температури, такої як, наприклад, 80 °C.

Вихідні матеріали зі схеми 2a є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються для наступних загальних схем. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що, якщо R^{5a} являє собою C₁₋₄алкіл, то різні ізомери можна відділяти один від одного за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) або надкритичної флюїдної хроматографії (SFC).

Загальна схема 2b

Загалом проміжні сполуки формули III, де Z являє собою -CHR^{5a}-, можна одержувати згідно зі схемою 2b. Усі інші змінні зі схеми 2b визначені в межах обсягу даного винаходу. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що придатна захисна група необхідна у тому випадку, якщо R^{3a} являє собою -NH₂ або -NHR^{7b}.



Для здійснення схеми 2b застосовують наведені нижче умови реакції.

1. Реакція Міцунбу.

1a. У присутності діізопропілазодикарбоксилату (DIAD), або діетилазодикарбоксилату (DEAD), або біс(1,1-диметилетил)азодикарбоксилату (DBAD) на підкладці PPh₃-полімеру, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, безводний THF, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

1b. У присутності трифенілфосфіну (PPh₃), DIAD або DEAD у придатному розчиннику, такому як, наприклад, безводний THF, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура.

1c. У присутності ціанометилентрибутилфосфорану (CMBP) або

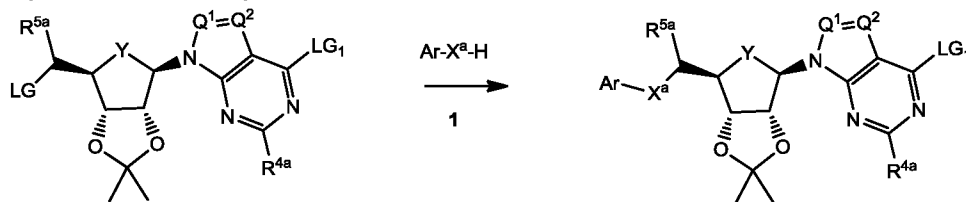
ціанометилентриметилфосфорану (CMMP), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, безводний толуол, за придатної температури, такої як, наприклад, 80 °C.

Вихідні матеріали зі схеми 2b є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю у даній галузі або що описуються для наступних загальних схем. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що, якщо R^{5a} являє собою C_{1-4} алкіл, то різні ізомери можна відділяти один від одного за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) або надкритичної флюїдної хроматографії (SFC).

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що схему 2b можна також застосовувати для одержання аналогічних проміжних сполук, де Z являє собою $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$.

Загальна схема 2c

Проміжні сполуки формули II, де Z являє собою $-X^a-CHR^{5a}-$, можна одержувати згідно зі схемою 2c. На схемі 2c "X^a" визначений як O або S; "LG" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген, мезилат (MsO) та тозилат (TosO), переважно TosO. "LG₁" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 2c визначені в межах обсягу даного винаходу.



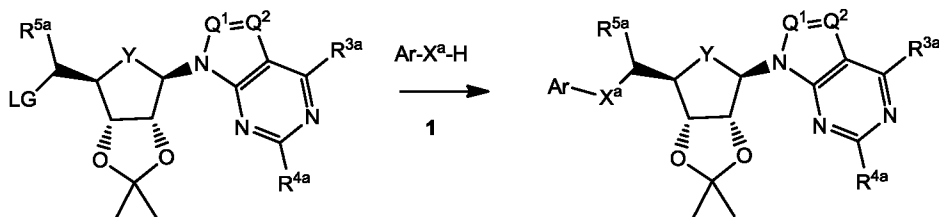
Для здійснення схеми 2c застосовують наведені нижче умови реакції.

1. У присутності основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 , триетиламін (Et_3N) або DIPEA, у придатному розчиннику, такому як CH_3CN , DCM або N,N-диметилацетамід (DMA).

Вихідні матеріали зі схеми 2c є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю у даній галузі або що описуються для наступних загальних схем. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що, якщо R^{5a} являє собою C_{1-4} алкіл, то різні ізомери можна відділяти один від одного за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) або надкритичної флюїдної хроматографії (SFC).

Загальна схема 2d

Проміжні сполуки формули III, де Z являє собою $-X^a-CHR^{5a}-$, можна одержувати згідно зі схемою 2d. На схемі 2d "X^a" визначений як O або S. "LG" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген, MsO або TosO, переважно TosO. Усі інші змінні на схемі 2d визначені в межах обсягу даного винаходу. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що придатна захисна група необхідна у тому випадку, якщо R^{3a} являє собою $-NH_2$ або $-NHR^{7b}$.



На схемі 2d застосовували наступні умови реакції.

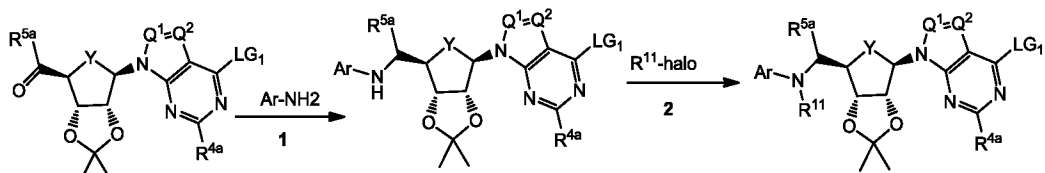
1. У присутності основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 , Et_3N або DIPEA, у придатному розчиннику, такому як CH_3CN , DCM або N,N-диметилацетамід (DMA).

Вихідні матеріали на схемі 2d є комерційно доступними або можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, очевидних фахівцю у даній галузі техніки або що описуються на наступних загальних схемах. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що, якщо R^{5a} являє собою C_{1-4} алкіл, то різні ізомери можна відділяти один від одного за допомогою обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) або надкритичної флюїдної хроматографії (SFC).

Загальна схема 3

Загалом проміжні сполуки, де Z являє собою $-X-CHR^{5a}-$, і де X являє собою

$-NH-$ або $-NR^{11}-$, можна одержувати згідно зі схемою 3. На схемі 3 "LG₁" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 3 визначені в межах обсягу даного винаходу.



Для здійснення схеми 3 застосовують наведені нижче умови реакції.

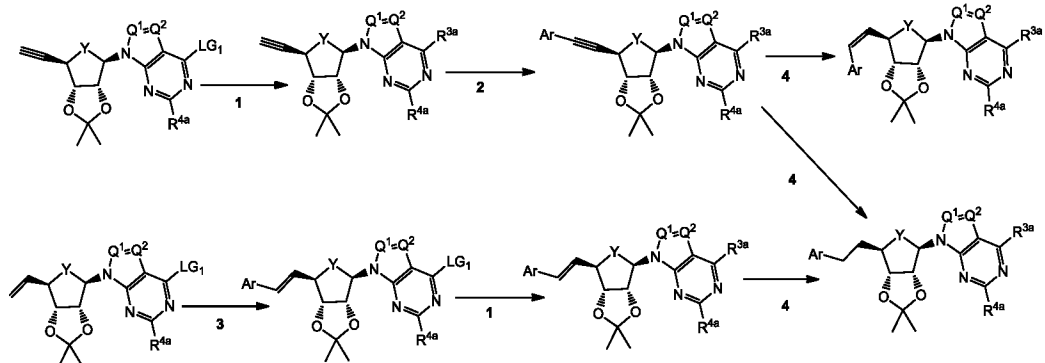
1. У присутності придатного відновного реагенту, такого як, наприклад, натрію триацетоксидборгідрид ($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$), разом з придатним розчинником, таким як, наприклад, DCM, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура; або, альтернативно, NaBH_3CN разом з придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, за придатної температури, такої як, наприклад, від кімнатної температури до 50°C .

2. У присутності придатної основи, такої як, наприклад, NaNH , разом із придатним розчинником, таким як, наприклад, безводний THF, N, N-диметилформамід (DMF), DMA, за придатної температури, такої як, наприклад, від кімнатної температури до 50°C .

Вихідні матеріали зі схеми 3 комерційно доступні або можуть бути одержані за допомогою стандартних засобів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються в конкретній експериментальній частині. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що, якщо R^{5a} являє собою C_{1-4} -алкіл, то різні ізомери можна відділяти один від одного за допомогою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) або надкритичної флюїдної хроматографії (SFC).

Загальна схема 4

Загалом проміжні сполуки, де Z являє собою $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, можна одержувати згідно зі схемою 4. На схемі 4 "LG₁" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 4 визначені в межах обсягу даного винаходу.



Для здійснення схеми 4 застосовують наведені нижче умови реакції.

1. У присутності придатного аміну, такого як HNR^1R^2 або NaOR^1 , з придатним розчинником, таким як, наприклад, H_2O , MeOH або EtOH, за придатної температури, такої як, наприклад, $100-130^\circ\text{C}$, в умовах обробки мікрохвильовим випроміненням або за допомогою автоклава для нагрівання.

2. У присутності придатного Ag-броміду або Ag-йодиду, придатного каталізатора, такого як біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид та йодид міді(I), у придатному розчиннику, такому як 2-метилтетрагідрофуран, з придатною основою, такою як, наприклад, триетиламін, за придатної температури, такої як, наприклад, 80°C .

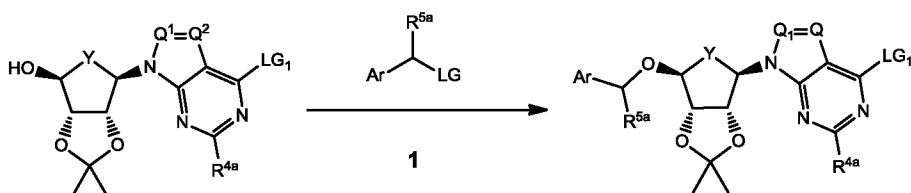
3. У присутності придатного Ag-броміду або Ag-йодиду, придатної солі, такої як, наприклад, тетраетиламонію хлорид (Et_4NCl), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, DMF, з придатною основою, такою як, наприклад, DIPEA, та з паладієвим каталізатором, таким як, наприклад, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (ацетат паладію(II)), за придатної температури, такої як, наприклад, 100°C .

4. У присутності атмосфери газоподібного H_2 та каталізатора, такого як, наприклад, Pd/C (наприклад, 5 ваг. % або 10 ваг. %) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, MeOH.

Вихідні матеріали зі схеми 4 комерційно доступні або можуть бути одержані за допомогою стандартних засобів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються в конкретній експериментальній частині.

Загальна схема 5

Загалом проміжні сполуки, де Z являє собою $-\text{CH}_2\text{O}-$, можна одержувати згідно зі схемою 5. На схемі 5 "LG₁" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 5 визначені в межах обсягу даного винаходу.

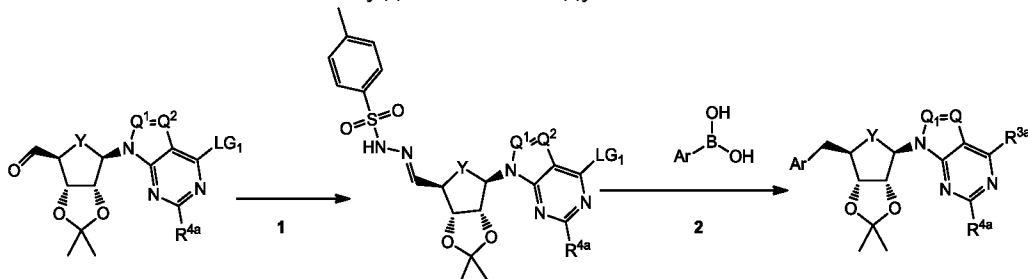


Для здійснення схеми 5 застосовують наведені нижче умови реакції.

1. У присутності основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 , Et_3N або DIPEA, у придатному розчиннику, такому як CH_3CN , DCM або N, N-диметилацетамід (DMA).

5 Загальна схема 6

Загалом проміжні сполуки, де Z являє собою $-CH_2-$, можна одержувати згідно зі схемою 6. На схемі 6 "LG₁" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 6 визначені в межах обсягу даного винаходу.



10 Для здійснення схеми 6 застосовують наведені нижче умови реакції.

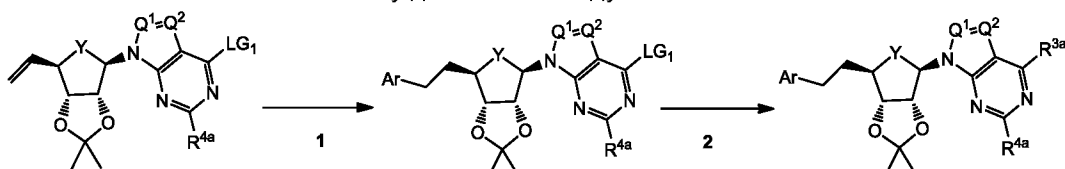
1. У присутності тозилгідрозиду, з придатним розчинником, таким як, наприклад, MeOH, EtOH або DCM, за придатної температури, такої як кімнатна температура.

2. У присутності боронових кислот, з придатною основою, такою як K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , з придатним розчинником, таким як, наприклад, 1,4-діоксан, за придатної температури, такої як 90 °C.

15 Вихідні матеріали зі схеми 6 комерційно доступні або можуть бути одержані за допомогою стандартних засобів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються в конкретній експериментальній частині.

Загальна схема 7

20 Загалом проміжні сполуки, де Z являє собою $-CH_2-CH_2-$, можна одержувати згідно зі схемою 7. На схемі 7 "LG₁" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 7 визначені в межах обсягу даного винаходу.



25 Для здійснення схеми 7, як правило, застосовують наведені нижче умови реакції.

1. На першій стадії у присутності алкенового попередника та 0,5 М розчину 9-борабіцикло(3.3.1)нонану (9-BBN) у THF в атмосфері азоту за температури від кімнатної температури до температури повернення флегми та тривалості реакції від 1 до 3 годин. На другій стадії у присутності, наприклад, придатного Ar-броміду або Ar-йодиду та придатного каталізатора, такого як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), та у присутності придатної основи, такої як, наприклад, триосновний фосфат калію, у придатній суміші розчинників, такий як, наприклад, THF та вода, за придатної температури від 50 °C до температури утворення флегми та за придатної тривалості реакції від 1 до 3 годин.

2. Різні сукупності умов реакції залежать від визначення R^{3a} .

2a. Якщо R^{3a} являє собою галоген, то стадію 1 можна пропустити.

35 2b. Якщо R^{3a} являє собою $NR^{7a}R^{7b}$, у присутності придатного аміну формули $HNR^{7a}R^{7b}$, з придатним розчинником, таким як, наприклад, H_2O , MeOH або EtOH, за придатної температури, такої як, наприклад, 100-130 °C, як правило, в умовах обробки мікрохвильовим випроміненням або за допомогою автоклава для нагрівання.

40 2c. Якщо R^{3a} являє собою $-O-C_{1-4}$ алкіл, у присутності придатного $HO-C_{1-4}$ алкілу, з придатною основою, такою як, наприклад, NaN, трет-бутоксид калію (tBuOK), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран (THF), за придатної температури. Альтернативно, у присутності придатного $HO-C_{1-4}$ алкілу як розчинника, з придатною кислотою, такою як,

наприклад, HCl.

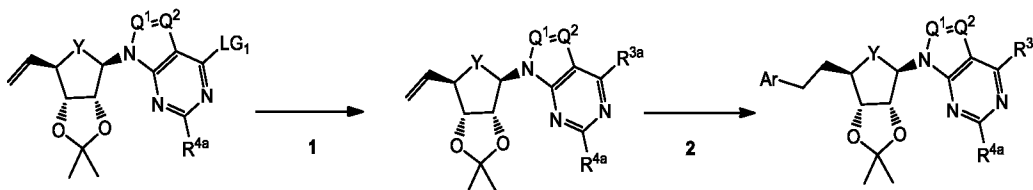
2d. Якщо R^{3a} являє собою водень, за умов гідрування: в атмосфері газоподібного H_2 у присутності каталізатора, такого як, наприклад, Ni Ренея, Pd/C (наприклад, 5 ваг. % або 10 ваг. %) або Pt/C (наприклад, 5 ваг. %) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол (MeOH), етанол (EtOH) або THF.

2е. Якщо R^{3a} являє собою C_{1-4} алкіл, у присутності придатних боронових кислоти або естера, таких як, наприклад, метилборонова кислота, з придатним каталізатором, таким як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, та з придатною основою, такою як, наприклад, K_3PO_4 , у придатній суміші розчинників, такий як, наприклад, діоксан/ H_2O у співвідношенні 5 до 1, за придатної температури, такої як, наприклад, 100 °C.

Вихідні матеріали зі схеми 7 комерційно доступні або можуть бути одержані за допомогою стандартних засобів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються в конкретній експериментальній частині.

Загальна схема 8

Загалом проміжні сполуки, де Z являє собою $-CH_2-CH_2-$, можна одержувати згідно зі схемою 8. На схемі 8 "LG1" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 8 визначені в межах обсягу даного винаходу.



Для здійснення схеми 8, як правило, застосовують наведені нижче умови реакції.

1. Різні сукупності умов реакції залежать від визначення R^{3a} .

1a. Якщо R^{3a} являє собою галоген, то стадію 1 можна пропустити.

1b. Якщо R^{3a} являє собою $NR^{7a}R^{7b}$, у присутності придатного аміну формули $HNR^{7a}R^{7b}$, з придатним розчинником, таким як, наприклад, H_2O , MeOH або EtOH, за придатної температури, такої як, наприклад, 100-130 °C, як правило, в умовах обробки мікрохвильовим випроміненням або за допомогою автоклава для нагрівання.

1с. Якщо R^{3a} являє собою $-O-C_{1-4}$ алкіл, у присутності придатного $HO-C_{1-4}$ алкілу, з придатною основою, такою як, наприклад, NaN, трет-бутоксид калію (tBuOK), у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран (THF), за придатної температури. Альтернативно, у присутності придатного $HO-C_{1-4}$ алкілу як розчинника, з придатною кислотою, такою як, наприклад, HCl.

1d. Якщо R^{3a} являє собою водень, за умов гідрування: в атмосфері газоподібного H_2 у присутності каталізатора, такого як, наприклад, Ni Ренея, Pd/C (наприклад, 5 ваг. % або 10 ваг. %) або Pt/C (наприклад, 5 ваг. %) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол (MeOH), етанол (EtOH) або THF.

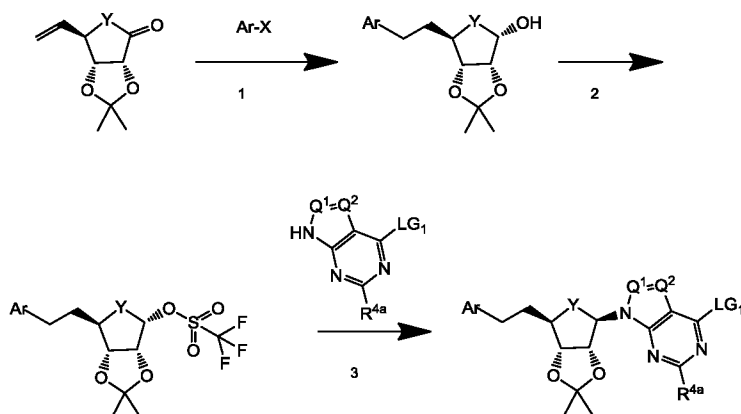
1е. Якщо R^{3a} являє собою C_{1-4} алкіл, у присутності придатних боронових кислоти або естера, таких як, наприклад, метилборонова кислота, з придатним каталізатором, таким як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, та з придатною основою, такою як, наприклад, K_3PO_4 , у придатній суміші розчинників, такий як, наприклад, діоксан/ H_2O у співвідношенні 5 до 1, за придатної температури, такої як, наприклад, 100 °C.

2. На першій стадії у присутності алкенового попередника та 0,5 М розчину 9-BBN у THF в атмосфері азоту за температури від кімнатної температури до температури утворення флегми та тривалості реакції від 1 до 3 годин. На другій стадії у присутності придатного Ag-броміду або Ag-йодиду та придатного каталізатора, такого як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), та у присутності придатної основи, такої як, наприклад, триосновний фосфат калію, у придатній суміші розчинників, такий як, наприклад, THF та вода, за придатної температури від 50 °C до температури утворення флегми та за придатної тривалості реакції від 1 до 3 годин.

Вихідні матеріали зі схеми 8 комерційно доступні або можуть бути одержані за допомогою стандартних засобів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються в конкретній експериментальній частині.

Загальна схема 9

Загалом проміжні сполуки, показані на схемі 9, де Z являє собою $-CH_2-CH_2-$, можна одержувати згідно зі схемою 9. На схемі 9 "LG1" визначена як група, що відходить, така як, наприклад, галоген. Усі інші змінні зі схеми 9 визначені в межах обсягу даного винаходу.



1. На першій стадії у присутності алкенового попередника та 0,5 М розчину 9-BBN у THF в атмосфері азоту за температури від кімнатної температури до температури утворення флегми та тривалості реакції від 1 до 3 годин. На другій стадії у присутності, наприклад, придатного Ag-броміду або Ag-йодиду (при цьому X являє собою Br або I відповідно) та придатного каталізатора, такого як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), і у присутності придатної основи, такої як, наприклад, триосновний фосфат калію, у придатній суміші розчинників, такий як, наприклад, THF і вода, за придатної температури від 50 °C до температури повернення флегми та за придатної тривалості реакції від 1 до 3 годин.

2. У присутності ангідриду трифлатної кислоти та придатної основи, такої як, наприклад, піридин, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, DCM, за придатної температури, такої як, наприклад, 0 °C, в інертній атмосфері газоподібного N₂.

3. У присутності придатної основи, такої як, наприклад, Cs₂CO₃, у придатному розчиннику, такому як, наприклад, DMF, за придатної температури, такої як, наприклад, кімнатна температура, в інертній атмосфері газоподібного N₂.

Вихідні матеріали зі схеми 9 комерційно доступні або можуть бути одержані за допомогою стандартних засобів, очевидних фахівцю в даній галузі або що описуються в конкретній експериментальній частині.

У всіх цих способах одержання продукти реакції можна виділити з реакційного середовища та, за необхідності, додатково очищати згідно з методиками, зазвичай відомими з рівня техніки, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, розтирання в порошок та хроматографія.

Хіральні чисті форми сполук формули (I) утворюють переважну групу сполук. Із цього випливає, що хіральні чисті форми проміжних сполук та їх сольові форми є особливо придатними в одержанні хіральних чистих сполук формули (I). Також енантімерні суміші проміжних сполук є придатними в одержанні сполук формули (I) з відповідною конфігурацією.

Фармакологія

Було виявлено, що сполуки за даним винаходом інгібують активність PRMT5.

Зокрема, сполуки за даним винаходом зв'язують фермент PRMT5 і конкурентно зв'язуються з природним субстратом SAM (S-аденозил-L-метіоніном) з інгібуванням такого ферменту.

Таким чином, передбачається, що сполуки згідно з даним винаходом або їх фармацевтичні композиції можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, захворювань, таких як захворювання крові, порушення обміну речовин, аутоімунні порушення, рак, запальні захворювання, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні захворювання, панкреатит, поліорганна недостатність, захворювання нирок, агрегація тромбоцитів, недостатня рухливість сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини, ушкодження легень тощо.

Зокрема, сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичні композиції на їх основі можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, захворювань, таких як алергія, астма, рак кровотворної системи, рак легень, рак передміхурової залози, меланома, порушення обміну речовин, діабет, ожиріння, захворювання крові, серповидноклітинна анемія тощо.

Сполуки згідно з даним винаходом або їх фармацевтичні композиції можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, захворювань, таких як проліферативне порушення, наприклад аутоімунне порушення, рак, доброякісна пухлина або запальне захворювання.

Сполуки згідно з даним винаходом або їх фармацевтичні композиції можуть бути придатними для лікування або попередження, зокрема лікування, таких захворювань, як порушення обміну речовин, що включає діабет, ожиріння; проліферативне порушення, що

включає рак, рак кровотворної системи, рак легені, рак передміхурової залози, меланому або рак підшлункової залози; захворювання крові; гемоглобінопатія; серповидноклітинна анемія; β-таласемія, запальне захворювання та аутоімунне захворювання, наприклад ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, діарея, гастроезофагеальне рефлюксне захворювання тощо.

В деяких варіантах здійснення інгібування PRMT5 за допомогою забезпечуваної сполуки може бути придатним в лікуванні або попередженні, зокрема лікуванні, наступного необмежувального переліку видів раку: раку молочної залози, раку легені, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку кровотворної системи, лімфоми, медулобластоми, аденокарциноми прямої кишки, аденокарциноми товстої кишки, раку шлунка, раку підшлункової залози, раку печінки, аденокістозної карциноми, аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, пухлин головного мозку, гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинної карциноми, меланоми, олігодендрогліоми, світлоклітинної карциноми яєчників та серозної кістозної аденоми яєчників.

Приклади порушень обміну речовин, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження діабет або ожиріння.

Приклади захворювань крові, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження гемоглобінопатію, таку як серповидноклітинна анемія або β-таласемія.

Приклади типів раку, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмежень невринному слухового нерва, аденокарциному, рак надниркової залози, рак анального каналу, ангіосаркому (наприклад, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліальну саркому, гемангіосаркому), рак апендикса, доброякісну моноклональну гамопатію, рак жовчних проток (наприклад, холангіокарциному), рак сечового міхура, рак молочної залози (наприклад, аденокарциному молочної залози, папілярну карциному молочної залози, рак молочної залози, медулярну карциному молочної залози), рак головного мозку (наприклад, мєнінгіому; гліому, наприклад, астроцитому, олігодендрогліому; медулобластому), рак бронхів, карциноїдну пухлину, рак шийки матки (наприклад, аденокарциному шийки матки), хордому, хоріокарциному, краніофарингіому, колоректальний рак (наприклад, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальну аденокарциному), карциному епітелію, епендимому, ендотеліосаркому (наприклад, саркому Капоші, ідіопатичну множинну геморагічну саркому), рак ендометрію (наприклад, рак матки, саркому матки), рак стравоходу (наприклад, аденокарциному стравоходу, аденокарциному Барета), саркому Юінга, рак очей (наприклад, внутрішньоочну меланому, ретинобластому), сімейну гіпереозинофілію, рак жовчного міхура, рак шлунка (наприклад, аденокарциному шлунка), гастроінтестинальну стромальну пухлину (GIST), рак голови та шиї (наприклад, плоскоклітинну карциному голови та шиї), рак ротової порожнини (наприклад, плоскоклітинну карциному ротової порожнини (OSCC), рак глотки (наприклад, фарингеальний рак, рак гортані, рак носоглотки, рак ротоглотки)), види раку кровотворної системи (наприклад, лейкоз, такий як гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL) (наприклад, В-клітинний ALL, Т-клітинний ALL), гострий мієлоцитарний лейкоз (AML) (наприклад, В-клітинний AML, Т-клітинний AML), хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML) (наприклад, В-клітинний CML, Т-клітинний CML) та хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) (наприклад, В-клітинний CLL, Т-клітинний CLL); лімфому, таку як лімфома Ходжкіна (HL) (наприклад, В-клітинна HL, Т-клітинна HL) та неходжкінська лімфома (NHL) ((наприклад, В-клітинна NHL, така як дифузна великоклітинна лімфома (DLCL) (наприклад, дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома (DLBCL)), фолікулярну лімфому, хронічний лімфолейкоз/дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (CLL/SLL), лімфому з клітин мантійної зони (MCL), види лімфоми з В-клітин маргінальної зони (наприклад, види лімфоми з лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), лімфому з В-клітин маргінальної зони лімфовузлів, лімфому з В-клітин маргінальної зони селезінки), первинну мідіастинальну В-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, лімфоплазматичну лімфому (тобто "макроглобулінемію Вальденстрема"), імунобластну великоклітинну лімфому, волосатоклітинний лейкоз (HCL), В-лімфобластну лімфому з клітин-попередників та первинну лімфому центральної нервової системи (CNS); а також Т-клітинну NHL, таку як Т-лімфобластна лімфома з клітин-попередників/Т-лімфобластний лейкоз з клітин-попередників, периферична Т-клітинна лімфома (PTCL) (наприклад, Т-клітинна лімфома шкіри (CTCL) (наприклад, грибоподібний мікоз, синдром Сезарі), ангіоімунобластомна Т-клітинна лімфома, екстранодальна Т-клітинна лімфома із природних кіпелерів, Т-клітинна лімфома з ентеропатією, підшкірна Т-клітинна лімфома типу панікуліта, анапластична великоклітинна лімфома); поєднання одного або декількох лейкозів/лімфом, описаних вище; і множинну мієлому (MM)), хворобу важких ланцюгів (наприклад, хворобу альфа-ланцюгів, хворобу гамма-ланцюгів,

хворобу м'ю-ланцюгів), гемангіобластому, запальні міофібробластичні пухлини, імунітарний амілоїдоз, рак нирок (наприклад, нефробластому нирки, яка також називається пухлиною Вільмса, нирково-клітинну карциному), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярний рак (HCC), злоякісну гепатому), рак легені (наприклад, бронхогенний рак, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), плоскоклітинний рак легені (SLC), аденокарциному легені, карциному легені Льюїса, нейроендокринні пухлини легені: типовий карциноїд, атипичний карциноїд, дрібноклітинний рак легені (SCLC) і великоклітинну нейроендокринну карциному), лейоміосаркому (LMS), мастоцитоз (наприклад, системний мастоцитоз), мієлодиспластичні синдроми (MDS), мезотеліому, мієлопроліферативне порушення (MPD) (наприклад, справжню поліцитемію (PV), есенціальний тромбоцитоз (ET), агногенну мієлоїдну метаплазію (AMM), яка також називається мієлофіброзом (MF), хронічний ідіопатичний мієлофіброз, хронічний мієлоцитарний лейкоз (CML), хронічний нейтрофільний лейкоз (CNL), гіпереозинофільний синдром (HES)), нейробластому, нейрофіброму (наприклад, нейрофіброматоз (NF) 1 типу або 2 типу, шваноматоз), нейроендокринний рак (наприклад, гастроентеропанкреатичну нейроендокринну пухлину (GEP-NET), карциноїдну пухлину), остеосаркому, рак яєчників (наприклад, цистаденокарциному, ембріональний рак яєчників, аденокарциному яєчників), папілярну аденокарциному, рак підшлункової залози (наприклад, аденокарциному підшлункової залози, внутрішньопротокове папілярно-муцинозне новоутворення (IPMN), інсулому), рак статевих членів (наприклад, хворобу Педжета статевих членів і мошонки), пінеалому, примітивну нейроектодермальну пухлину (PNT), рак передміхурової залози (наприклад, аденокарциному передміхурової залози), рак прямої кишки, рабдіоміосаркому, рак слинних залоз, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинну карциному (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базаліому (BCC)), рак тонкої кишки (наприклад, рак апендиксу), карциному м'яких тканин (наприклад, злоякісну фіброзну гістіоцитому (MFH), ліпосаркому, злоякісну пухлину оболонки периферійних нервів (MPNST), хондросаркому, фібросаркому, міксосаркому), карциному слинних залоз, карциному потових залоз, синовіому, рак яєчка (наприклад, семіному, ембріональну карциному яєчка), рак щитовидної залози (наприклад, папілярну карциному щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози (PTC), медулярний рак щитовидної залози), рак уретри, рак піхви, рак вульви (наприклад, хворобу Паджета вульви).

Приклади нейродегенеративних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження захворювання рухових нейронів, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну дегенерацію, хворобу Піка, хворобу Альцгеймера, деменцію, асоційовану зі СНІДом, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, пігментний ретиніт, спінальну м'язову атрофію та мозочкову дегенерацію.

Приклади серцево-судинних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження гіпертрофію серця, рестеноз, атеросклероз та гломерулонефрит.

Приклади запальних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження запалення, асоційоване з акне, анемію (наприклад, апластичну анемію, гемолітичну аутоімунну анемію), риніт, астму, артеріїт (наприклад, поліартеріїт, скроневий артеріїт, вузловий періартеріїт, синдром Такаюсу), артрит (наприклад, кристалічний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, подагричний артрит, реактивний артрит, ревматоїдний артрит та артрит Рейтера), хворобу верхніх дихальних шляхів, анкілозуючий спондиліт, амілоз, бічний аміотрофічний склероз, аутоімунні захворювання, алергії або алергічні реакції, атеросклероз, бронхіт, бурсит, хронічний простатит, кон'юнктивіт, хворобу Чагаса, хронічну обструктивну хворобу легені, дивертикуліт, дерматоміозит, діабет (наприклад, цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу), захворювання шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, реакції гіперчутливості при екземі, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), ендометріоз, синдром Гієна-Барре, інфекцію, ішемічну хворобу серця, хворобу Кавасакі, гломерулонефрит, гінгівіт, гіперчутливість, типи цефалгії (наприклад, мігрень, головні болі напруження), ілеус (наприклад, післяопераційну кишкову непрохідність та кишкову непрохідність при сепсисі), ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, інтерстиціальний цистит (синдром подразненого сечового міхура), порушення роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, вибрані з пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних порушень роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GORD або її синонім GERD), запальних захворювань кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, запалення у відклученій кишці, синдрому Бехчета, неуточненого коліту) і синдрому запаленого кишечника (IBS)), вовчак,

кільцеподібну склеродермію, міастенію, ішемію міокарда, розсіяний склероз, нефротичний синдром, звичайну пухирчатку, перніціозну анемію, пептичні виразки, поліміозит, первинний біліарний цироз, нейрозапалення, асоційоване з порушеннями роботи головного мозку (наприклад, хворобу Паркінсона, хворобу Гентінгтона та хворобу Альцгеймера), простатит, хронічне запалення, асоційоване з променевим ураженням черепа, запальне захворювання органів таза, реперфузійне пошкодження, регіонарний ентерит, ревматичну атаку, системний червоний вовчак, склеродермію, склеродерму, саркоїдоз, види спондилоартропатії, синдром Шегрена, тиреоїдит, відторгнення трансплантата, тендиніт, травму або пошкодження (наприклад, обмороження, вплив хімічних подразників, токсини, рубцювання, опіки, фізичне пошкодження), васкуліт, вітиліго та гранулематоз Вегенера.

Зокрема, запальне захворювання являє собою гостре запальне захворювання (наприклад, запалення внаслідок інфекції). Зокрема, запальне захворювання являє собою хронічне запальне захворювання (наприклад, стани, викликані астмою, артритом та виразковим захворюванням кишечника). Сполуки також можуть бути придатні в лікуванні запалення, асоційованого з травмою та міалгією незапального характеру. Сполуки також можуть бути придатні в лікуванні запалення, асоційованого з раком.

Приклади аутоімунних захворювань, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмежень артрит (зокрема ревматоїдний артрит, види спондилоартропатії, подагричний артрит, дегенеративні ураження суглобів, такі як остеоартрит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, анкілозуючий спондиліт, недиференційований спондиліт, хворобу Бехчета, гемолітичні аутоімунні анемії, бічний аміотрофічний склероз, амілоз, розсіяний склероз, гострий плечекистьовий синдром, псоріатичний та хронічний артрит у дітей), астму, атеросклероз, остеопороз, бронхіт, тендиніт, бурсит, захворювання шкіри (наприклад, псоріаз, екзему, реакції гіперчутливості при екземі, опіки, дерматит, свербіж (коросту)), енурез, еозинофільну хворобу, порушення роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, вибрані з пептичних виразок, регіонарного ентериту, дивертикуліту, шлунково-кишкової кровотечі, еозинофільних порушень роботи шлунково-кишкового тракту (наприклад, еозинофільного езофагіту, еозинофільного гастриту, еозинофільного гастроентериту, еозинофільного коліту), гастриту, діареї, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (GORD або її синонім GERD), запального захворювання кишечника (IBD) (наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, ішемічного коліту, запалення у відклученій кишці, синдрому Бехчета, неуточненого коліту) та синдрому запаленого кишечника (IBS)) і порушення, які полегшуються прокінетичними засобами (наприклад, ілеус, післяопераційна кишкова непрохідність та кишкова непрохідність при сепсисі; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (GORD або її синонім GERD); еозинофільний езофагіт, парез шлунка, такий як діабетичний парез шлунка; харчова непереносимість і харчові алергії та інші функціональні порушення роботи кишечника, такі як диспепсія, яка не є виразковою (NUD), та некардіальний біль у грудях (NCCP, у тому числі реберний хондрит)).

У конкретному варіанті здійснення забезпечується сполука може бути придатною в перепрограмуванні соматичних клітин, такому як перепрограмування соматичних клітин у стовбурові клітини. У конкретному варіанті здійснення забезпечується сполука може бути придатною в розвитку статевих клітин і, таким чином, передбачається, що вона придатна в галузях репродуктивної технології та регенеративної медицини.

Інші захворювання, які можна лікувати або попереджати, зокрема лікувати, включають без обмеження ішемічне пошкодження, асоційоване з типами інфаркту міокарда, імунні захворювання, інсульт, аритмію, захворювання печінки, викликані токсинами або пов'язані з прийомом алкоголю, чутливий до аспірину риносинусит, муковісцидоз, біль при раку та захворювання крові, наприклад хронічну анемію й апластичну анемію.

Сполуки за даним винаходом також можуть мати терапевтичні застосування у підвищенні чутливості пухлинних клітин до променевої терапії та хіміотерапії.

Таким чином, сполуки за даним винаходом можна застосовувати як "радіосенсибілізатор" та/або "хемосенсибілізатор" або їх можна давати в комбінації з іншим "радіосенсибілізатором" та/або "хемосенсибілізатором".

Термін "радіосенсибілізатор", використовуваний у даному документі, визначений як молекула, переважно молекула з низькою молекулярною вагою, яку вводять тваринам у терапевтично ефективних кількостях для підвищення чутливості клітин до іонізуючого випромінювання та/або для підвищення ефективності лікування захворювань, які піддаються лікуванню іонізуючим випромінюванням.

Термін "хемосенсибілізатор", використовуваний у даному документі, визначений як молекула, переважно молекула з низькою молекулярною вагою, яку вводять тваринам у

терапевтично ефективних кількостях для підвищення чутливості клітин до хіміотерапії та/або для підвищення ефективності лікування захворювань, які піддаються лікуванню хіміотерапевтичними засобами.

У літературі були запропоновані декілька механізмів способу дії радіосенсибілізаторів, що включають: радіосенсибілізатори, які приводять до гіпоксії клітин (наприклад, 2-нітроімідазольні сполуки і сполуки, які включають бензотриазину діоксид), що імітують кисень або, альтернативно, поводять себе як біовідновлювальні засоби при гіпоксії; радіосенсибілізатори, які не приводять до гіпоксії клітин (наприклад, галогеновані піримідини), можуть бути аналогами основ ДНК і переважно включатися в ДНК ракових клітин і таким чином вони сприяють індукованому опроміненню руйнуванню молекул ДНК та/або запобігають нормальним механізмам репарації ДНК; і різні інші передбачувані механізми дії були висунуті як гіпотези для радіосенсибілізаторів в лікуванні захворювання.

У багатьох протоколах лікування раку в даний час застосовують радіосенсибілізатори разом з опроміненням рентгенівськими променями. Приклади радіосенсибілізаторів, які активуються рентгенівськими променями, включають без обмеження наступні: метронідазол, мізонідазол, десметилмізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, мітоміцин C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

RB 6145, нікотинамід, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йоддезоксисуридин (IUdR), бромдезоксцитидин, фтордезоксисуридин (FudR), гідроксисечовину, цисплатин і їх терапевтично ефективні аналоги та похідні.

Під час фотодинамічної терапії (PDT) видів раку застосовують видиме світло як радіаційний активатор сенсибілізатора. Приклади фотодинамічних радіосенсибілізаторів включають без обмеження наступні: похідні гематопорфірину, фотофрин, похідні бензопорфірину, етіопорфірин олова, феооборбід-а, бактеріохлорофіл-а, нафталоціаніни, фталоціаніни, фталоціанін цинку і їх терапевтично ефективні аналоги та похідні.

Радіосенсибілізатори можна вводити разом з терапевтично ефективною кількістю однієї або декількох інших сполук, в тому числі без обмеження: сполук, які сприяють включенню радіосенсибілізаторів в цільові клітини; сполук, які контролюють потік терапевтичних засобів, поживних речовин та/або кисню до цільових клітин; хіміотерапевтичних засобів, які діють на пухлину за допомогою додаткового опромінення або без нього; або інших терапевтично ефективних сполук для лікування раку або інших захворювань.

Хемосенсибілізатори можна вводити разом з терапевтично ефективною кількістю однієї або декількох інших сполук, в тому числі без обмеження: сполук, які сприяють включенню хемосенсибілізаторів в цільові клітини; сполук, які контролюють потік терапевтичних засобів, поживних речовин та/або кисню до цільових клітин; хіміотерапевтичних засобів, які діють на пухлину, або інших терапевтично ефективних сполук для лікування раку або іншого захворювання. Виявлено, що антагоністи кальцію, наприклад верапаміл, придатні в комбінації з антинеопластичними засобами для надання чутливості до хіміотерапії пухлинним клітинам, стійким до загальноприйнятих хіміотерапевтичних засобів, і для підсилення ефективності таких сполук у випадку чутливих до лікарського засобу злоякісних новоутворень.

Сполуки за даним винаходом також можуть знижувати ризик рецидиву раку.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для застосування як лікарського препарату.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для застосування в інгібуванні активності PRMT5.

Сполуки за даним винаходом можуть бути "протираковими засобами", цей термін також охоплює "засоби проти росту пухлинних клітин" і "антинеопластичні засоби".

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для застосування в лікуванні згаданих вище захворювань.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для лікування або попередження, зокрема для лікування, вказаних захворювань.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для лікування або попередження, зокрема для лікування, опосередкованих PRMT5 захворювань або станів.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для виготовлення лікарського препарату.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для виготовлення лікарського препарату для інгібування PRMT5.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей

приєднання і сольватів для виготовлення лікарського препарату для лікування або попередження, зокрема для лікування, будь-якого із хворобливих станів, згаданих вище в даному документі.

5 Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів для виготовлення лікарського препарату для лікування будь-якого із хворобливих станів, згаданих вище в даному документі.

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів, які можна вводити ссавцям, переважно людям, для лікування або попередження будь-якого із захворювань, згаданих вище в даному документі.

10 З огляду на застосовність сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів представлений спосіб лікування теплокровних тварин, зокрема людей, які страждають від будь-якого з вищезгаданих у даному документі захворювань, або спосіб попередження у теплокровних тварин, зокрема людей, будь-якого з вищезгаданих у даному документі захворювань.

15 Вказані способи передбачають введення, тобто системне введення або місцеве застосування, переважно пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату теплокровним тваринам, зокрема людям.

20 Фахівці в галузі лікування таких захворювань зможуть визначити ефективну терапевтичну добову кількість з результатів випробувань, представлених нижче в даному документі. Ефективна терапевтична добова кількість буде складати від приблизно 0,005 мг/кг до 50 мг/кг, зокрема від 0,01 мг/кг до 50 мг/кг ваги тіла, більш конкретно від 0,01 мг/кг до 25 мг/кг ваги тіла, переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 15 мг/кг, більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, ще більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1 мг/кг, 25 найбільш переважно від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 1 мг/кг ваги тіла. Особливо ефективна терапевтична добова кількість може складати від приблизно 0,01 до 1,00 г два рази на добу (BID), більш конкретно від 0,30 до 0,85 г BID; ще більш конкретно 0,40 г BID. Кількість сполуки згідно з даним винаходом, що також називається в даному документі як активний інгредієнт, яка потрібна для досягнення терапевтичної дії, буде, звісно, різною в кожному 30 конкретному випадку, наприклад, для певної сполуки, шляху введення, віку і стану пацієнта, який одержує лікування, а також певного порушення або захворювання, лікування якого здійснюють.

Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох разів на добу. У таких способах лікування сполуки згідно з даним винаходом 35 переважно складають перед введенням. Як описано в даному документі нижче, придатні фармацевтичні склади одержують за допомогою відомих процедур із застосуванням широко відомих і загальнодоступних інгредієнтів.

Сполуки за даним винаходом, які можуть бути придатними для лікування або попередження раку або пов'язаних з раком станів, можна вводити окремо або в комбінації з одним або 40 декількома додатковими терапевтичними засобами. Комбінована терапія включає введення єдиного дозованого фармацевтичного складу, який містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль приєднання або сольват і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, а також введення сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату та кожного додаткового терапевтичного засобу у своєму 45 власному окремому дозованому фармацевтичному складі. Наприклад, сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль приєднання або сольват і терапевтичний засіб можна вводити пацієнту разом в єдиній дозованій композиції для перорального застосування, такий як таблетка або капсула, або кожний засіб можна вводити окремо в дозованих складах для перорального застосування.

50 Хоча активний інгредієнт можна вводити окремо, переважно, щоб він був представлений у вигляді фармацевтичної композиції.

Отже, в даному винаході додатково передбачається фармацевтична композиція і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату.

55 Отже, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату.

Носій або розріджувач повинен бути "прийнятним" у тому сенсі, що він повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не бути шкідливим для пацієнтів, які його одержують. 60

Для полегшення введення сполуки згідно з даним винаходом можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для цілей введення. Сполуки згідно з даним винаходом, зокрема сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі приєднання і сольвати або будь-яка їх підгрупа або комбінація, можуть бути складені в різні фармацевтичні форми для цілей введення. Як

5

відповідні композиції можна зазначити усі композиції, які зазвичай застосовують для лікарських засобів, що вводять системно.

Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість певної сполуки як активний інгредієнт об'єднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, при цьому носій може приймати широку різноманітність форм залежно від форми

10 препаратів, яка необхідна для введення. Дані фармацевтичні композиції є бажаними в одиничній лікарській формі, придатній, зокрема, для введення перорально, ректально, через шкіру, шляхом парентеральної ін'єкції або шляхом інгаляції. Наприклад, під час одержання композицій у лікарській формі для перорального введення, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, настої, емульсії і розчини, можна застосовувати будь-яке зі

15 звичайних фармацевтичних середовищ, наприклад воду, гліколі, масла, спирти тощо; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змашувальні речовини, зв'язуючі, розпушувачі тощо, у випадку порошків, пілюль, капсул і таблеток. Завдяки простоті їх введення таблетки та капсули є найбільш переважними одиничними лікарськими формами для перорального введення, у цьому випадку, звісно, використовують тверді фармацевтичні носії. У

20 випадку композицій для парентерального введення носій, як правило, щонайменше значною мірою буде містити стерильну воду, хоча може містити й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Наприклад, можна одержувати розчини для ін'єкцій, в яких носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Розчини для ін'єкцій, які містять сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль приєднання або сольват, можуть бути складені в маслі для пролонгованої дії. Придатними

25 маслами для даних цілей є, наприклад, арахісове масло, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, соєва олія, синтетичні гліцеринові естери довголанцюгових жирних кислот, а також суміші цих та інших масел. Також можна одержувати суспензії для ін'єкцій, у випадку яких можуть застосовуватися відповідні рідкі носії, суспендувальні засоби тощо. Також включені

30 препарати у твердій формі, які призначені для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, на препарати в рідкій формі. У композиціях, придатних для введення через шкіру, носій необов'язково містить засіб, що підвищує проникність, та/або придатний змочувальний засіб, необов'язково в комбінації з придатними добавками будь-якої природи в мінімальних пропорціях, при цьому добавки не чинять значної шкідливої дії на шкіру. Указані

35 добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть бути корисними під час одержання необхідних композицій. Дані композиції можна вводити різними шляхами, наприклад у формі трансдермального пластиру, шляхом точкового нанесення, у формі мазі. Солі приєднання кислоти або основи сполук формули (I) завдяки їх підвищеній водорозчинності порівняно з відповідною формою основи або кислоти є більш придатними під час одержання

40 водних композицій.

Особливо переважним є складання вищезгаданих фармацевтичних композицій в одиничну лікарську форму для простоти введення та рівномірності дозування. Одинична лікарська форма, яка використовується в даному документі, позначає фізично окремі одиниці, придатні як

45 одиничні дози, при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання необхідного терапевтичного ефекту, у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних лікарських форм є таблетки (у тому числі подільні або вкриті оболонкою таблетки), капсули, пігулки, пакетики з порошком, пластинки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій тощо, а також окремі численні варіанти з ними.

50

Для підвищення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання і сольватів у фармацевтичних композиціях може бути переважним застосування α -, β - або γ -циклодекстринів або їх похідних, зокрема, заміщених гідроксиалкілом циклодекстринів, наприклад 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрину або сульфобутил- β -циклодекстрину. Співрозчинники, такі як спирти, також можуть поліпшувати

55 розчинність та/або стабільність сполук згідно з даним винаходом у фармацевтичних композиціях.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде переважно містити від 0,05 до 99 % за вагою, більш переважно від 0,1 до 70 % за вагою, ще більш переважно від 0,1 до 50 % за вагою сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі приєднання або сольвату та від 1 до 99,95 % за вагою, більш переважно від 30 до 99,9 % за вагою, ще більш переважно

60

від 50 до 99,9 % за вагою фармацевтично прийнятного носія, при цьому всі процентні вмісти наводяться із розрахунку на загальну вагу композиції.

Як інший аспект даного винаходу передбачена комбінація сполуки за даним винаходом з іншим протираковим засобом, зокрема для застосування як медикаменту, більш конкретно для застосування в лікуванні раку або пов'язаних захворювань.

Для лікування вищевказаних станів сполуки за даним винаходом можна переважно використовувати в комбінації з перенацілюванням імунних клітин за допомогою антитіл, наприклад перенацілюванням Т-клітин/нейтрофілів. Цього можна досягнути, наприклад, за допомогою біспецифічних моноклональних антитіл або штучних рецепторів Т-клітин.

Для лікування вищезгаданих станів сполуки за даним винаходом можна переважно застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими медичними засобами, більш конкретно, з іншими протираковими засобами або допоміжними засобами, які застосовують під час терапії раку. Приклади протиракових засобів або допоміжних засобів (підтримуючих засобів під час терапії) включають без обмеження:

координаційні сполуки платини, наприклад цисплатин, необов'язково комбінований з аміфостином, карбоплатин або оксаліплатин;

таксанові сполуки, наприклад паклітаксел, зв'язані з білком частинки паклітакселу (Abraxane™) або доцетаксел;

інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецинові сполуки, наприклад іринотекан, SN-38, топотекан, топотекан hcl;

інгібітори топоізомерази II, такі як протипухлинні епіподофілотоксини або похідні подофілотоксину, наприклад етопозид, етопозиду фосфат або теніпозид;

протипухлинні алкалоїди барвінку, наприклад вінбластин, вінкрисдин або вінорелбін;

протипухлинні нуклеозидні похідні, наприклад 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабін, гемцитабін hcl, капецитабін, кладрибін, флударабін, неларабін;

алкілюючі засоби, такі як азотистий іприт або нітрозосечовина, наприклад циклофосфамід, хлорамбуцил, кармустин, тіотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамін, бусульфан, дакарбазин, естрамустин, іфосфамід, необов'язково в комбінації з месною, піпоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломід, урацил;

протипухлинні похідні антрацикліну, наприклад даунорубіцин, доксорубіцин, необов'язково в комбінації з дексразоксаном, доксил, ідарубіцин, мітоксантрон, епірубіцин, епірубіцин hcl, валрубіцин;

молекули, які цілеспрямовано діють на IGF-1-рецептор, наприклад пікроподофілін;

похідні тетракарцину, наприклад тетрокацин А;

глюкокортикоїди, наприклад преднізон;

антитіла, наприклад трастузумаб (антитіло до HER2), ритуксимаб (антитіло до CD20), гемтузумаб, гемтузумаб-озогаміцин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, екулізумаб, ібритумомаб тіуксетан, нофетумомаб, панітумомаб, тозитумомаб, CANTO 328;

антагоністи естрогенових рецепторів, або селективні модулятори естрогенових рецепторів, або інгібітори синтезу естрогену, наприклад тамоксифен, фулвестрант, тореміфен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен або летрозол;

інгібітори ароматази, такі як ексеместан, анастрозол, летразол, тестолактон і ворозол;

засоби, які сприяють диференціюванню, такі як ретиноїди, вітамін D або ретиноева кислота, і засоби, які блокують метаболізм ретиноевої кислоти (RAMBA), наприклад акутан;

інгібітори ДНК-метилтрансферази, наприклад азацитидин або децитабін;

антифолати, наприклад преметрекседу динатрій;

антибіотики, наприклад антиноміцин D, блеоміцин, мітоміцин C, дактиноміцин, карміноміцин, дауноміцин, левамізол, плікаміцин, мітраміцин;

інгібітори обміну речовин, наприклад клофарабін, аміноптерин, цитозин-арабінозид або метотрексат, азацитидин, цитарабін, флоксурин, пентостатин, тіогуанін;

засоби, які індують апоптоз, та антиангіогенні засоби, такі як інгібітори Bcl-2, наприклад YC 137, BH 312, ABT 737, госипол, HA 14-1, TW 37 або деканова кислота;

тубулін-зв'язуючі засоби, наприклад комбрестатин, колхіцини або нокодазол;

інгібітори кіназ (наприклад, інгібітори EGFR (рецептора епідермального фактора росту), MTKI (багатоцільові інгібітори кіназ), mTOR-інгібітори), наприклад флавоперидол, іматинібу мезилат, ерлотиніб, гефітиніб, дазатиніб, лапатиніб, лапатинібу дитозилат, сорафеніб, сунітиніб, сунітинібу малеат, темсиролімус;

інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад типіфарніб;

інгібітори гістондеацетилази (HDAC), наприклад бутират натрію, субероїланлідгідроксамова кислота (SAHA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин

A, вориностат;

інгібітори убіквітин-протеасомного шляху, наприклад PS-341, MLN.41 або бортезоміб;
йонделіс;

інгібітори теломерази, наприклад теломестатин;

5 інгібітори матриксної металопротеїнази, наприклад батимастат, маримастат, приностат або метастат;

рекомбінантні інтерлейкіни, наприклад альдеслейкін, денілейкін дифтитокс, інтерферон-альфа 2a, інтерферон-альфа 2b, пегінтерферон-альфа 2b;

МАРК-інгібітори;

10 ретиноїди, наприклад алітретиноїн, бексаротен, третиноїн;

триоксид арсену;

аспарагіназу;

стероїди, наприклад дромостанолону пропіонат, мегестролу ацетат, нандролон (деканат, фенпропіонат), дексаметазон;

15 агоністи або антагоністи гонадотропін-релізінг гормону, наприклад абарелікс, гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, лейпролід ацетат;

талідомід, леналідомід;

меркаптопурин, мітотан, памідронат, пегадемаза, пегаспаргаза, расбуриказа;

міметики ВНЗ, наприклад АВТ-737;

20 інгібітори МЕК, наприклад PD98059, AZD6244, CI-1040;

аналоги колонієстимулюючого фактора, наприклад філграстим, пегфілграстим, сарграмостим; еритропоєтин або його аналоги (наприклад, дарбепоедин-альфа); інтерлейкін-11; опрелвекін; золедронат, золедронова кислота; фентаніл; бісфосфонат; паліфермін;

стероїдний інгібітор цитохром Р450 17-альфа-гідроксилази-17,20-ліази (СYP17), наприклад

25 абіратерон, абіратерону ацетат;

інгібітори гліколізу, такі як 2-дезоксиглюкоза;

інгібітори mTOR, такі як рапаміцини та рапалоги, та інгібітори mTOR-кінази;

інгібітори PI3K та подвійні інгібітори mTOR/PI3K;

інгібітори аутофагії, такі як хлорохін і гідроксихлорохін;

30 антитіла, які повторно активують імунну реакцію на пухлини, наприклад ніволумаб (до PD-1), ламбrolізумаб (до PD-1), іпіліумаб (до CTLA4) та MPDL3280A (до PD-L1).

Даний винахід також стосується продукту, який містить як перший активний інгредієнт сполуку згідно з даним винаходом і як додатковий активний інгредієнт один або декілька протиракових засобів, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або

35 послідовного застосування в лікуванні пацієнтів, які страждають від раку.

Один або декілька інших медичних засобів і сполуку згідно з даним винаходом можна вводити одночасно (наприклад, в окремих або єдиних композиціях) або послідовно в будь-якому порядку. В останньому випадку дві або більше сполук будуть вводити протягом періоду, і в кількості, і способом, які є відповідними для гарантування того, що досягнута переважна або

40 синергічна дія. Слід мати на увазі, що переважний спосіб і порядок введення та відповідні величини доз і режими для кожного компонента комбінації будуть залежати від конкретного іншого медичного засобу та сполуки за даним винаходом, що підлягають введенню, їх шляху введення, конкретної пухлини, лікування якої здійснюють, та конкретного хазяїна, лікування якого здійснюють. Оптимальні спосіб, і порядок введення, і величини доз, і режим можуть бути

45 легко визначені фахівцями в даній галузі із застосуванням традиційних способів і з урахуванням інформації, викладеної в даному документі.

Вагове співвідношення сполуки згідно з даним винаходом і одного іншого протиракового засобу або декількох інших протиракових засобів, що вводять у вигляді комбінації, може бути визначено фахівцем в даній галузі. Вказані співвідношення, і точна доза, і частота введення

50 залежать від конкретної сполуки згідно з даним винаходом та іншого(інших) протиракового(протиракових) засобу(засобів), що застосовують, конкретного стану, лікування якого здійснюють, тяжкості стану, лікування якого здійснюють, віку, ваги тіла, статі, раціону, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також від іншого медикаментозного лікування, яке індивідуум може одержувати, що добре відомо

55 фахівцям у даній галузі. Більш того, очевидно, що ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена залежно від реакції суб'єкта, лікування якого здійснюють, та/або залежно від оцінки лікаря, який назначає сполуки за даним винаходом. Конкретне вагове співвідношення для сполуки формули (I) за даним винаходом та іншого протиракового засобу може знаходитись у діапазоні від 1/10 до 10/1, більш конкретно від 1/5 до 5/1, ще більш

60 конкретно від 1/3 до 3/1.

Координаційну сполуку платини переважно вводять в дозі, яка становить 1-500 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 50-400 мг/м², зокрема для цисплатину – в дозі, яка становить приблизно 75 мг/м², і для карбоплатину – в дозі, яка становить приблизно 300 мг/м² за курс лікування.

5 Таксанову сполуку переважно вводять в дозі, яка становить 50-400 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 75-250 мг/м², зокрема для паклітакселу – в дозі, яка становить приблизно 175-250 мг/м², і для доцетакселу – в дозі, яка становить приблизно 75-150 мг/м² за курс лікування.

10 Камптотецинову сполуку переважно вводять в дозі, яка становить 0,1-400 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 1-300 мг/м², зокрема для іринотекану – в дозі, що становить приблизно 100-350 мг/м², і для топотекану – в дозі, яка становить від 1-2 мг/м² за курс лікування.

15 Протипухлинне похідне подофілотоксину переважно вводять в дозі, яка становить 30-300 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 50-250 мг/м², зокрема для етопозиду – в дозі, яка становить приблизно 35-100 мг/м², і для теніпозиду – в дозі, яка становить приблизно 50-250 мг/м² за курс лікування.

Протипухлинний алкалоїд барвінку переважно вводять в дозі, яка становить 2-

20 30 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, зокрема для вінбластину – в дозі, яка становить приблизно 3-12 мг/м², для вінкрестину – в дозі, яка становить приблизно 1-2 мг/м², і для вінорелбіну – в дозі, яка становить приблизно 10-30 мг/м² за курс лікування.

Протипухлинну нуклеозидну похідну переважно вводять в дозі, яка становить 200-2500 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 700-

25 1500 мг/м², зокрема для 5-FU – в дозі, яка становить 200-500 мг/м², для гемцитабіну – в дозі, яка становить приблизно 800-1200 мг/м², і для капецитабіну – в дозі, яка становить приблизно 1000-2500 мг/м² за курс лікування.

30 Алкілюючі засоби, такі як азотистий іприт або нітрозосечовина, переважно вводять в дозі, яка становить 100-500 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 120-200 мг/м², зокрема для циклофосфаміду – в дозі, яка становить приблизно 100-500 мг/м², для хлорамбуцилу – в дозі, яка становить приблизно 0,1-0,2 мг/кг, для кармустину – в дозі, яка становить приблизно 150-200 мг/м², і для ломустину – в дозі, яка становить приблизно 100-150 мг/м² за курс лікування.

35 Протипухлинне похідне антрацикліну переважно вводять в дозі, яка становить 10-75 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, наприклад 15-60 мг/м², зокрема для доксорубіцину – в дозі, яка становить приблизно 40-75 мг/м², для даунорубіцину – в дозі, яка становить приблизно 25-45 мг/м², і для ідарубіцину – в дозі, яка становить приблизно 10-15 мг/м² за курс лікування.

40 Засіб на основі антиестрогену переважно вводять в дозі, яка становить приблизно 1-100 мг щодоби, залежно від конкретного засобу та стану, лікування якого здійснюють. Тамоксифен переважно вводять перорально в дозі, яка становить 5-50 мг, переважно 10-20 мг два рази на добу, продовжуючи терапію протягом достатнього часу для досягнення та підтримання терапевтичного ефекту. Тореміфен переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 60 мг один раз на добу, продовжуючи терапію протягом достатнього часу для досягнення та підтримання терапевтичного ефекту. Анастрозол переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 1 мг один раз на добу. Дролоксифен переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 20-100 мг один раз на добу. Ралоксифен переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 60 мг один раз на добу. Ексеместан переважно вводять перорально в дозі, яка становить приблизно 25 мг один раз на добу.

50 Антитіла переважно вводять в дозі, яка становить приблизно 1-5 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, або, як відомо з рівня техніки, в іншій дозі. Трастузумаб переважно вводять в дозі, яка становить 1-5 мг на квадратний метр (мг/м²) площі поверхні тіла, зокрема 2-4 мг/м², за курс лікування.

Дані дози можна вводити, наприклад, один раз, два рази або більше за курс лікування, який можна повторювати, наприклад кожні 7, 14, 21 або 28 діб.

55 Наступні приклади ілюструють даний винахід. У випадку, якщо не вказується конкретна стереохімія для стереоцентру сполуки, то це означає, що одержували суміш R- та S-енантіомерів. У тому випадку, якщо в структурі присутній більш ніж 1 стереоцентр, то кожен стереоцентр, для якого не вказана конкретна стереохімія, одержували у вигляді суміші R і S.

60 Фахівцю у даній галузі буде зрозуміло, що зазвичай після очищення за допомогою колонки збирали необхідні фракції та випарювали розчинник з одержанням необхідної сполуки або

проміжної сполуки.

Приклади

Далі в даному документі термін "кімнатна температура", "к. т." або "К. Т." означає кімнатну температуру; "Me" означає метил; "MeOH" означає метанол; "Et" означає етил; "EtOH" означає етанол; "NaH" означає гідрид натрію; "Boc" означає трет-бутоксикарбоніл; "(Boc)₂O" означає трет-бутоксикарбонілангідрид; "EtOAc" означає етилацетат; "Et₂O" означає діетиловий етер; "Et₃N" означає триетиламін; "DCM" означає дихлорметан; "q.s." означає достатню кількість; "пром. спол." означає проміжну сполуку; "MeCN" або "ACN" означає ацетонітрил; "DMF" означає N, N-диметилформамід; "PdCl₂(dppf)" означає [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II); "THF" означає тетрагідрофуран; "IPA" або "iPrOH" означає 2-пропанол; "LC" означає рідинну хроматографію; "LCMS" означає рідинну хроматографію/мас-спектрометрію; "HPLC" означає високоефективну рідинну хроматографію; "TFA" означає трифтороцтову кислоту; "RP" означає обернену фазу; "хв." означає хвилину(-и); "год." означає годину(-и); "об./об." означає об'єм на об'єм; "Celite®" означає діатомову землю; "DMSO" означає диметилсульфоксид; "SFC" означає надкритичну рідинну хроматографію; "DIPE" означає діізопропіловий етер; "DIPEA" означає N, N-діізопропілетиламін; "PPh₃" означає трифенілфосфін; "Pd₂(dba)₃" означає трис(добензиліденацетон)дипаладій; "DIAD" означає діізопропілазодикарбоксилат; "TBAF" означає фторид тетрабутиламонію; "фунт/кв.дюйм" означає фунт-сила на квадратний дюйм; "екв." означає еквівалент(-и); "Pd(OAc)₂" означає ацетат паладію(II); "DMAP" означає 4-(диметиламіно)піридин; "t-BuOK" або "KOtBu" означає трет-бутоксид калію; "періодинан Десса-Мартіна" означає 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензодоксол-3-(1H)он; "TBDMSCl" означає трет-бутилдиметилсилілхлорид; "Bn" означає бензил; "9-BBN" означає 9-борабіцикло[3.3.1]нонан; "Pd-118" означає дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій(II); "Tf₂O" означає ангідрид трифлатної кислоти; "TBDMS" означає трет-бутилдиметилсиліл; "TMSCl" триметилсилілхлорид; "BuLi" означає н-бутиллітій; "водн." означає водний; "NaOMe" означає натрію метоксид; "tBuOH" означає трет-бутиловий спирт; "n-BuOH" означає н-бутанол; "NaHMDS" означає натрію біс(триметилсиліл)амід; "Diazald®" означає N-метил-N-(п-толілсульфоніл)нітрозамід; "Ts" або "Tos" означає тозил-(п-толуолсульфоніл).

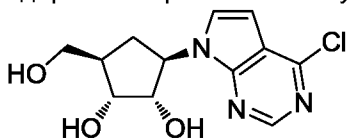
Проміжні сполуки та сполуки, які містять подвійний зв'язок із замісниками, які можуть бути в E- або Z-конфігурації, показані в одній конкретній конфігурації в експериментальній частині нижче. Однак, якщо точно не вказано E або Z, не визначено, чи одержували такі проміжні сполуки та сполуки в E- або Z-конфігурації, або у вигляді суміші обох конфігурацій. Наприклад, проміжні сполуки 86, 90, 91 та 139 можуть бути в E- або Z-конфігурації або можуть являти собою їхні суміші.

Наприклад, сполуки 30, 34, 35, 36 та 37 одержували в E-конфігурації та вони точно вказані як (E) в експериментальній частині нижче.

A. Одержання проміжних сполук

Приклад A1

Одержання проміжної сполуки 1

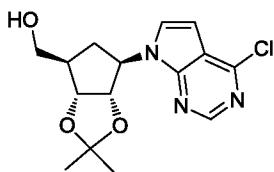


Intermediate 1

В суміш 4,6-дихлор-5-(2,2-діетоксиетил)піримідину (14,0 г, 52,8 ммоль) та (1R,2S,3R,5R)-3-аміно-5-(гідроксиметил)циклопентан-1,2-діолу гідрохлориду (10,7 г, 58,1 ммоль) в пропан-2-олі/H₂O (208 мл, 7:1) додавали Et₃N (13,4 г, 132 ммоль) однією порцією при 25 °C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 90 °C протягом 23 годин. Суміш охолоджували до 50 °C та повільно додавали 4 M HCl (24 мл, 106 ммоль). Залишок потім перемішували при 50 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25 °C та повільно додавали NaHCO₃ (14 г, 100 ммоль). Додавали етилацетат (230 мл) з наступним додаванням напівнасиченого розчину NaHCO₃ (q.s.). Органічну фазу виділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (230 мл × 2). Об'єднані органічні фази висушували над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням проміжної сполуки 1 у вигляді жовтої твердої речовини (17,4 г, кількісний вихід на 2 стадіях). Неочищений продукт безпосередньо використовували як такий на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Приклад A2

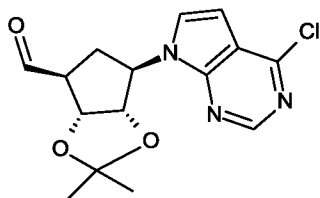
Одержання проміжної сполуки 2

**Intermediate 2**

У суміш проміжної сполуки 1 (17,4 г, 52,7 ммоль) в ацетоні (250 мл) додавали 2,2-диметоксипропан (11,0 г, 105 ммоль) та TsOH.H₂O (908 мг, 5,27 ммоль) однією порцією при 25 °С в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 25 °С та розчин частково концентрували під вакуумом, гасили за допомогою повільного додавання насиченого розчину NaHCO₃ (100 мл) та потім екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували над безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (градієнтне елюювання: DCM/етилацетат від 1/0 до 2/1) з одержанням проміжної сполуки 2 у вигляді світло-жовтої смоли (15,5 г, вихід 89 %).

Приклад А3

Одержання проміжної сполуки 3

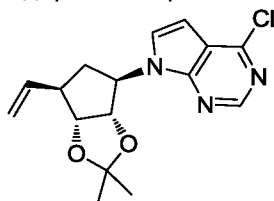


проміжна сполука 3

У суміш проміжної сполуки 2 (2,85 г, 8,8 ммоль) у DCM (130 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (4,85 г, 11,4 ммоль) при 0 °С в атмосфері N₂. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш обробляли Na₂S₂O₃ (15 г), розчиненим у насиченому розчині NaHCO₃ (65 мл) та перемішували протягом додаткових 30 хв. Шари розділяли та водну фазу екстрагували DCM (50 мл × 3). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином NaHCO₃ (65 мл), висушували за допомогою безводного MgSO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної проміжної сполуки 3 (2,9 г), яку безпосередньо застосовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Приклад А4

Одержання проміжної сполуки 4

**Intermediate 4**

Спосіб 1

У суміш метилтрифенілфосфонію броміду (4,87 г, 13,62 ммоль) в THF (500 мл) додавали t-BuOK (11,4 мл, 1 М в THF, 1,27 г, 11,35 ммоль) по краплях при 0 °С в атмосфері N₂. Суспензія перетворювалася на яскраво-жовту та її перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. та потім нагрівали до 25 °С протягом 0,5 год. Суміш охолоджували до -40 °С. Розчин проміжної сполуки 3 (1,46 г, теоретично 4,54 ммоль) у THF (130 мл) додавали по краплях та потім перемішували при -20 °С протягом 1 год., після чого суміш нагрівали до 25 °С протягом 2 год. У суміш додавали насичений розчин NH₄Cl (300 мл) та суміш перемішували протягом 10 хв. Шари розділяли та водну фазу екстрагували DCM (300 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (500 мл), висушували за допомогою безводного MgSO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищували хроматографією на силікагелі (ISCO®; 80 г SepaFlash® колонка для флеш-хроматографії на силікагелі, градієнтне елюювання: від 0 % до 15 % етилацетату/петролейного етеру). Необхідні фракції збирали і розчинник випарювали. Проміжну сполуку 4 одержували у вигляді брудно-білої твердої речовини (530 мг, вихід 36 %).

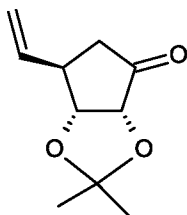
Спосіб 2

Розчин проміжної сполуки 3 (10,0 г, теоретично 31,1 ммоль) у THF (100 мл) додавали по краплях в атмосфері N_2 протягом періоду, що становив 30 хвилин, у розчин біс(йодцинк)метану в THF (180 мл, 0,31 М, 55,9 ммоль, одержаний згідно з процедурою, описаною в Tetrahedron 2002, 58, 8255-8262), перемішування продовжували до повного перетворення (приблизно 2 години). Реакційну суміш гасили повільним додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl , під час чого спостерігали утворення солі. Перед екстракцією (EtOAc, 2×200 мл) солі знову розчиняли додаванням водного розчину аміаку (25 %). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином бісульфіту натрію та сольовим розчином, висушували над безводним $MgSO_4$, фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/EtOAc 95/5) з одержанням проміжної сполуки 4 у вигляді брудно-білої твердої речовини (6,9 г, 66 %).

Спосіб 3

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 5

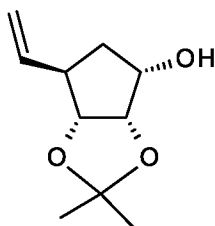


проміжна сполука 5

Ацетилацетонатобіс(етилен)родій(I) (0,837 г, 3,24 ммоль) та (R)-N,N-диметилдинафто[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]діоксафосфепін-4-амін (2,91 г, 8,11 ммоль) розчиняли в EtOH (625 мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішували за кімнатної температури та продували газоподібним азотом протягом 15 хвилин. Потім додавали (-)-(3AR, 6AR)-3A, 6A-дигідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-он (25 г, 162,16 ммоль) та вінілтрифторборат калію (45,73 г, 324,33 ммоль), а далі реакційну суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш (суспензію) охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтровували через подушку із Celite® та промивали етанолом. З фільтрату випарювали розчинники. До залишку додавали 1 л гептану. Одержану суспензію відфільтровували через подушку із Celite® та промивали гептаном з одержанням у результаті темно-коричневого твердого залишку. Фільтрат промивали три рази 300 мл NH_4OH , промивали сольовим розчином, висушували над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали розчинники із фільтрату з одержанням проміжної сполуки 5 (16,18 г, вихід 51 %).

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 6

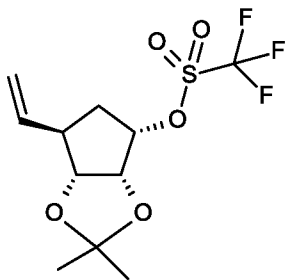


проміжна сполука 6

Розчин проміжної сполуки 5 (16,18 г, 82,58 ммоль) у THF (200 мл) додавали по краплях у перемішаний розчин алюмогідриду літію в THF (24,78 мл, 1 М, 24,78 ммоль) у THF (400 мл) при $-78^\circ C$ в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при $-78^\circ C$ в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Реакцію гасили додаванням по краплях ацетону (6,1 мл), а потім 50 мл води при $-78^\circ C$. По закінченню додавання забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, а потім додавали 400 мл EtOAc. Суміш енергійно перемішували. Органічний шар відокремлювали, промивали три рази водою, промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті та очищували на колонці SiO_2 , тип Grace Reveleris SRC, 80 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням етилацетату та гептану як елюента в градієнті, починаючи зі 100 % гептану та закінчуючи 50 % гептану та 50 % етилацетату. Фракції, які містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням проміжної сполуки 6 (10,77 г, вихід 71 %).

Стадія 3

Одержання проміжної сполуки 7



Проміжна сполука 7

5 Розчин TiF_2O (13,3 мл, 80,9 ммоль) у безводному DCM (60 мл) додавали по краплях у суміш проміжної сполуки 6 (9,94 г, 53,95 ммоль) і безводного піридину (85 мл) у безводному DCM (140 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин та потім додавали 75 мл холодної води. Шари розділяли та органічний шар промивали три рази 75 мл води, висушували над MgSO_4 , фільтрували, та випарювали розчинники, та випарювали сумісно із 200 мл толуолу. Залишок розчиняли в гептані й етилацетаті та очищували на колонці SiO_2 , тип Grace Reveleris SRC, 40 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням етилацетату та гептану як елюента в градієнті, починаючи зі 100 % гептану та закінчуючи 50 % гептану та 50 % етилацетату. Фракції, які містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням проміжної сполуки 7 (13,0 г, вихід 67 %).

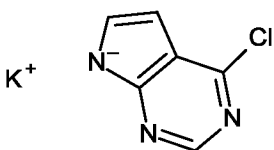
15 Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 7 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 22).

Таблиця 22

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
97		проміжна сполука 96
116		проміжна сполука 115

Стадія 4

20 Одержання проміжної сполуки 8



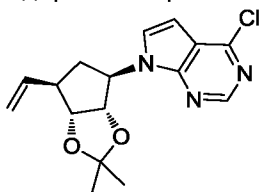
Проміжна сполука 8

Суміш 4-хлор-7Н-піроло-[2,3-*D*]піримідину (100 г, 651 ммоль) і KOtBu (73,07 г, 651 ммоль) у THF (1 л) перемішували за кімнатної температури протягом 45 хвилин до одержання прозорого

розчину. Розчинники випарювали. Залишок розтирали в DIPE. Білі тверді речовини відфільтровували та висушували під вакуумом при 30 °С з одержанням проміжної сполуки 8 (112,6 г, вихід 90 %).

Стадія 5

5 Одержання проміжної сполуки 4



Intermediate 4

Розчин проміжної сполуки 7 (13 г, 41,1 ммоль) у DMF (50 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину проміжної сполуки 8 (7,88 г, 41,1 ммоль) у DMF (150 мл) при 0 °С. Після додавання забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та потім перемішували протягом 18 годин. Додавали додаткову кількість проміжної сполуки 8 (1,57 г, 8,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в хімічну склянку з льодом та водою (~0,5 л). Одержану суспензію перемішували протягом 2 годин, а потім відфільтровували. Осад на фільтрі промивали три рази водою та потім висушували під вакуумом при 50 °С з одержанням проміжної сполуки 4 у вигляді білої твердої речовини (8,75 г, вихід 65 %).

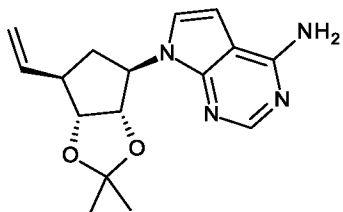
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 4 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 23).

Таблиця 23

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
98		Проміжна сполука 97
117		проміжна сполука 116

Приклад A5

Одержання проміжної сполуки 9



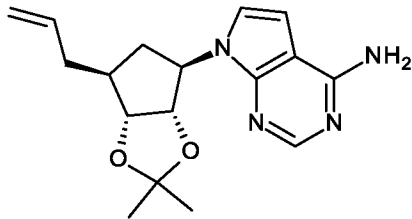
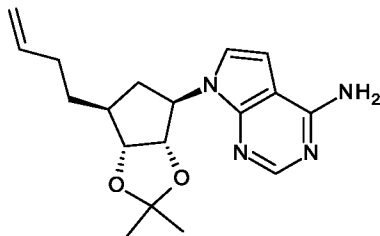
проміжна сполука 9

Розчин проміжної сполуки 4 (18,3 г, 57,22 ммоль) у суміші водного розчину аміаку (25 %, 100 мл) і THF (100 мл) нагрівали в герметичній металічній ємності під тиском при 110 °С до повного

перетворення (~16 год.). Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, після чого додавали етилацетат та сольовий розчин. Два шари розділяли, водний шар екстрагували один раз етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над безводним $MgSO_4$, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням проміжної сполуки 9 у вигляді світло-жовтої твердої речовини (17,2 г, вихід 100 %), яку застосовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 9 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 24).

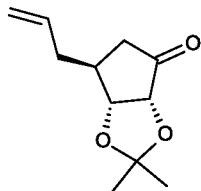
Таблиця 24

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
99		проміжна сполука 98
118		Проміжна сполука 117

Приклад А 31

Одержання проміжної сполуки 96

Стадія 1

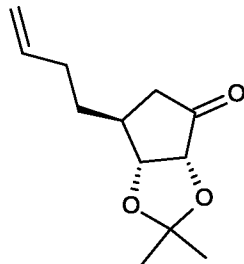


проміжна сполука 95

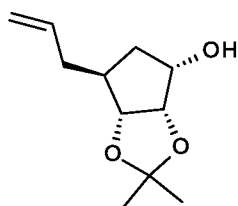
Розчин йодиду міді (43,7 г, 228 ммоль) і хлориду літію (9,68 г, 228 ммоль) у THF (320 мл) перемішували протягом 5 хвилин за кімнатної температури перед охолодженням до -78°C в атмосфері азоту. Алілмагнію бромід, 1 М в Et_2O (220 мл, 1 М, 220 ммоль) додавали в розчин по краплях протягом 20 хвилин. Після перемішування реакційної суміші протягом 30 хвилин додавали TMSCl (30 мл, 235 ммоль) і гексаметилфосфорамід (42 мм, 241 ммоль) із наступним додаванням по краплях (-)-(3AR, 6AR)-3A, 6A-дигідро-2,2-диметил-4Н-циклопента-1,3-діоксол-4-ону (12,8 г, 83,0 ммоль) у THF (110 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, нагрівали до 0°C та гасили за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl (100 мл). Після додавання EtOAc (1 л) органічний шар відокремлювали, промивали водою (200 мл) та сольовим розчином (200 мл), потім висушували над $MgSO_4$. Розчинник випарювали за зниженого тиску. Залишок очищували на колонці SiO_2 , тип Grace Reveleris SRC, 180 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X2 із застосуванням гептану та етилацетату як елюентів у градієнті, починаючи з 100 % гептану до 70 % гептану та 30 % етилацетату. Фракції, які містили продукт, об'єднували та випарювали розчинники з одержанням проміжної сполуки 95 (8,00 г, вихід 47 %).

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 95 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 25).

Таблиця 25

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
114		(-)-(3AR, 6AR)-3A, 6A-дигідро-2,2-диметил-4H-циклопента-1,3-діоксол-4-он та 3-бутенілмагнію бромід

Стадія 2

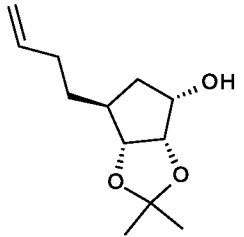


проміжна сполука 96

- 5 Розчин проміжної сполуки 95 (8 г, 39,5 ммоль) у THF (40 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину броміду літію, 2 М у THF (5,931 мл, 2 М, 11,86 ммоль) у THF (40 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили шляхом додавання 8 мл води з наступним додаванням 15 мл водного розчину NaOH (1 н.) та знову 8 мл води. Одержану
- 10 тверду речовину відфільтровували та розчинники фільтрату розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, промивали сольовим розчином, висушували за допомогою MgSO₄, фільтрували та розчинники фільтрату випарювали з одержанням проміжної сполуки 96 (7,41 г, вихід 92 %).

- 15 Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 96 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 26).

Таблиця 26

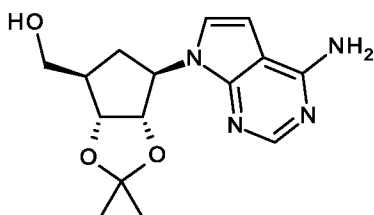
Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
115		Проміжна сполука 114

Приклад А 26

- 20 Одержання проміжної сполуки 42

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 39

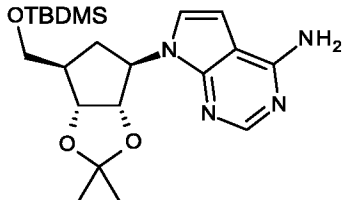


проміжна сполука 39

Проміжну сполуку 2 (10 г, 30,5 ммоль) перемішували в суміші THF (100 мл) та водн. NH_4OH 28 % (100 мл) при 120 °C протягом двох днів у автоклаві. Леткі речовини випарювали під вакуумом. Водний шар екстрагували декілька разів DCM/MeOH 90/10. Об'єднані органічні шари концентрували за зниженого тиску. Неочищену речовину повторно розчиняли в мінімальній кількості MeOH, до якого додавали толуол. Одержаний розчин концентрували знову, та даний спосіб повторювали два рази до одержання проміжної сполуки 39 (10,2 г, вихід 100 %) у вигляді твердого продукту, який застосовували як такий на наступній стадії.

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 40

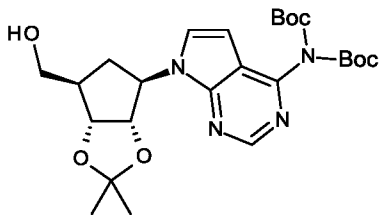


проміжна сполука 40

Розчин TBDMSCl (7,6 г, 50,2 ммоль, 1,5 екв.) у DMF (50 мл) по краплях додавали в реакційну колбу, в яку завантажували проміжну сполуку 39 (10,2 г, 33,5 ммоль), імідазол (4,6 г, 67,0 ммоль, 2,0 екв.) та DMF (120 мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Додавали воду та екстракцію проводили за допомогою діетилового етеру. Об'єднані органічні шари промивали водою, висушували над MgSO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням проміжної сполуки 40 (10,4 г, вихід 74 %).

Стадія 3

Одержання проміжної сполуки 41

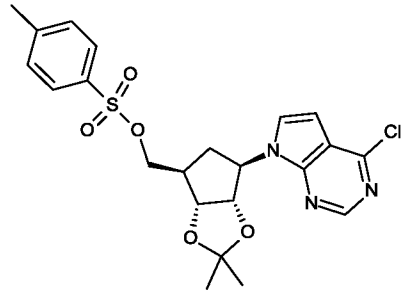


проміжна сполука 41

Розчин $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20,0 г, 86,9 ммоль, 3,5 екв.) в THF (40 мл) додавали по краплях в реакційну колбу, в яку завантажували проміжну сполуку 40 (10,4 г, 24,8 ммоль), DMAP (607 мг, 5,0 ммоль, 0,2 екв.) та THF (85 мл). Одержану реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Далі TBAF у THF (1 M, 42,2 мл, 42,2 ммоль, 1,7 екв.) додавали по краплях та перемішування продовжували до тих пір, поки не спостерігали повне перетворення. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували один раз діетиловим етером. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували над MgSO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 30 % до 0 % градієнта гептану в етилацетаті) з одержанням проміжної сполуки 41 (12,1 г, вихід 96 %).

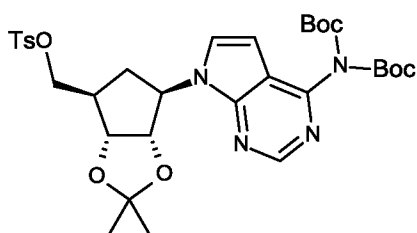
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 41 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 27).

Таблиця 27

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
143		Проміжна сполука 2

Стадія 4

Одержання проміжної сполуки 42



5

проміжна сполука 42

п-Толуолсульфонілхлорид (5,1 г, 26,7 ммоль) додавали частинами в розчин проміжної сполуки 41 (9,0 г, 17,8 ммоль), Et₃N (4,5 г, 44,5 ммоль, 2,5 екв.) та DMAP (218 мг, 1,8 ммоль, 0,1 екв.) в CH₂Cl₂ (50 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду, органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували за допомогою MgSO₄ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (5 % EtOH у CH₂Cl₂) з одержанням проміжної сполуки 42 (10,6 г, вихід 90 %).

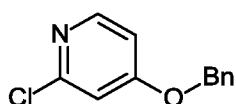
10

Приклад А6

Одержання проміжної сполуки 13

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 10



20

Проміжна сполука 10

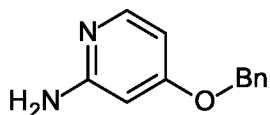
Розчин бензильового спирту (18,2 г, 168 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (100 мл) додавали по краплях у суспензію NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 6,5 г, 168 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (300 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом додаткових 30 хвилин. Розчин 2,4-дихлорпіридину (24,9 г, 168 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (100 мл) додавали по краплях. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год., після чого додавали додаткову частину NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 1,3 г, 33,6 ммоль, 0,2 екв.). Перемішування продовжували до повного перетворення. Після завершення реакційну суміш гасили повільним додаванням води та екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO₄ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт суспендували в гептані, фільтрували та висушували під високим вакуумом з одержанням проміжної сполуки 10 (19,3 г, вихід 52 %).

25

30

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 11

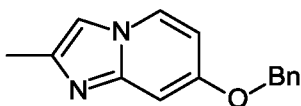


проміжна сполука 11

LiHMDS (105,4 мл, 1 М розчин у THF, 105,4 ммоль) додавали в розчин проміжної сполуки 10 (19,3 г, 87,9 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,0 г, 2,2 ммоль, 0,025 екв.) та 2-дициклогексилфосфінобіфенілу (2,5 г, 5,2 ммоль, 0,06 екв.) у безводному THF (90 мл) в атмосфері азоту, одержану суміш перемішували при 65 °C протягом 1 год. Потім забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та додавали 1 н. водний розчин HCl. Після 5 хв. енергійного перемішування реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином Na₂CO₃ та екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO₄ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт суспендували в ізопропіловому етері та перемішували протягом 15 хв. за температури флегми, після чого забезпечували його охолодження до кімнатної температури протягом ночі. Осад відфільтровували та висушували під високим вакуумом з одержанням проміжної сполуки 11 (14,7 г, вихід 82 %).

Стадія 3

Одержання проміжної сполуки 12

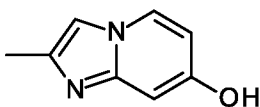


проміжна сполука 12

Хлорацетон (1,75 мл, 22,0 ммоль, 1,1 екв.) додавали по краплях у розчин проміжної сполуки 11 (4,0 г, 20,0 ммоль) в EtOH (20 мл). Реакційну суміш перемішували за температури флегми протягом ночі. Залишок, одержаний після концентрації реакційної суміші за зниженого тиску, поглинали в суміші етилацетату та води. Органічний шар відокремлювали та водний шар додатково екстрагували CH₂Cl₂ (+MeOH), об'єднані органічні фази (етилацетат і CH₂Cl₂ (+MeOH)) концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 1 % до 6 % градієнта MeOH у CH₂Cl₂) з одержанням проміжної сполуки 12 (1,95 г, вихід 42 %).

Стадія 4

Одержання проміжної сполуки 13



проміжна сполука 13

Розчин проміжної сполуки 12 (2,2 г, 9,2 ммоль) у метанолі гідрогенізували за атмосферного тиску протягом 2 год. за допомогою Pd (10 % на вугіллі, 491 мг, 0,46 ммоль, 0,05 екв.) як каталізатора. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням проміжної сполуки 13 (1,4 г, вихід 100 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 12 і проміжної сполуки 13 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 1).

Таблиця 1

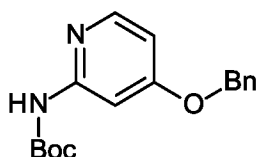
Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
14		проміжна сполука 11 та 1-бром-3,3,3-трифторацетон

Приклад A7

Одержання проміжної сполуки 18

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 15



проміжна сполука 15

Суміш проміжної сполуки 11 (5,0 г, 25,0 ммоль) та $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6,0 г, 27,5 ммоль, 1,1 екв.) у $t\text{BuOH}$ (55 мл) перемішували при 50 °С протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли етанолом, осад відфільтровували та висушували під високим вакуумом з одержанням проміжної сполуки 15 (6,0 г, вихід 80 %).

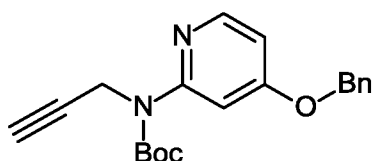
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 15 та із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 2).

Таблиця 2

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
19		2-аміно-4-бромпіридин
22		2-аміно-5-фтор-4-бромпіридин
25		2-аміно-4-бром-5-хлорпіридин

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 16



проміжна сполука 16

У розчин проміжної сполуки 15 (6,0 г, 20,0 ммоль) у безводному DMF (80 мл) додавали NaN (1,1 г, 60 % дисперсія в мінеральному маслі, 30,0 ммоль, 1,4 екв.) частинами за кімнатної температури в атмосфері азоту. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом додаткових 10 хв. Додавали пропаргілбромід (3,1 мл, 30,0 ммоль, 1,4 екв.) та перемішування продовжували до повного перетворення. Реакційну суміш гасили додаванням води та екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фази промивали водою, висушували за допомогою MgSO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 % до 1,5 % градієнта MeOH у CH_2Cl_2) з одержанням проміжної сполуки 16 (4,9 г, вихід 72,5 %).

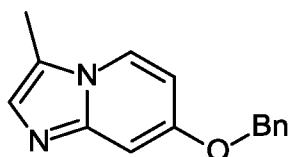
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 16 та із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 3).

Таблиця 3

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
20		проміжна сполука 19
23		проміжна сполука 22
26		проміжна сполука 25

Стадія 3

Одержання проміжної сполуки 17



5 проміжна сполука 17

КОtBu (1,9 г, 17,0 ммоль, 1,2 екв.) додавали в розчин проміжної сполуки 16 (4,8 г, 14,2 ммоль) у THF (145 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повного перетворення (як правило, приблизно 30 хв.). Додавали воду та екстракцію проводили етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO₄ та концентрували за зниженого тиску. Продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 1 % до 4 % градієнта MeOH у CH₂Cl₂) з одержанням проміжної сполуки 17 (2,1 г, вихід 62 %).

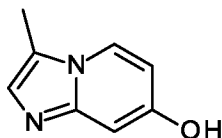
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 17 та із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 4).

Таблиця 4

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
21		проміжна сполука 20
24		проміжна сполука 23
27		проміжна сполука 26

Стадія 4

Одержання проміжної сполуки 18



5 проміжна сполука 18

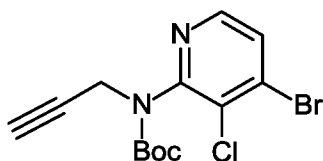
Розчин 4 проміжної сполуки 17 (2,1 г, 8,8 ммоль) у метанолі гідрогенізували за атмосферного тиску протягом 2 год. за допомогою Pd (10 % на вугіллі, 470 мг, 0,44 ммоль, 0,05 екв.) як каталізатора. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням проміжної сполуки 18 (1,27 г, вихід 97 %).

10 Приклад A8

Одержання проміжної сполуки 29

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 28



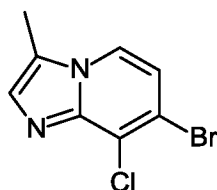
15 Проміжна сполука 28

У льодову суміш 2-аміно-4-бром-3-хлорпіридину (4,5 г, 21,7 ммоль) і (Boc)₂O (5,9 г, 26,0 ммоль, 1,2 екв.) у безводному THF (165 мл) в атмосфері азоту додавали по краплях NaHMDS (27,1 мл 2 М розчину в THF, 54,2 ммоль, 2,5 екв.). Забезпечували нагрівання одержаної суспензії до кімнатної температури та перемішували до повного перетворення (як правило, приблизно 1 год.). Додавали безводний DMF (165 мл) із наступним додаванням пропаргілброміду (3,4 мл, 30,4 ммоль, 1,4 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, гасили додаванням води та екстрагували етером. Об'єднані органічні фази промивали водою, висушували над MgSO₄ та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту. Продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % етилацетату в гептані) з одержанням проміжної сполуки 28 (6,4 г, вихід 85 %).

25

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 29



проміжна сполука 29

30

KOtBu (2,6 г, 23,1 ммоль, 1,25 екв.) додавали в розчин проміжної сполуки 28 (6,4 г, 18,5 ммоль) у THF (90 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повного перетворення (як правило, приблизно 30 хв.). Додавали воду та екстракцію проводили етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO₄ та концентрували за зниженого тиску. Проміжну сполуку 29 (565 мг, вихід 12,5 %) виділяли після двох наступних операцій очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (перший прогін: від 0 % до 1,5 % градієнта MeOH у CH₂Cl₂, другий прогін: 50 % етилацетату в гептані).

35

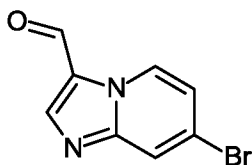
Приклад A9

Одержання проміжної сполуки 32

Стадія 1

40

Одержання проміжної сполуки 30

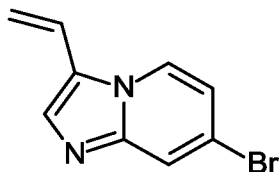


проміжна сполука 30

Розчин 2-аміно-4-бромпіридину (10,0 г, 57,8 ммоль) та 2-броммалональдегіду (10,5 г, 69,4 ммоль, 1,2 екв.) в EtOH (200 мл) перемішували за температури флегми протягом ночі. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт суспендували в CH₂Cl₂, осад відфільтровували та висушували під високим вакуумом з одержанням проміжної сполуки 30 (8,8 г, вихід 67 %), яку застосовували як таку на наступній стадії.

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 31

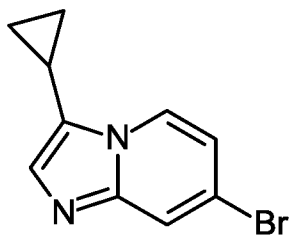


проміжна сполука 31

Реакційну колбу, в яку завантажували метилтрифенілфосфонію бромід (30 г, 84,0 ммоль, 1,9 екв.) та THF (450 мл), охолоджували до -78 °C. У колбу додавали розчин KOtBu в THF (1 M, 111 мл, 111 ммоль, 2,5 екв.) та одержану суспензію перемішували при -78 °C протягом 30 хв. Додавали по краплях розчин проміжної сполуки 30 (10 г, 44,4 ммоль) у THF (50 мл), реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 год., після чого забезпечували її нагрівання до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 2 год. Насичений розчин NH₄Cl застосовували для гасіння та екстракцію проводили за допомогою CH₂Cl₂, об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували за допомогою Na₂SO₄ та концентрували за зниженого тиску. Продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 5 % до 100 % градієнта етилацетату в петролейному етері) з одержанням проміжної сполуки 31 у вигляді білої твердої речовини (6,4 г, вихід 85 %).

Стадія 3

Одержання проміжної сполуки 32



проміжна сполука 32

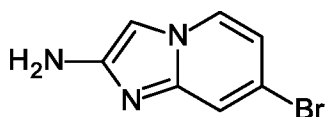
Проміжну сполуку 31 (1,1 г, 4,5 ммоль) розчиняли в етерному розчині діазометану (400 мл), щойно одержаного з Diazald® (20 г, 93 ммоль, 20,0 екв.). Реакційну суміш охолоджували на льодовій бані та додавали Pd(OAc)₂ (100 мг, 0,44 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску та необхідний продукт виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі (від 5 % до 100 % градієнта етилацетату в петролейному етері). Кінцеве очищення за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою, тип колонки: Kromasil 150 × 25 мм, 10 мкм, умови: А: вода (0,05 % гідроксиду амонію, об./об.); В: MeCN, на початку: А (61 %) та В (39 %); наприкінці: А: (61 %) та В (39 %), час градієнтного елювання (хв.) 8; 100 % В час утримання (хв.) 2; швидкість потоку (мл/хв.) 30, з одержанням проміжної сполуки 32 у вигляді білої твердої речовини (160 мг, вихід 15 %).

Приклад А10

Одержання проміжної сполуки 34

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 33

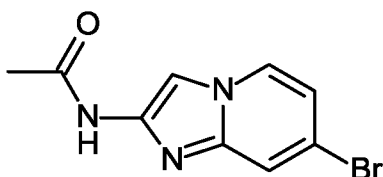


проміжна сполука 33

Розчин карбамінової кислоти, N-(7-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-, 1,1-диметилетилового естеру (740 мг, 2,37 ммоль) у хлористоводневій кислоті в метанолі (15 мл 4 М розчину, 60 ммоль, 25 екв.) перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, в одержаному осаді підвищували основність за допомогою водного розчину аміаку та екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушували за допомогою Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням проміжної сполуки 33 у вигляді білої твердої речовини (500 мг, вихід 99 %).

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 34

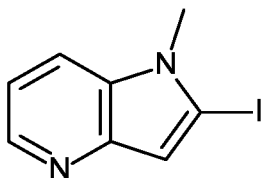


проміжна сполука 34

Ацетилхлорид (201 мкл, 2,83 ммоль, 1,2 екв.) додавали в розчин проміжної сполуки 33 (500 мг, 2,36 ммоль) та Et_3N (492 мкл, 3,54 ммоль, 1,5 екв.) в CH_2Cl_2 при 0 °С, одержану реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Додавали воду, органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували за допомогою Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням проміжної сполуки 34 (700 мг, вихід 97 %).

Приклад А11

Одержання проміжної сполуки 35



NaN 60 % в мінеральному маслі (82 мг, 2 ммоль) додавали порціями в розчин 1H-піроло[3,2-b]піридину, 2-йод- (500 мг, 2 ммоль) у DMF (20 мл) при 0 °С в атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом 0,5 години. Потім диметилсульфат (0,32 г, 2,54 ммоль) додавали по краплях в суміш протягом 30 хвилин. Потім суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш обробляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар фільтрували, промивали сольовим розчином та висушували над Na_2SO_4 . Органічну фазу концентрували з одержанням проміжної сполуки 35 (400 мг, вихід 57 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

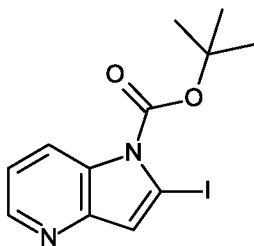
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 35 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 5).

Таблиця 5

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
36		1H-піроло[3,2-b]піридин, 6-бром-2-йод-

Приклад А 12

Одержання проміжної сполуки 37



2,5 M BuLi (22 мл, 55 ммоль) додавали по краплях у розчин 1H-піроло[3,2-b]піридин-1-карбонової кислоти, 1,1-диметилетилового естеру (10 г, 45,8 ммоль) у сухому THF (200 мл) при -78 °C в атмосфері N₂. Забезпечували нагрівання суміші до -60 °C та перемішували її протягом двох годин. Потім повільно додавали розчин I₂ (12,8 г, 50,4 ммоль) у THF при -72 °C. Потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім реакційну суміш гасили Na₂S₂O₃ та екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Органічний шар промивали H₂O (50 мл × 3), висушували над Na₂SO₄ та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (елюент: петролейний етер/етилацетат, співвідношення від 1/0 до 3/1). Фракції продукту збирали та розчинник випарювали з одержанням проміжної сполуки 37 (2 г, вихід 11 %) у вигляді жовтого масла.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 37 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 6).

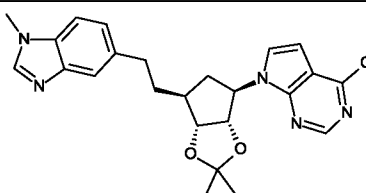
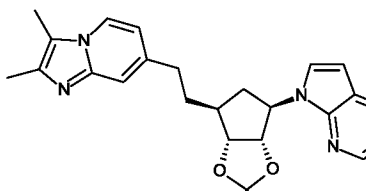
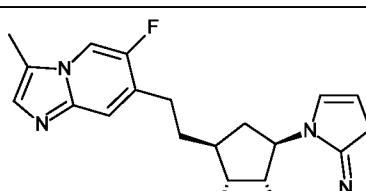
Таблиця 6

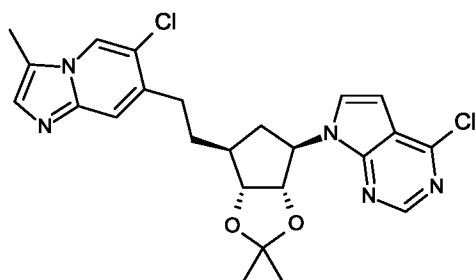
Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
38		Фуро[3,2-b]піридин

Приклад А 13

Одержання проміжної сполуки 45

Таблиця 7

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
46		Проміжна сполука 4 та 5-бром-1-метил-1H-бензімідазол
47		Проміжна сполука 4 та 7-бром-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин
48		Проміжна сполука 4 та проміжна сполука 24



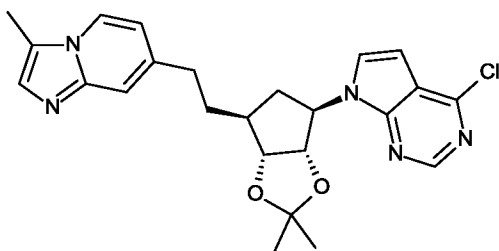
проміжна сполука 45

- 5 У реакційну колбу завантажували проміжну сполуку 4 (442 мг, 1,39 ммоль) з наступним додаванням розчину 9-BBN у THF (0,5 М, 5,5 мл, 2,8 ммоль, 2,0 екв.), реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за кімнатної температури протягом 2 год. Додавали THF (5 мл), K_3PO_4 (1,5 г, 6,9 ммоль, 5 екв.) та H_2O (1,5 мл) і перемішування продовжували протягом 10 хв. Після цього додавали проміжну сполуку 27 (407 мг, 1,9 ммоль, 1,1 екв.) та $PdCl_2(dppf)$ (101 мг, 0,14 ммоль, 0,1 екв.), одержану реакційну суміш продували азотом протягом 10 хв. та перемішували за температури флегми до повного перетворення (як правило, приблизно 2 год.). Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, промивали водою та сольовим розчином, висушували за допомогою $MgSO_4$ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (3 % метанол у дихлорметані) з одержанням проміжної сполуки 45 (110 мг, вихід 16 %).

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 45 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 7).

Приклад А 14

- 20 Одержання проміжної сполуки 50

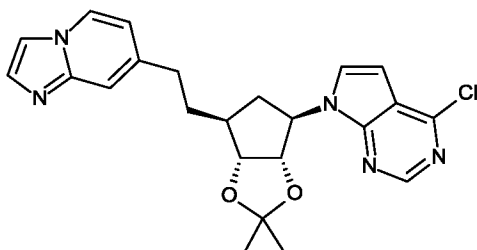


проміжна сполука 50

У реакційну колбу завантажували проміжну сполуку 4 (560 мг, 1,75 ммоль) з наступним додаванням розчину 9-BBN у THF (0,5 М, 7,0 мл, 3,5 ммоль, 2,0 екв.), реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за кімнатної температури протягом 2 год. Додавали THF (5 мл), K_3PO_4 (1,9 г, 8,8 ммоль, 5 екв.) та H_2O (3 мл) і перемішування продовжували протягом 10 хв. Після цього додавали проміжну сполуку 21 (407 мг, 1,9 ммоль, 1,1 екв.) та $PdCl_2(dppf)$ (256 мг, 0,35 ммоль, 0,2 екв.), одержану реакційну суміш продували азотом протягом 10 хв. та перемішували за температури флегми до повного перетворення (як правило, приблизно 3 год.). Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, промивали водою та сольовим розчином, висушували за допомогою $MgSO_4$ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 % до 3,5 % градієнта метанолу в дихлорметані) з одержанням проміжної сполуки 50 (300 мг, вихід 38 %).

Приклад А 15

Одержання проміжної сполуки 49

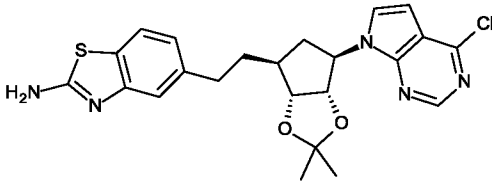
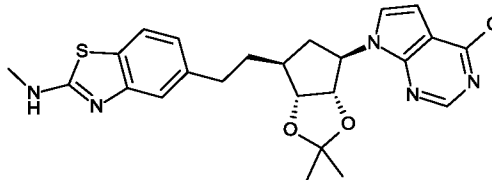
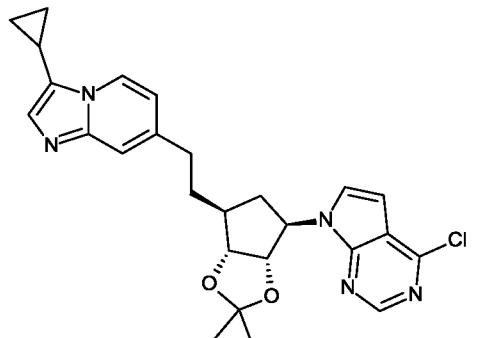


проміжна сполука 49

Суміш проміжної сполуки 4 (1000 мг, 3,12 ммоль) у 0,5 М 9-BBN у THF (31,3 мл, 15,6 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. в атмосфері N_2 . Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали K_3PO_4 (1990 мг, 9,4 ммоль) у H_2O (10 мл) із наступним додаванням THF (100 мл), 7-бром-імідазо[1,2-а]піридину (924 мг, 4,7 ммоль) і Pd-118 (204 мг, 0,31 ммоль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc (30 мл), промивали водою (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc/MeOH, співвідношення 10/1). Необхідні фракції збирали та концентрували з одержанням проміжної сполуки 49 (486 мг, вихід 35, 5 %) у вигляді твердої речовини.

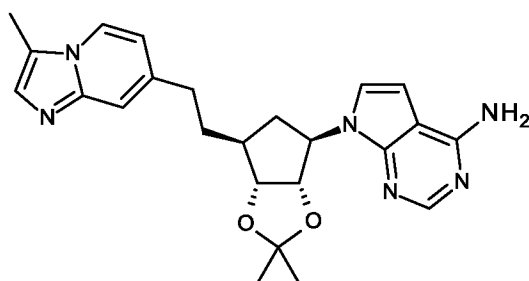
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 49 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 8).

Таблиця 8

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
51		Проміжна сполука 4 та 2-аміно-5-бромбензотіазол
52		Проміжна сполука 4 та 5-бром-N-метил-2-бензотіазоламін
53		Проміжна сполука 4 та проміжна сполука 32

Приклад A16

Одержання проміжної сполуки 54



5

проміжна сполука 54

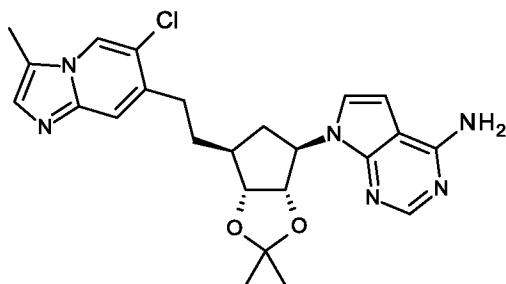
У металеву ємність під тиском (75 мл) завантажували проміжну сполуку 50 (270 мг, 0,60 ммоль), THF (30 мл) і 25 % водний розчин аміаку (30 мл) нагрівали при 100 °С протягом одного дня. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної проміжної

10

сполуки 54, яку застосовували як таку на наступній стадії.

Приклад A17

Одержання проміжної сполуки 55

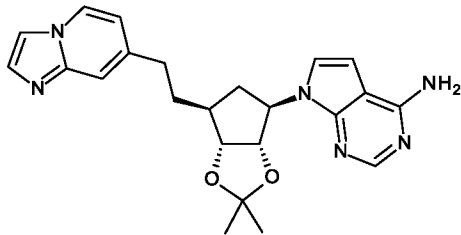
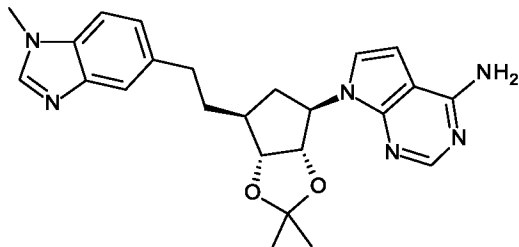
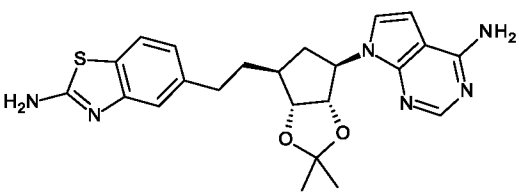
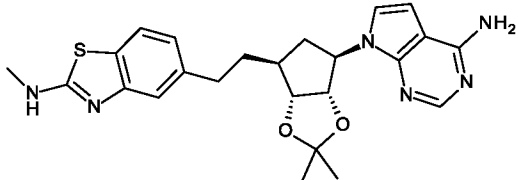
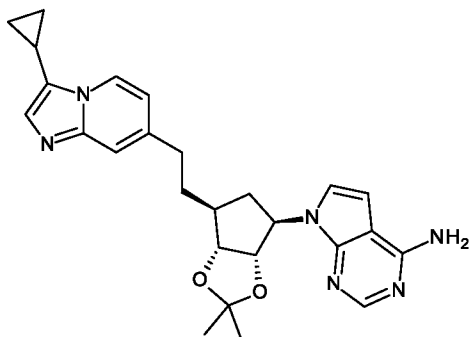


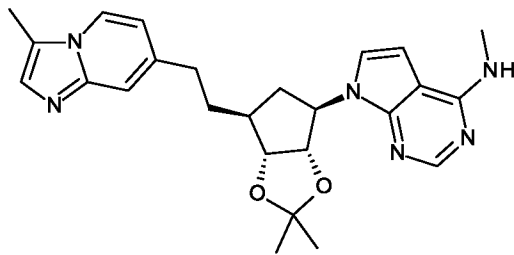
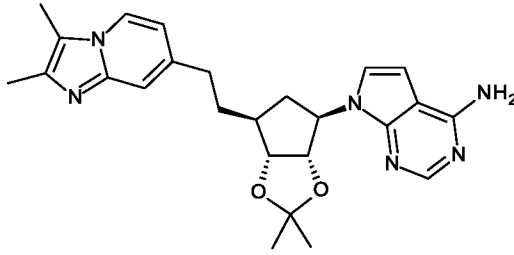
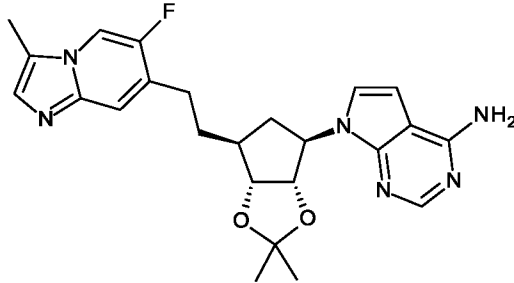
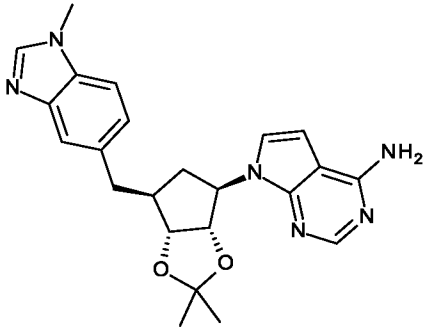
проміжна сполука 55

У металеву ємність під тиском (75 мл) завантажували проміжну сполуку 45 (110 мг, 0,23 ммоль), THF (30 мл) і 25 % водний розчин аміаку (30 мл) нагрівали при 100 °С протягом двох днів. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної проміжної сполуки 55, яку застосовували як таку на наступній стадії.

- 5 Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 54 та проміжної сполуки 55 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 9).

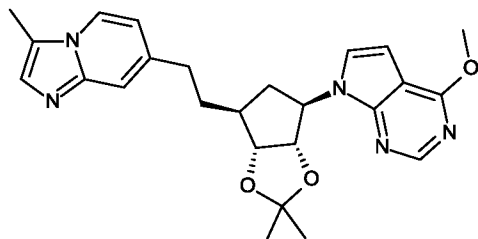
Таблиця 9

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
56		Проміжна сполука 49 NH ₄ OH
57		Проміжна сполука 46 NH ₄ OH
58		Проміжна сполука 51 NH ₄ OH
60		Проміжна сполука 52 NH ₄ OH
61		Проміжна сполука 53 NH ₄ OH

62		Проміжна сполука 50 Метиламін
63		Проміжна сполука 47 NH ₄ OH
64		Проміжна сполука 48 NH ₄ OH
141		Проміжна сполука 140 NH ₄ OH

Приклад A18

Одержання проміжної сполуки 65



5

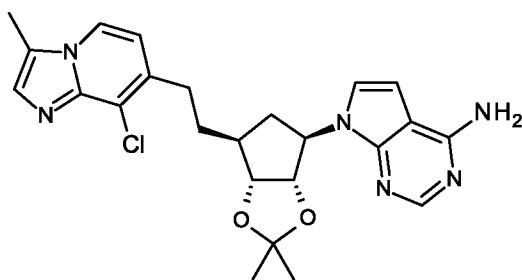
проміжна сполука 65

Суміш проміжної сполуки 50 (500 мг, 1,1 ммоль) і NaOMe (478 мг, 8,85 ммоль) у MeOH (15 мл) перемішували при 60 °С протягом ночі. Суміш розбавляли водою (20 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл × 3). Органічну фазу промивали сольовим розчином (10 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеної проміжної сполуки 65 (510 мг, вихід 64 %), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

Приклад A21

Одержання проміжної сполуки 75



проміжна сполука 75

У реакційну колбу завантажували проміжну сполуку 9 (538 мг, 1,79 ммоль) із наступним додаванням розчину 9-BBN у THF (0,5 M, 12,5 мл, 6,2 ммоль, 3,5 екв.), реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за кімнатної температури протягом 2 год. Додавали K_3PO_4 (2,0 г, 8,96 ммоль, 5 екв.) та H_2O (2,5 мл) та перемішування продовжували протягом 10 хв. Далі додавали проміжну сполуку 29 (484 мг, 1,97 ммоль, 1,1 екв.) та $PdCl_2(dppf)$ (131 мг, 0,18 ммоль, 0,1 екв.), реакційну суміш продували азотом протягом 10 хв. та нагрівали за температури флегми до повного перетворення. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та розбавляли EtOAc, органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, висушували за допомогою $MgSO_4$ та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (4 % метанол у дихлорметані) з одержанням проміжної сполуки 75, яку застосовували як таку на наступній стадії.

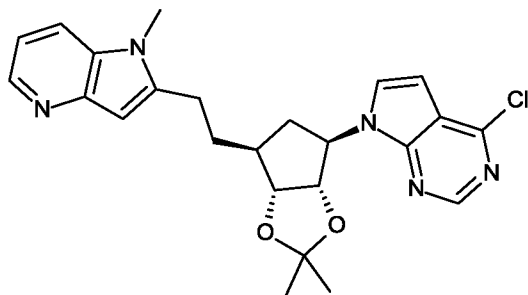
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 75 та із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 12).

Таблиця 12

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
76		Проміжна сполука 9 та 7-бром-2-метилметилімідазо[1,2-а]піридин
77		Проміжна сполука 9 та 7-бром-2-трифторметилімідазо[1,2-а]піридин
87		Проміжна сполука 9 та проміжна сполука 34

Приклад A19

20 Одержання проміжної сполуки 66

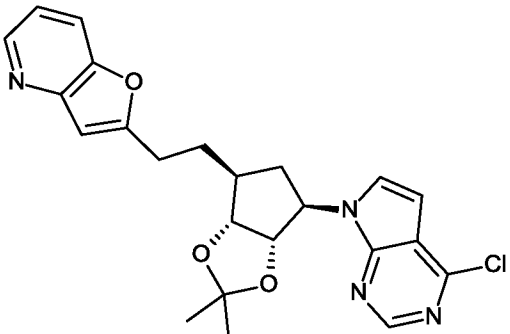
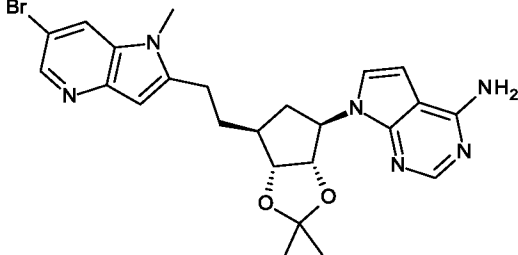


Суміш проміжної сполуки 4 (300 мг, 0,94 ммоль) у 0,5 М 9-BBN у THF (5,63 мл, 2,81 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. в атмосфері N₂. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали K₃PO₄ (597 мг, 2,81 ммоль) у H₂O (2 мл) з наступним додаванням THF (20 мл), проміжної сполуки 35 (290,5 мг, 1,12 ммоль) та Pd-118 (79,5 мг, 0,112 ммоль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Залишок розчиняли в EtOAc (30 мл), промивали сольовим розчином (5 × 50 мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: EtOAc/петролейний етер, співвідношення 2/1). Необхідні фракції збирали та концентрували з одержанням проміжної сполуки 66 (100 мг, вихід 21,2 %) у вигляді жовтого масла.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 66 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 10).

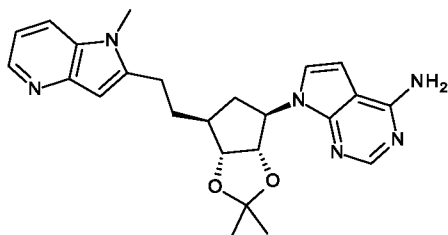
Таблиця 10

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
67		Проміжна сполука 4 Проміжна сполука 37
68		Проміжна сполука 4 2-йод-тієно[3,2-b]піридин

69		Проміжна сполука 4 Проміжна сполука 38
70		Проміжна сполука 9 Проміжна сполука 36

Приклад A20

Одержання проміжної сполуки 71



5

проміжна сполука 71

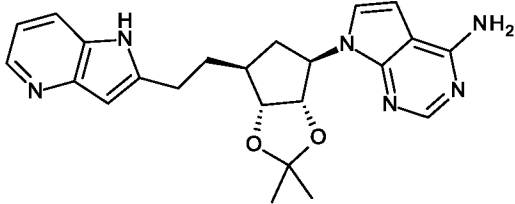
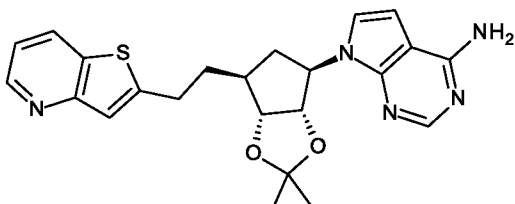
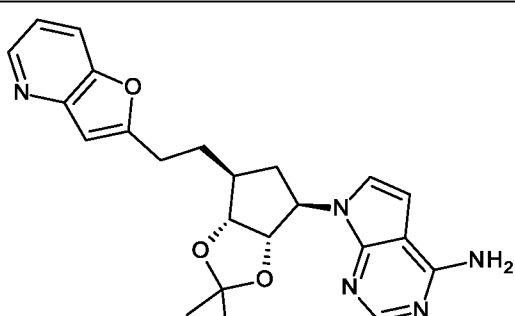
Проміжну сполуку 66 (100 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в 28 % NH_4OH (20 мл) та діоксані (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 12 годин в герметично закоркованій пробірці. Суміш концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали сольовим розчином та висушували над безводним Na_2SO_4 . Органічну фазу концентрували з одержанням проміжної сполуки 71 (100 мг, вихід 99 %) у вигляді масла.

10

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 71, із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 11).

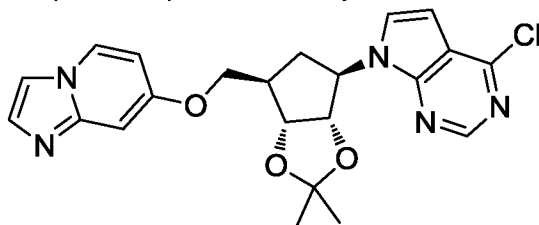
15

Таблиця 11

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
72		проміжна сполука 67 NH ₄ OH
73		проміжна сполука 68 NH ₄ OH
74		проміжна сполука 69 NH ₄ OH

Приклад A22

Одержання проміжної сполуки 78



5

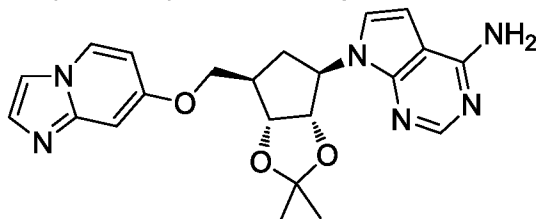
проміжна сполука 78

У розчин проміжної сполуки 1 (500 мг, 1,54 ммоль, 1,0 екв.) та імідазо[1,2-а]піридин-7-олу (248,6 мг, 1,85 ммоль, 1,2 екв.) в THF (20 мл) додавали трибутилфосфан (624,9 мг, 3,1 ммоль, 2,0 екв.) та (NE)-N-(піперидин-1-карбоніліміно)піперидин-1-карбоксамід (779 мг, 3,1 ммоль, 2,0 екв.). Суміш перемішували при 15 °C протягом 15 годин. Розчинник видаляли. Залишок очищували за допомогою колонки для флеш-хроматографії на силікагелі (ISCO®; 12 г, SepaFlash®, колонка для флеш-хроматографії на силікагелі, градієнт елюювання від 0 % до 3 % MeOH/DCM при 30 мл/хв.) та проміжну сполуку 78 (240 мг, вихід 33,7 %) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

15

Приклад A23

Одержання проміжної сполуки 79

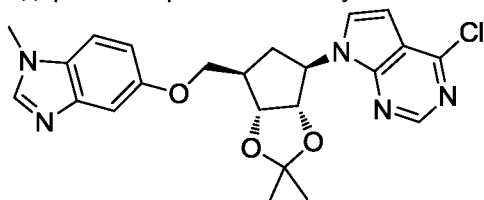


проміжна сполука 79

Розчин проміжної сполуки 78 (600 мг, 1,36 ммоль, 1,0 екв.) в THF (4 мл), IPA (4 мл) та $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (8 мл) перемішували при 85 °C в герметичній трубці протягом 48 годин. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонки для флеш-хроматографії на силікагелі (ISCO®; 40 г, SepaFlash®, колонка для флеш-хроматографії на силікагелі, градієнт елюювання від 0 % до 10 % MeOH (NH_3)/DCM при 40 мл/хв.) та проміжну сполуку 79 (415 мг, вихід 69 %) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад A24

Одержання проміжної сполуки 80

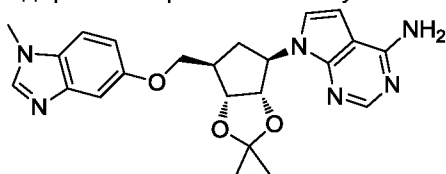


проміжна сполука 80

У розчин проміжної сполуки 1 (250 мг, 772 мкмоль, 1,0 екв.) та 1H-бензімідазол-5-олу, 1-метил- (149 мг, 1,0 ммоль, 1,3 екв.) в THF (10 мл) додавали PPh_3 (263 мг, 1,0 ммоль, 1,30 екв.) та DIAD (203 мг, 1,0 ммоль, 1,3 екв.). Суміш перемішували при 15 °C протягом 2 годин. Розчинник видаляли. Залишок очищували за допомогою колонки для флеш-хроматографії на силікагелі: елюент: градієнт від 0 % до 50 % етилацетат/петролейний етер, та елюент для другого очищення: градієнт від 0 % до 5 % MeOH/DCM, та проміжну сполуку 80 (240 мг, вихід 61,6 %) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини.

Приклад A25

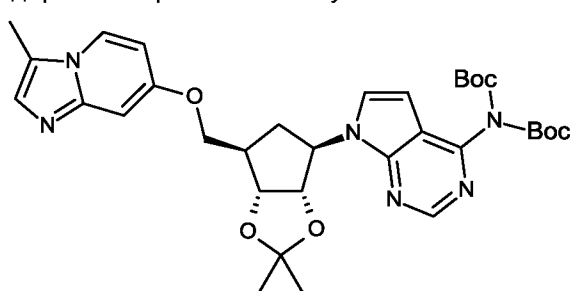
Одержання проміжної сполуки 81



У розчин проміжної сполуки 80 (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 екв.) в THF (3 мл) додавали IPA (3 мл) та $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (6 мл). Суміш перемішували при 85 °C протягом 72 годин у герметичній пробірці. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонки для флеш-хроматографії на силікагелі (ISCO®; 12 г, SepaFlash®, колонка для флеш-хроматографії на силікагелі, градієнт елюента від 0 % до 7 % MeOH/DCM при 30 мл/хв.) та проміжну сполуку 81 (370 мг, вихід 73,5 %) одержували у вигляді білої твердої речовини.

Приклад A27

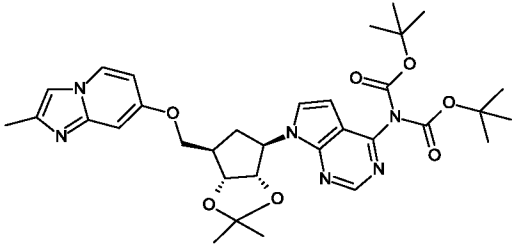
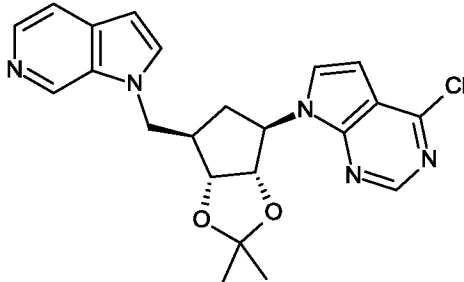
Одержання проміжної сполуки 82



проміжна сполука 82

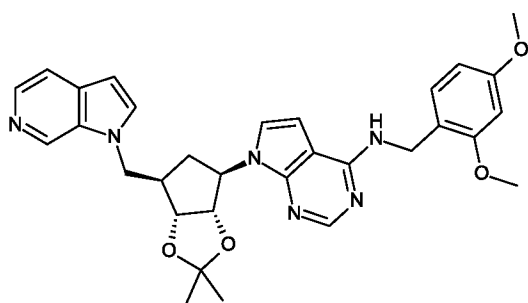
Cs_2CO_3 (1,48 г, 4,55 ммоль, 3 екв.) додавали в розчин проміжної сполуки 42 (1,0 г, 1,52 ммоль) та проміжної сполуки 18 (292 мг, 1,97 ммоль, 1,3 екв.) в DMF (20 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 днів, після чого проміжну сполуку 82 осаджували додаванням води. Осад виділяли шляхом центрифугування та промивали водою (повторно суспендували у воді з наступним центрифугуванням). Мокрий продукт застосовували як такий на наступній стадії.

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 82, із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 18).

Пром. спол.	Структура	Вихідні матеріали
89		проміжна сполука 42 проміжна сполука 13
144		проміжна сполука 143 та 6-азаіндол

Приклад А33

Одержання проміжної сполуки 145

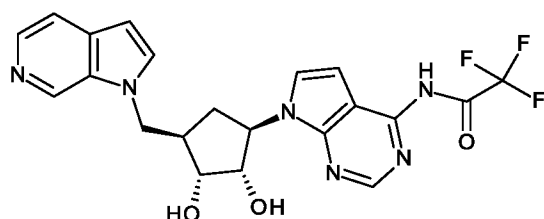


Розчин проміжної сполуки 144 (150 мг, 0,29 ммоль), 2,4-диметоксибензиламіну гідрохлориду (387 мг, 2,3 ммоль) та DIPEA (112 мг, 0,87 ммоль) у n-BuOH (0,5 мл) перемішували при 140 °С протягом одного дня. Суміш виливали в H₂O (5 мл) та екстрагували DCM (3 мл x 3). Органічний шар промивали сольовим розчином (3 мл) та висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді коричневого масла.

Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від співвідношення петролейний етер/етилацетат 1:0 до співвідношення петролейний етер/етилацетат 1:9). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали під вакуумом з одержанням проміжної сполуки 145 (135 мг, вихід 78 %) у вигляді коричневого масла.

Приклад А34

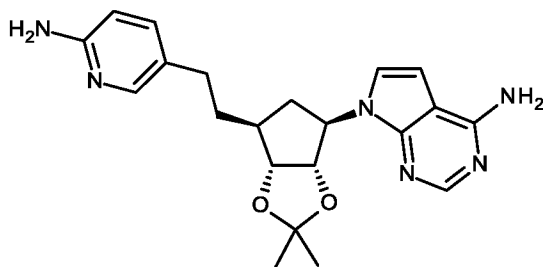
Одержання проміжної сполуки 146



Проміжну сполуку 145 (135 мг, 0,23 ммоль) та TFA (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 1,5 години. Суміш випарювали під вакуумом з одержанням неочищеної проміжної сполуки 146 (100 мг) у вигляді коричневого масла, яке застосовували як таке на наступній стадії.

Приклад А28

Одержання проміжної сполуки 83



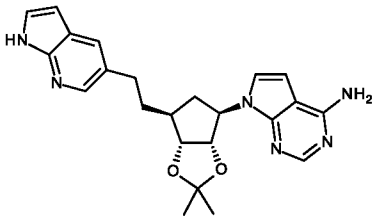
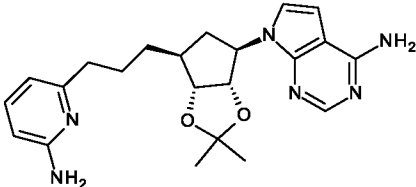
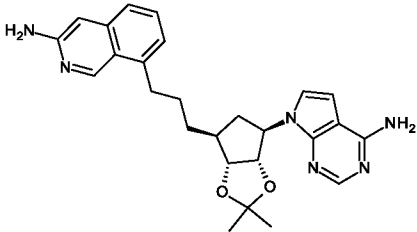
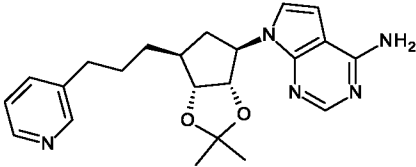
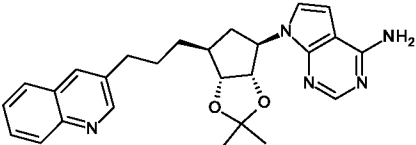
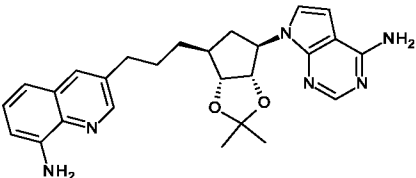
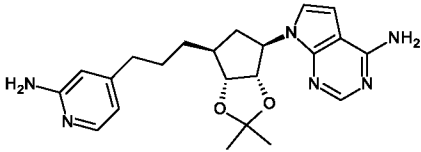
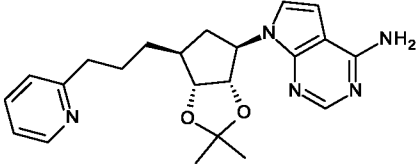
проміжна сполука 83

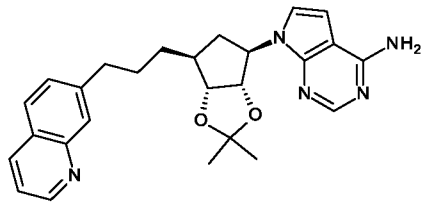
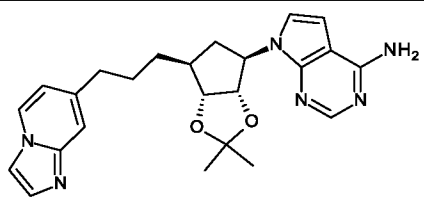
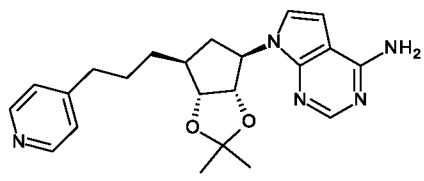
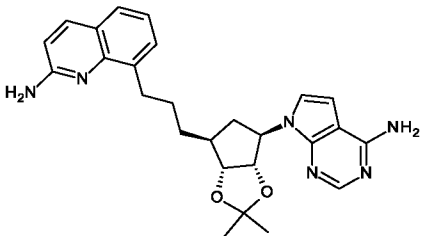
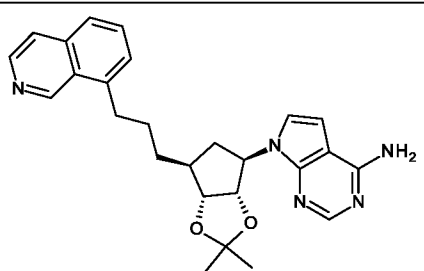
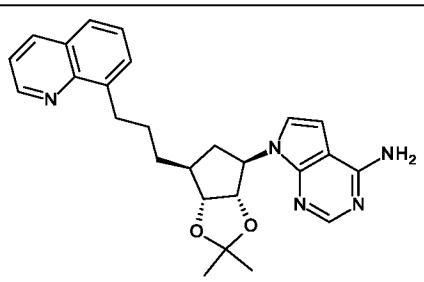
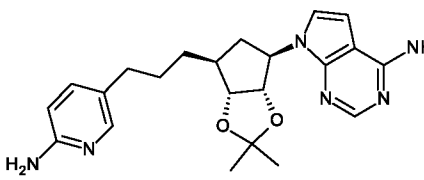
Суміш проміжної сполуки 9 (0,5 г, 1,66 ммоль) у розчині 9-борабіцикло[3.3.1]нонану (20,0 мл, 0,5 М у THF, 10,0 ммоль) перемішували за кімнатної температури в атмосфері азоту протягом 2 годин до повного перетворення на аддукт 9-BBN. Додавали продутий азотом розчин триосновного фосфату калію (2,83 г, 13,3 ммоль) у воді (5 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин і потім додавали продутий азотом розчин 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероценпаладію дихлориду (219 мг, 0,33 ммоль) та 2-аміно-5-бромпіридину (288 мг, 1,66 ммоль) у THF (20 мл). Одержану суміш продували азотом протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 70 °C в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали двічі розбавленим NH₄OH та один раз водою. Органічний шар відокремлювали, висушували за допомогою MgSO₄, фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані та очищували на колонці SiO₂ типу Grace Reveleris SRC, 4 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюента в градієнті, починаючи зі 100 % дихлорметану та закінчуючи 10 % метанолу та 90 % дихлорметану. Фракції, які містили продукт, об'єднували та випарювали розчинники з одержанням проміжної сполуки 83 (0,18 г, вихід 23 %).

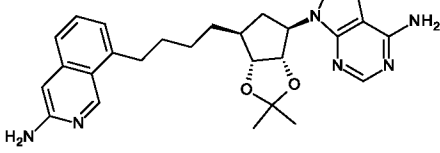
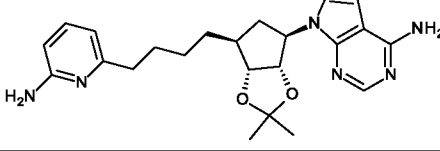
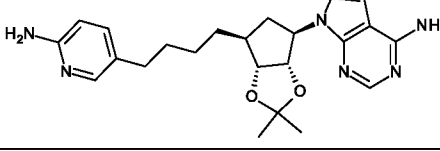
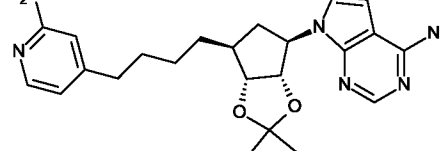
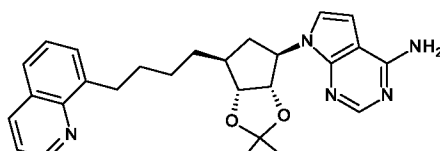
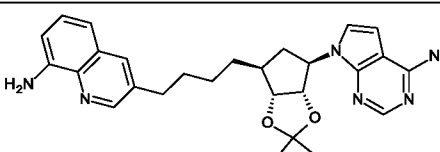
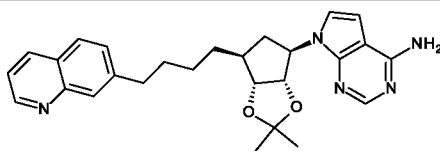
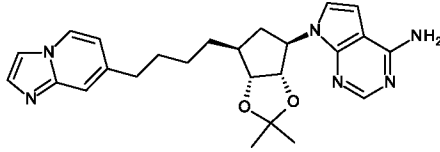
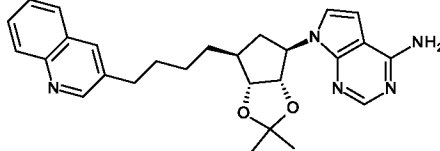
Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 83 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 13).

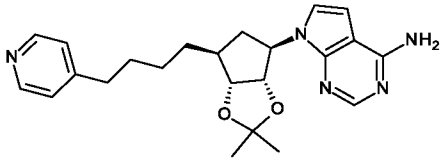
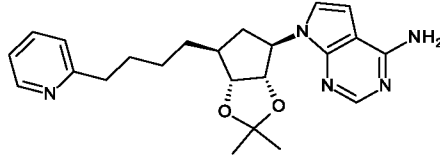
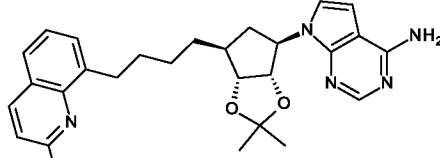
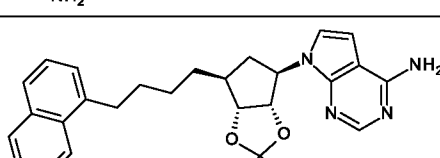
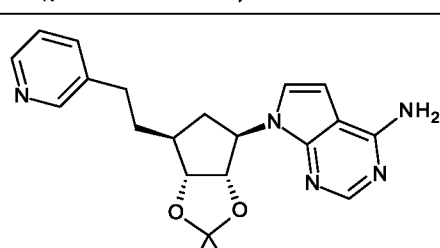
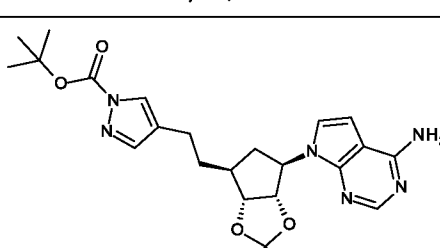
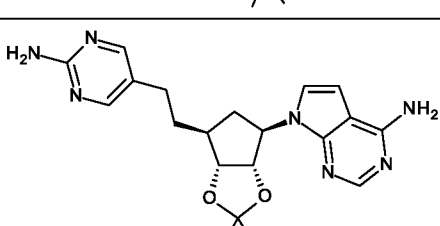
Таблиця 13

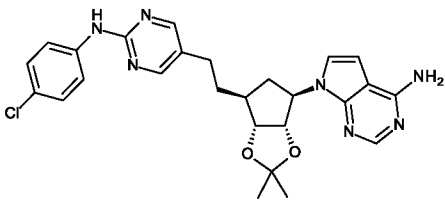
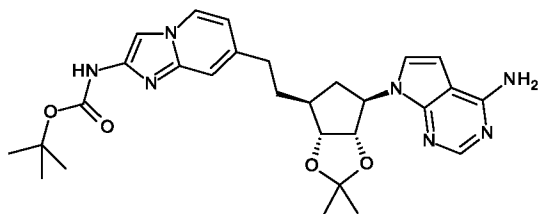
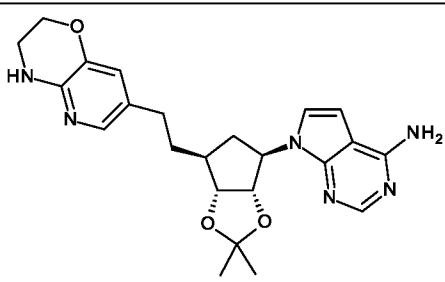
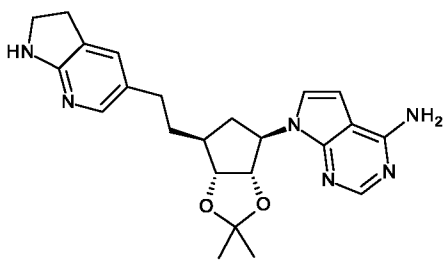
Проміжна сполука	Структура	Вихідні матеріали
84		Проміжна сполука 9 та 2-аміно-6-бромпіридин
85		Проміжна сполука 9 та 2-аміно-4-бромпіридин

88		Проміжна сполука 9 та 5-бром-1h-піроло[2,3-b]піридин
100		Проміжна сполука 99 та 2-аміно-6-бромпіридин
101		Проміжна сполука 99 та 8-бромізохінолін-3-амін
102		Проміжна сполука 99 та 3-бромпіридин
103		Проміжна сполука 99 та 3-бромхінолін
104		проміжна сполука 99 та 3-бромхінолін-8-амін
105		проміжна сполука 99 та 2-аміно-4-бромпіридин
106		проміжна сполука 99 та 2-йодпіридин

107		проміжна сполука 99 та 7-бромхінолін
108		проміжна сполука 99 та 7-бром-імідазо[1,2-а]піридин
109		проміжна сполука 99 та 4-йодпіридин
110		проміжна сполука 99 та 8-бромхінолін-2-амін
111		проміжна сполука 99 та 8-бромізохінолін
112		проміжна сполука 99 та 8-бромхінолін
113		проміжна сполука 99 та 2-аміно-5-бромпіридин

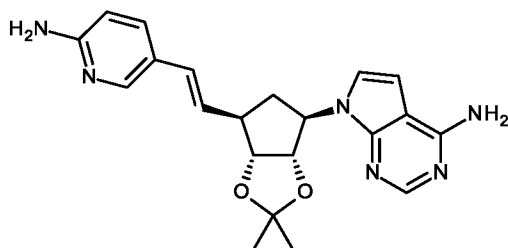
119		проміжна сполука 118 та 8-бромізохінолін-3-амін
120		проміжна сполука 118 та 2-аміно-6-бромпіридин
121		проміжна сполука 118 та 2-аміно-5-бромпіридин
122		проміжна сполука 118 та 2-аміно-4-бромпіридин
123		проміжна сполука 118 та 8-бромхінолін
124		проміжна сполука 118 та 3-бромхінолін-8-амін
125		проміжна сполука 118 та 7-бромхінолін
126		проміжна сполука 118 та 7-бром-імідазо[1,2-а]піридин
127		проміжна сполука 118 та 3-бромхінолін

128		проміжна сполука 118 та 4-йодпіридин
129		проміжна сполука 118 та 2-йодпіридин
130		проміжна сполука 118 та 8-бромхінолін-2-амін
131		проміжна сполука 118 та 8-бромізохінолін
132		Проміжна сполука 9 та 3-бромпіридин
133		Проміжна сполука 9 та 1H-піразол-1-карбонова кислота, 4-бром-1,1-диметилетиловий естер
134		Проміжна сполука 9 та 5-йод-2-амінопіримідин

135		Проміжна сполука 9 та 2-піримідинамін, N-(4-хлорфеніл)-5-йод-
136		Проміжна сполука 9 та 2-карбамінова кислота, N-(7-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-, 1,1-диметилетиловий естер
137		Проміжна сполука 9 та 7-бром-3,4-дигідро-2h-піrido[3,2-b][1,4]оксазин
138		Проміжна сполука 9 та 5-бром-2,3-дигідро-1h-піроло[2,3-b]піридин

Приклад A29

Одержання проміжної сполуки 86



5

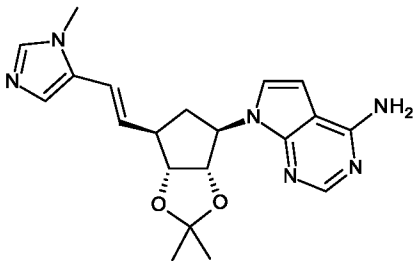
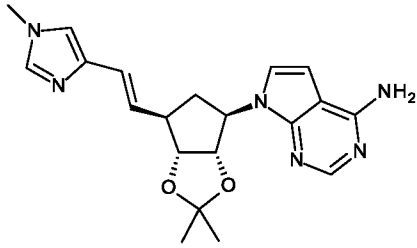
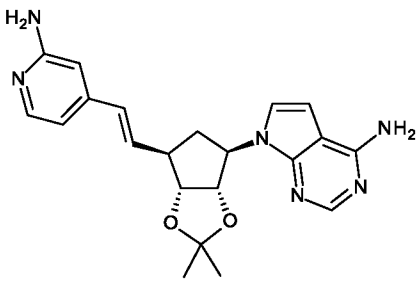
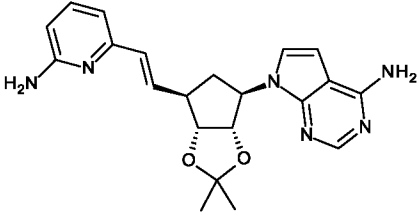
проміжна сполука 86

Суміш проміжної сполуки 9 (500 мг, 1,66 ммоль), тетраетиламонію хлориду (0,30 г, 1,83 ммоль) та 2-аміно-5-бромпіридину (0,33 г, 1,91 ммоль) у DMF (15 мл) перемішували та продували азотом протягом 15 хвилин. Потім додавали DIPEA (1,43 мл, 8,32 ммоль) та Pd(OAc)₂ (56,0 мг, 0,25 ммоль). Реакційну ємність герметизували та реакційну суміш перемішували та нагрівали при 100 °C протягом 3 днів. Реакційну суміш виливали у воду та продукт екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували за допомогою MgSO₄, фільтрували та розчинники з фільтрату випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані та очищували на колонці SiO₂ типу Grace Reveleris SRC, 4 г, Si 40, на системі очищення Armen Spot II Ultimate із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюента в градієнті, починаючи зі 100 % дихлорметану та закінчуючи 10 % метанолу та 90 % дихлорметану. Фракції, які містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням 0,26 г проміжної сполуки 86 (0,26 г, вихід 39 %).

Нижченаведені проміжні сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 86 із застосуванням придатних вихідних

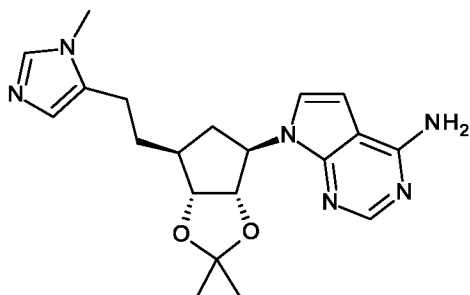
матеріалів (таблиця 20).

Таблиця 20

Проміжна сполука	Структура	Вихідні матеріали
90		Проміжна сполука 9 та 5-бром-1-метил-1h-імідазол
91		Проміжна сполука 9 та 4-йод-1-метил-1h-імідазол
92		Проміжна сполука 9 та 2-аміно-4-бромпіридин
93		Проміжна сполука 9 та 2-аміно-6-бромпіридин

Приклад А30

5 Одержання проміжної сполуки 94



проміжна сполука 94

10 Суміш проміжної сполуки 90 (0,1 г, 0,23 ммоль) у THF (30 мл) гідрогенізували за допомогою Pd/C 10 % (30 мг), та розчин тіофену 0,4 % в DIPE (1 мл) абсорбували за кімнатної температури в атмосфері водню до 1 екв. водню. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації через дикаліт. Об'єднані розчинники з фільтрату випарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані та очищували на колонці SiO₂ типу Grace Reveleris SRC, 4 г, Si 40, на системі очищення Grace Reveleris X₂ із застосуванням дихлорметану та метанолу як елюентів у градієнті, починаючи зі

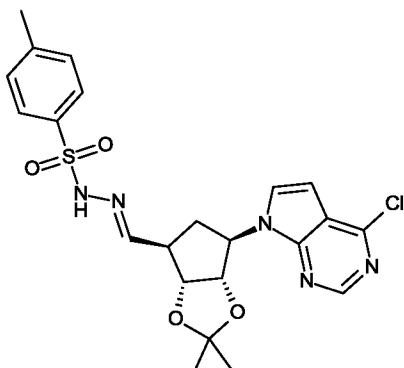
100 % дихлорметану до 80 % дихлорметану та 20 % метанолу. Фракції, які містять продукт, об'єднували та розчинники випарювали з одержанням проміжної сполуки 94 (66,4 мг, вихід 44 %)

Приклад А32

5

Стадія 1

Одержання проміжної сполуки 139



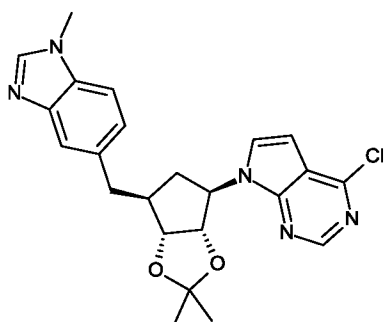
Тозилгідразин (413 мг, 2,2 ммоль) додавали в розчин проміжної сполуки 3 (1,3 г, 2,2 ммоль) у МЕОН (50 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години.

10

Реакційну суміш концентрували до сухого стану. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30) з одержанням проміжної сполуки 139 у вигляді яскраво-жовтого масла.

Стадія 2

Одержання проміжної сполуки 140



15

Боронову кислоту, В-(1-метил-1H-бензімідазол-5-іл)- (389 мг, 1,77 ммоль), проміжну сполуку 139 (1,3 г, 2,12 ммоль) і карбонат цезію (0,86 г, 2,65 ммоль) перемішували в діоксані (30 мл) при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Необхідні фракції збирали і розчинник випарювали.

20

Залишок повторно очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії.

Тип колонки: Gemini, 150 × 25 мм, 5 мкм, умова: А: вода (10 мМ NH₄HCO₃); В: MeCN, на початку: А (51 %) та В (49 %); наприкінці: А: (36 %) та В (64 %), час градієнтного елюювання (хв.) 9,5; 100 % В час утримання (хв.) 2,5; швидкість потоку (мл/хв.) 30

25

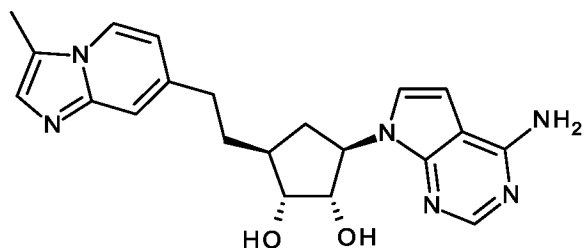
Чисті фракції збирали та розчинник випарювали під вакуумом з одержанням проміжної сполуки 140 (100 мг, вихід 12 %).

В. Одержання кінцевих сполук

30

Приклад В1

Одержання сполуки 1

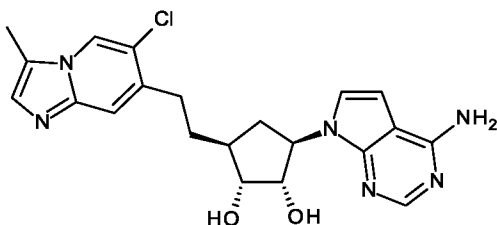


Сполука 1

Проміжну сполуку 54 (0,59 ммоль) розчиняли в EtOH (5 мл) із наступним додаванням 1 М водного розчину HCl (3 мл, 3,0 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повного видалення захисної групи (приблизно 3 дні), після чого підвищували її основність шляхом додавання Na₂CO₃ (253 мг) та концентрували за зниженого тиску. Залишок піддавали очищенню за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (нерухома фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 мм x 100 мм; рухома фаза: 0,25 % водний розчин NH₄CO₃, MeOH) з одержанням сполуки 1 (110 мг, вихід 47 %).

Приклад В2

Одержання сполуки 2

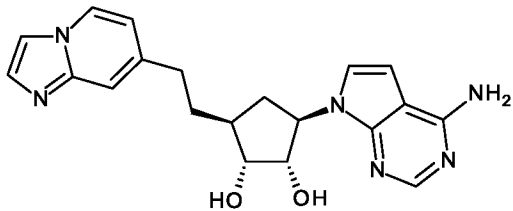
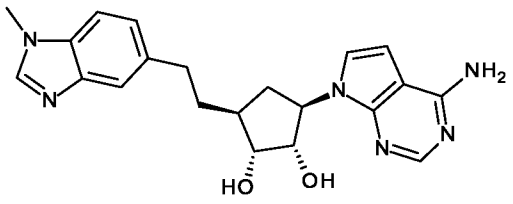
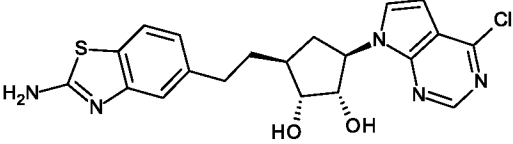
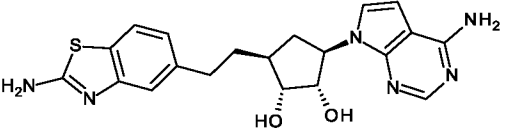
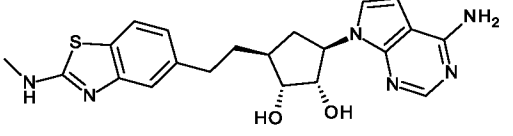
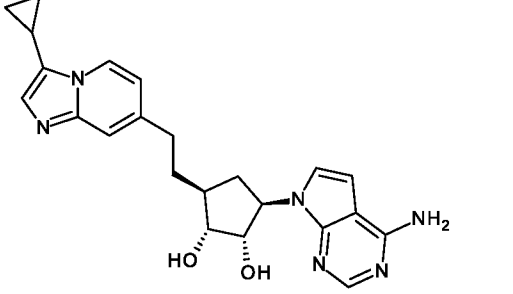
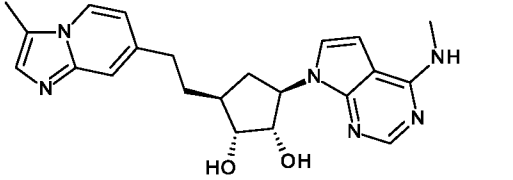


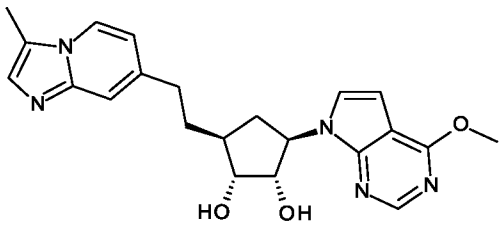
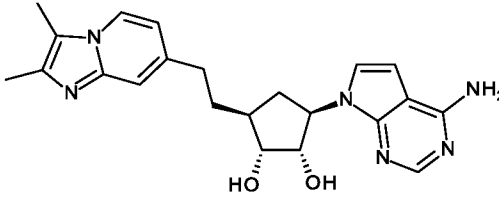
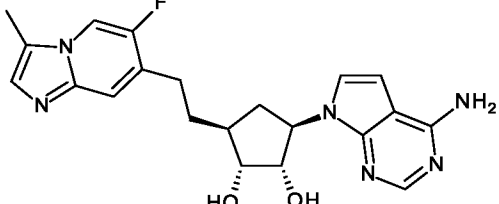
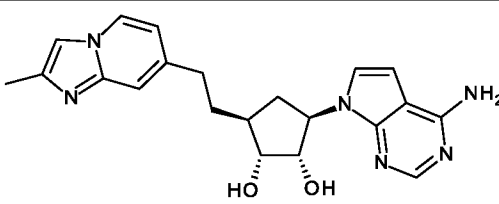
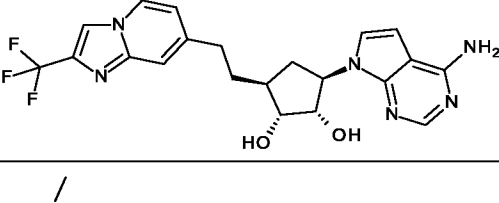
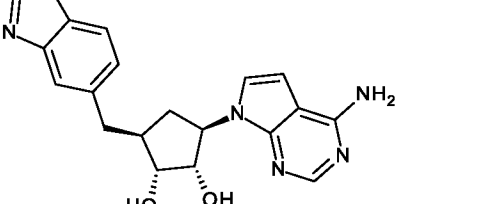
сполука 2

Проміжну сполуку 55 розчиняли в EtOH (2 мл) з наступним додаванням 1 М водного розчину HCl (9,86 мл, 9,86 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повного видалення захисної групи (як правило, приблизно 2 дні), після чого підвищували її основність шляхом додавання водного розчину аміаку та концентрували за зниженого тиску. Залишок безпосередньо піддавали очищенню за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (нерухома фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 мм x 100 мм; рухома фаза: 0,25 % водний розчин NH₄CO₃, MeOH) з одержанням сполуки 2 (82 мг, вихід 52 %).

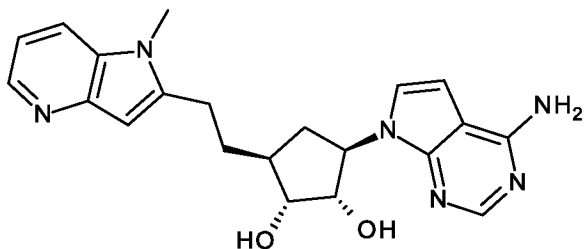
Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 1 і проміжної сполуки 2 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 14).

Таблиця 14

Сполука	Структура	Вихідні матеріали
3		Проміжна сполука 56
4		Проміжна сполука 57
5		Проміжна сполука 51
6		Проміжна сполука 58
7		Проміжна сполука 60
8		Проміжна сполука 61
9		Проміжна сполука 62

10		Проміжна сполука 65
11		Проміжна сполука 63
12		Проміжна сполука 64
22		Проміжна сполука 76
23		Проміжна сполука 77
74		Проміжна сполука 141

Приклад В 3
Одержання сполуки 16



5

сполука 16
Розчин проміжної сполуки 71 (100 мг, 0,23 ммоль) у 4 М НСІ у МеОН (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Потім додавали NH₄ОН у суміш до одержання рН

5 >7. Суміш концентрували. Залишок очищували за допомогою препаративної HPLC: тип колонки: Waters Xbridge Prep OBD C18: 150 × 30 мм, 5 мкм. Умова: А: вода (0,05 % гідроксиду амонію, об./об.); В: MeCN, на початку: А (87 %) та В (13 %); наприкінці: А: (57 %) та В (43 %). Час градієнтного елювання (хв.) 10; 100 % В час утримання (хв.) 3; швидкість потоку (мл/хв.) 25 з одержанням 34 мг сполуки 16 (34 мг, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини.

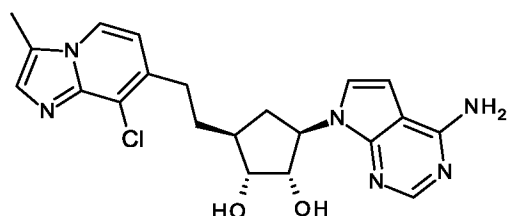
Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 16 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 15).

Таблиця 15

сполука	структура	Вихідні матеріали
17		проміжна сполука 72
18		проміжна сполука 73
19		проміжна сполука 74
20		проміжна сполука 70

Приклад В4

Одержання сполуки 21

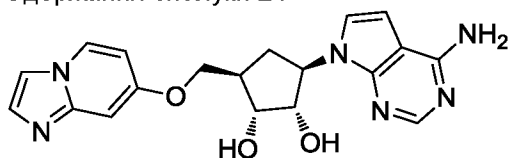


сполука 21

15 Проміжну сполуку 75 (1,79 ммоль) розчиняли в EtOH (2 мл) з наступним додаванням 1 М водного розчину HCl (9,86 мл, 9,86 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повного видалення захисної групи (як правило, приблизно 2 дні), після чого підвищували її основність шляхом додавання водного розчину аміаку та концентрували за зниженого тиску. Залишок безпосередньо піддавали очищенню за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (нерухома фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 мм x 100 мм; рухома фаза: 0,25 % водний розчин NH₄CO₃, MeOH) з одержанням сполуки 21 (82 мг, вихід 52 %).

Приклад В5

Одержання сполуки 24

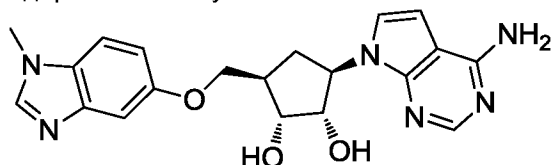


сполука 24

- 5 Розчин проміжної сполуки 79 (365 мг, 1,0 екв.) в MeOH (3 мл) та HCl/діоксан (3 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли. Залишок регулювали до pH=7 за допомогою NH₃H₂O та потім промивали H₂O (10 мл x 2) та CH₃CN (10 мл x 2) з одержанням сполуки 24 (235 мг, вихід 67,6 %).

Приклад В6

- 10 Одержання сполуки 25

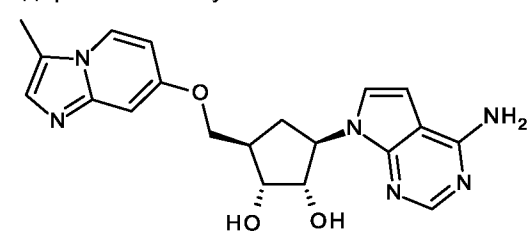


сполука 25

- 15 У розчин проміжної сполуки 81 (320 мг, 736,5 мкмоль, 1,0 екв.) в MeOH (2,5 мл) додавали HCl/діоксан (2,5 мл). Суміш перемішували при 20 °С протягом 15 годин. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок регулювали до pH>7 за допомогою NH₃H₂O. Суміш кристалізували з H₂O (10 мл). Осад промивали за допомогою CH₃CN з одержанням сполуки 25 (230 мг, вихід 75 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В7

Одержання сполуки 26



20

сполука 26

- 25 Проміжну сполуку 82 (1,52 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл) з наступним додаванням 1 М водного розчину HCl (15,2 мл, 15,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повного видалення захисної групи (як правило, приблизно 3 дні), після чого підвищували її основність шляхом додавання водного розчину аміаку та безпосередньо піддавали очищенню шляхом препаративної HPLC з оберненою фазою (нерухома фаза: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 мм x 100 мм; рухома фаза: 0,25 % водний розчин NH₄CO₃, MeOH) з одержанням сполуки 26 (135 мг, 22,5 %).

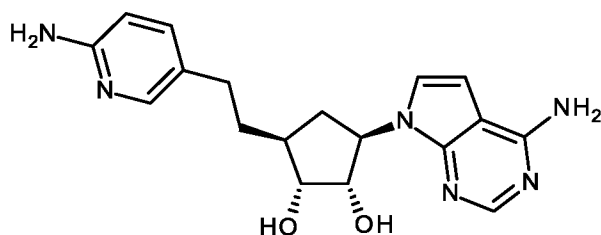
- 30 Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 26 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 19).

Таблиця 19

сполука	структура	Вихідні матеріали
33		проміжна сполука 89

Приклад В8

Одержання сполуки 27



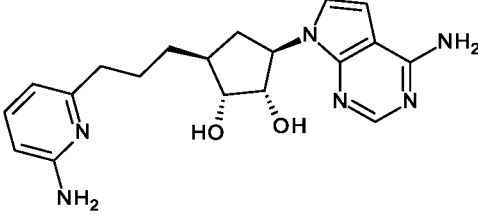
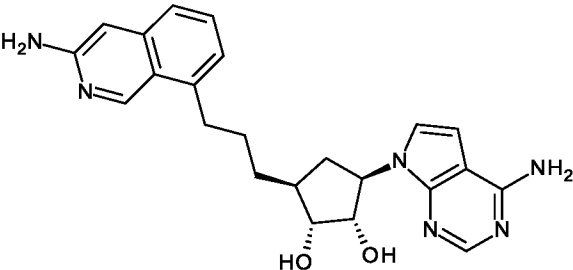
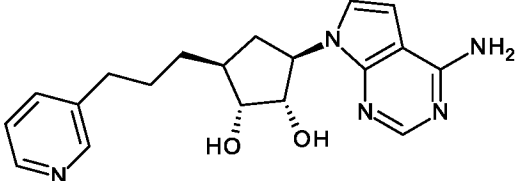
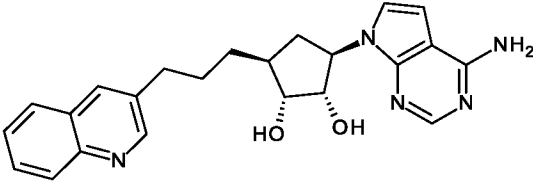
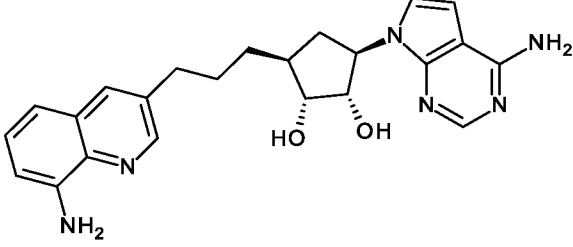
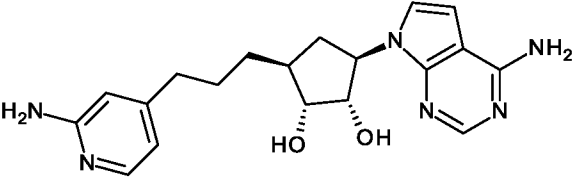
сполука 27

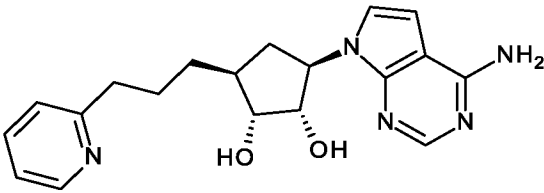
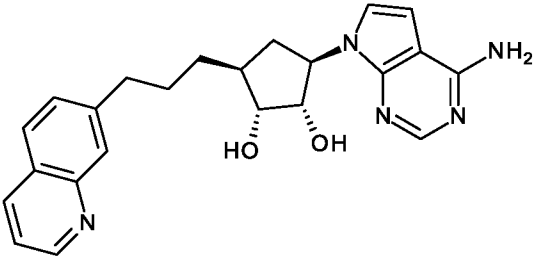
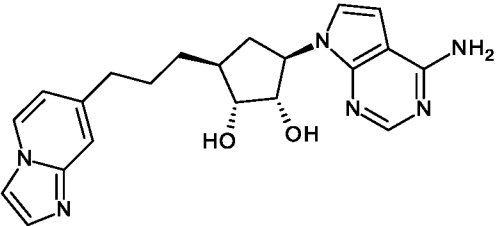
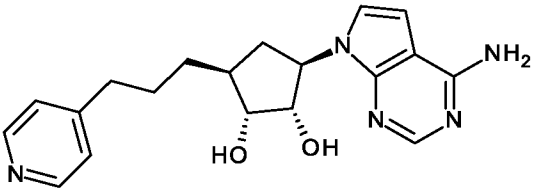
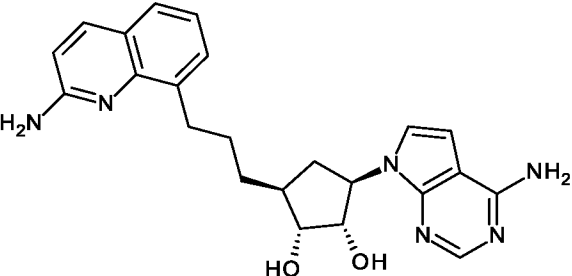
- 5 HCl (3,92 мл, 1 М у H₂O, 3,92 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину проміжної сполуки 83 (0,18 г, 0,392 ммоль) в iPrOH (5 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали NH₃ (28 % у H₂O) (0,53 мл, 7,85 ммоль). Розчинники випарювали. Залишок розчиняли в 30 мл метанолу та очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH₄HCO₃ у воді, 10 MeOH) з одержанням сполуки 27 (102 мг, вихід 73 %).

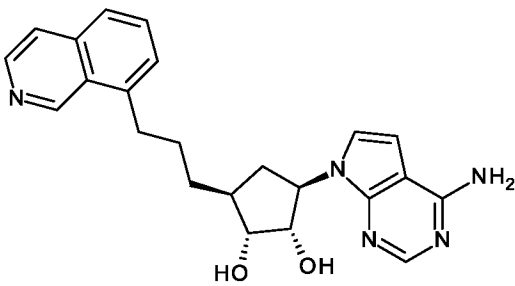
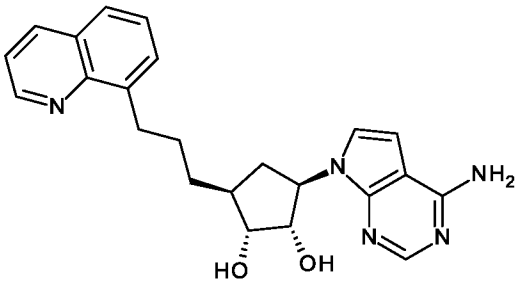
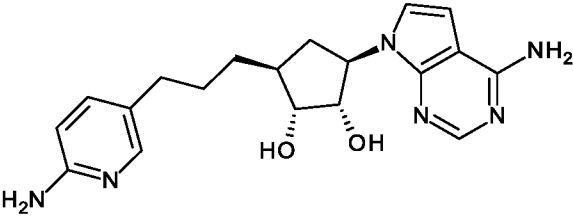
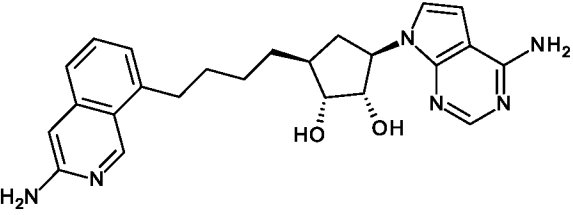
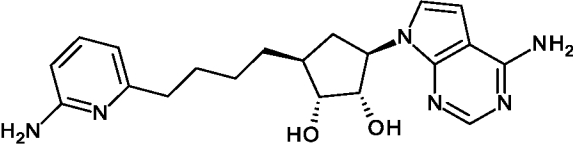
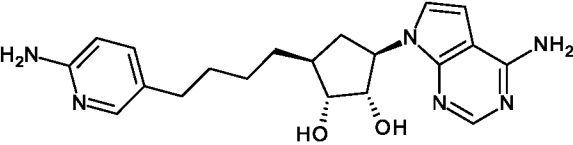
Нижченаведені сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 27 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 16).

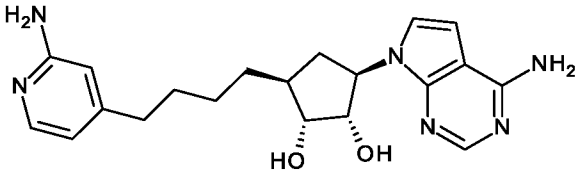
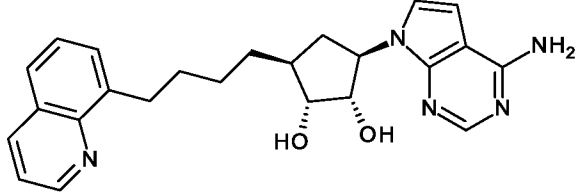
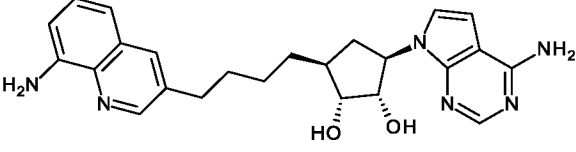
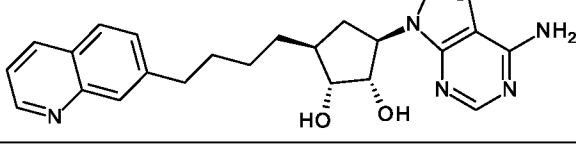
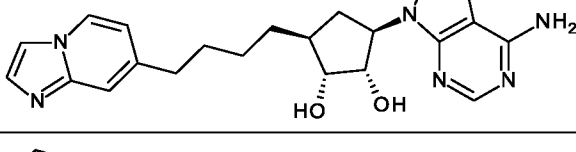
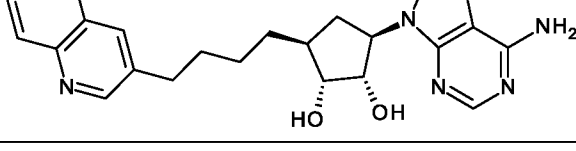
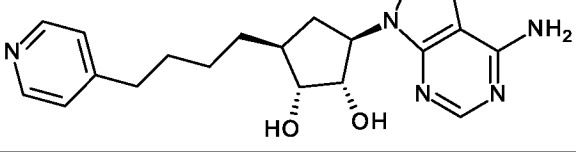
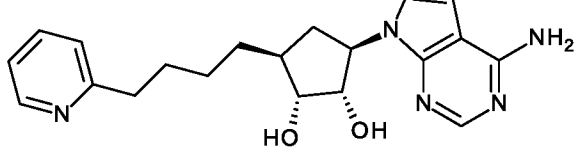
Таблиця 16:

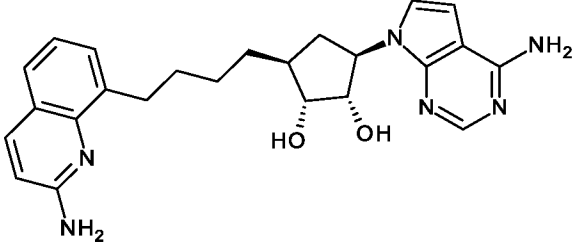
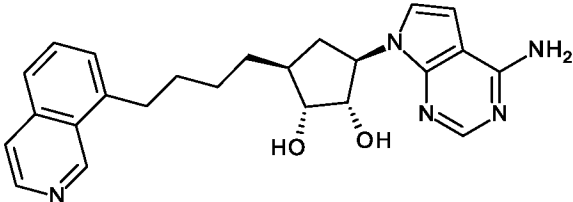
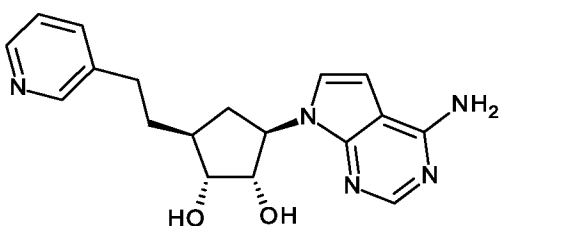
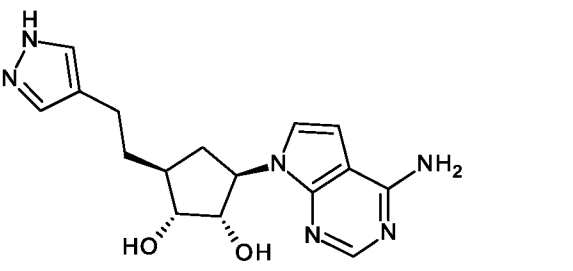
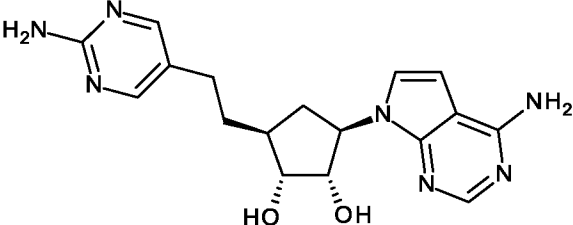
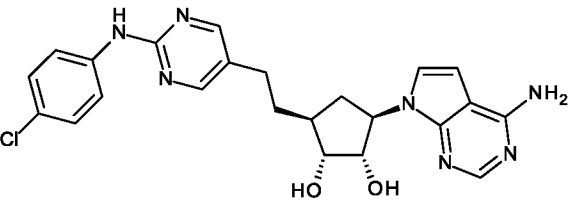
сполука	Структура	Вихідні матеріали
28		Проміжна сполука 84
29		Проміжна сполука 85
32		Проміжна сполука 88

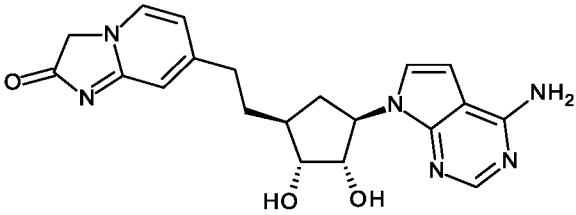
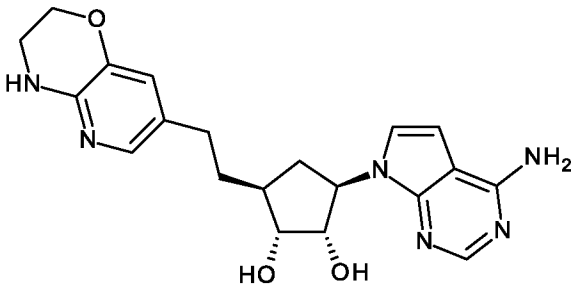
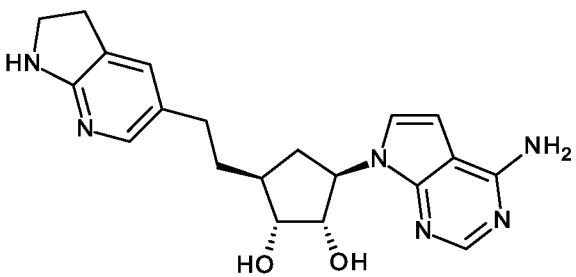
40		Проміжна сполука 100
41		Проміжна сполука 101
42		Проміжна сполука 102
43		Проміжна сполука 103
44		Проміжна сполука 104
45		Проміжна сполука 105

46		Проміжна сполука 106
47		Проміжна сполука 107
48		Проміжна сполука 108
49		Проміжна сполука 109
50		Проміжна сполука 110

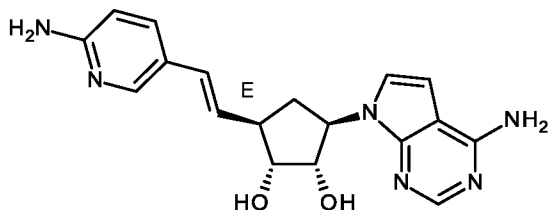
51		Проміжна сполука 111
52		Проміжна сполука 112
53		Проміжна сполука 113
54		Проміжна сполука 119
55		Проміжна сполука 120
56		Проміжна сполука 121

57		Проміжна сполука 122
58		Проміжна сполука 123
59		Проміжна сполука 124
60		Проміжна сполука 125
61		Проміжна сполука 126
62		Проміжна сполука 127
63		Проміжна сполука 128
64		Проміжна сполука 129

65		Проміжна сполука 130
66		Проміжна сполука 131
67		Проміжна сполука 132
68		Проміжна сполука 133
69		Проміжна сполука 134
70		Проміжна сполука 135

71		Проміжна сполука 136
72		Проміжна сполука 137
73		Проміжна сполука 138

Приклад В9
Одержання сполуки 30



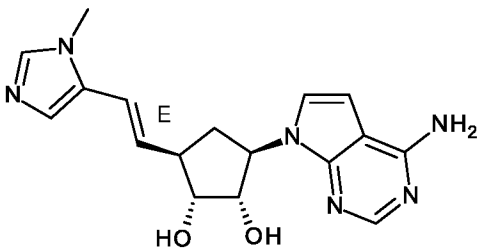
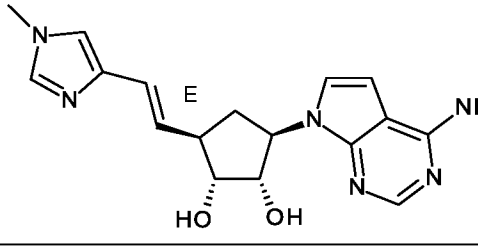
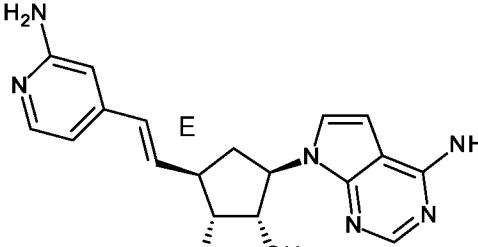
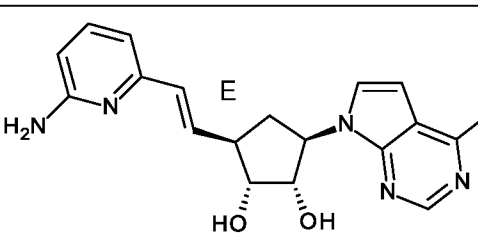
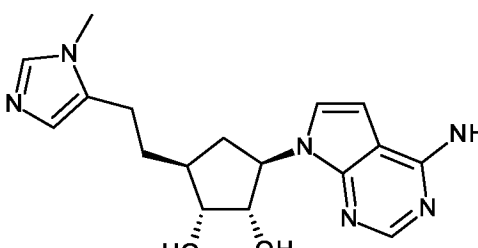
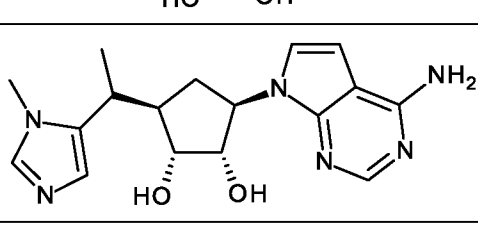
5

сполука 30

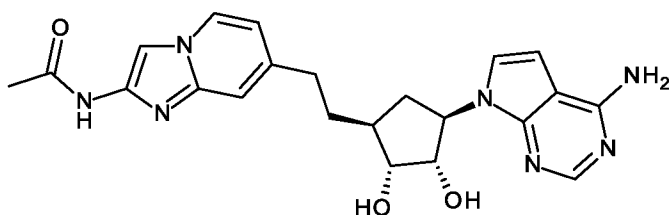
HCl (6,62 мл, 1 М у H₂O, 6,6 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину проміжної сполуки 86 (0,26 г, 0,66 ммоль) у MeOH (8 мл) за кімнатної температури. Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Додавали NH₃ (28 % у H₂O) (0,90 мл, 13,2 ммоль). Розчинники випарювали. Залишок розчиняли в 30 мл метанолу та очищували за допомогою препаративної HPLC (нерухома фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH₄HCO₃ у воді, MeOH) з одержанням сполуки 30 (143 мг, вихід 57 %).

Нижченаведені сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 30 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 21).

Таблиця 21

сполука	Структура	Вихідні матеріали
34		Проміжна сполука 90
35		Проміжна сполука 91
36		Проміжна сполука 92
37		Проміжна сполука 93
38		Проміжна сполука 94
39		Проміжна сполука 94

Приклад В10
Одержання сполуки 31



сполука 31

У розчин проміжної сполуки 87 (400 мг, 0,69 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали TFA (5 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин. Розчинник концентрували під вакуумом. Залишок поглинали водою, підвищували основність за допомогою $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ до $\text{pH} > 7$ та екстрагували етилацетатом (100 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту у вигляді коричневого масла. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії:

колонка: Xtimate C18 150 x 25 мм, 5 мкм;

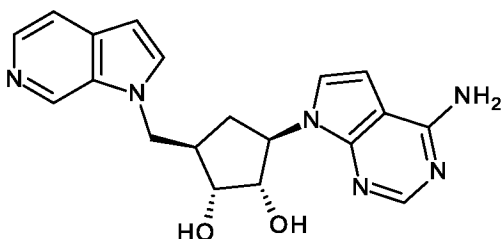
умова: A: вода (10 mM NH_4HCO_3) B: ACN

на початку: A (92 %) та B (8 %), наприкінці: A (62 %) та B (38 %);

час градієнтного елювання (хв.) 14; 100 % B час утримання (хв.) 2,5; швидкість потоку (мл/хв.) 25. Чисті фракції збирали та органічний розчинник випарювали під вакуумом. Водний шар ліофілізували до сухого стану з одержанням сполуки 31 (83 мг, вихід 27 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад B11

Одержання сполуки 75



сполука 75

Проміжну сполуку 146 (100 мг, 0,22 ммоль) і K_2CO_3 (270 мг) додавали в MeOH (4 мл) та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш випарювали під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної HPLC. Колонка: Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм.

Умова: A: вода (0,05 % гідроксид амонію, об./об.) B: MeCN, на початку: A (90 %) та B (10 %), наприкінці: A (60 %) та B (40 %). Час градієнтного елювання (хв.) 10; 100 % B час утримання (хв.) 2,5; швидкість потоку (мл/хв.) 25.

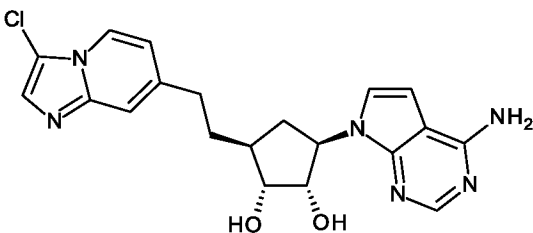
Очищені фракції збирали та розчинник випарювали під вакуумом.

Водний шар ліофілізували до сухого стану з одержанням сполуки 75 (22,8 мг, вихід 28,6 %) у вигляді білої твердої речовини.

С. Перетворення кінцевих сполук

Приклад C1

Одержання сполуки 13

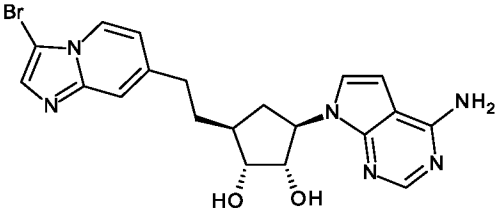
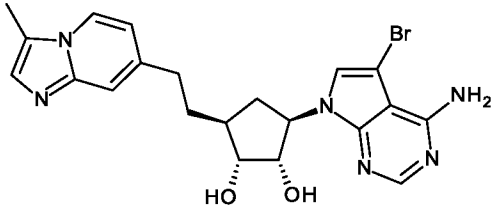


сполука 13

Сполуку 3 (50 мг, 0,13 ммоль) перемішували в DMF (2 мл). Додавали N-хлорсукцинімід (17,6 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли до 10 мл за допомогою DMF та застосовували як таку для RP-очищення (XBridge C18_3,5 мкм (100 x 4,6 мм), водн. NH_4CO_3 та MeOH) з одержанням сполуки 13 (27 мг, вихід 49,5 %).

Нижченаведені кінцеві сполуки одержували за допомогою протоколу реакції, аналогічного використаному для одержання проміжної сполуки 13 із застосуванням придатних вихідних матеріалів (таблиця 17).

Таблиця 17

Сполука	Структура	Вихідні матеріали
14		Сполука 3 та N-бромсукцинімід
15		Сполука 1 та N-бромсукцинімід

5

Аналітична частина
ЯМР

Для ряду сполук ¹H ЯМР-спектри реєстрували на Bruker Avance 400, який функціонував при 400 МГц, або на спектрометрі Varian 400MR, який функціонував при 400 МГц. Як розчинники застосовували метанол-d₄ або DMSO-d₆ (дейтерований DMSO, диметилсульфоксид-d₆). Хімічні зсуви (δ) наведені в частинах на мільйон (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS), який використовували як внутрішній стандарт.

10

	¹ H ЯМР (δ ppm)
Сполука 24	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 3,95 (br s, 1 H), 4,14 - 4,36 (m, 3 H), 4,77 - 5,01 (m, 3 H), 6,61 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,92 (dd, J=7,5, 2,2 Гц, 1 H), 7,13 (br s, 3 H), 7,33 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,56 (d, J=7,5 Гц, 1 H)
Сполука 3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,39 - 1,56 (m, 1 H), 1,67 (m, J=13,2 Гц, 1 H), 1,78 - 2,00 (m, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H), 2,58 - 2,74 (m, 2 H), 3,66 - 3,78 (m, 1 H), 4,12 - 4,24 (m, 1 H), 4,62 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 4,70 - 4,83 (m, 2 H), 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,78 (dd, J=7,1, 1,8 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 7,23 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,43 (d, J=7,1 Гц, 1 H)
Сполука 33	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 - 1,75 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,28 - 2,45 (m, 2 H), 3,94 (br q, J=4,0 Гц, 1 H), 4,08 (dd, J=9,2, 6,2 Гц, 1 H), 4,15 (dd, J=9,5, 6,2 Гц, 1 H), 4,23 - 4,35 (m, 1 H), 4,82 (br d, J=4,2 Гц, 1 H), 4,86 - 4,98 (m, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 6,84 (br d, J=1,8 Гц, 1 H), 6,90 (br s, 2 H), 7,29 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,28 (d, J=7,5 Гц, 1 H)
Сполука 23	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 - 1,58 (m, 1 H), 1,71 (br s, 1 H), 1,78 - 2,01 (m, 2 H), 2,24 (m, J=12,3, 7,9, 7,9 Гц, 1 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H), 3,67 - 3,83 (m, 1 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 4,66 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 4,72 - 4,89 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,92 (br s, 2 H), 7,00 (br dd, J=7,1, 1,3 Гц, 1 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,51 (d, J=7,1 Гц, 1 H)
Сполука 26	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68 (ddd, J=12,5, 10,2, 8,1 Гц, 1 H), 2,28 - 2,46 (m, 2 H), 2,42 (d, J=0,7 Гц, 3 H), 3,95 (br s, 1 H), 4,14 (dd, J=9,7, 6,2 Гц, 1 H), 4,21 (dd, J=9,7, 6,2 Гц, 1 H), 4,26 - 4,35 (m, 1 H), 4,82 (br s, 1 H), 4,85 - 4,99 (m, 2 H), 6,57 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,78 (dd, J=7,5, 2,4 Гц, 1 H), 6,92 (br s, 2 H), 7,01 (d, J=2,2 Гц, 1 H),

	¹ H ЯМР (δ ppm)
	7,28 (s, 1 H), 7,30 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,21 (d, J=7,5 Гц, 1 H)
Сполука 1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 - 1,58 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,24 (dt, J=12,6, 7,9 Гц, 1 H), 2,43 (d, J=0,7 Гц, 3 H), 2,57 - 2,79 (m, 2 H), 3,75 (q, J=5,1 Гц, 1 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 4,62 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,71 - 4,90 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,84 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,27 (d, J=0,7 Гц, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,16 (d, J=7,0 Гц, 1 H)
Сполука 11	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 2 H), 3,75 (br t, J=5,1 Гц, 1 H), 4,20 (br t, J=6,7 Гц, 1 H), 4,61 (br s, 1 H), 4,69 - 4,85 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,77 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,21 (br s, 1 H), 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,06 (d, J=7,0 Гц, 1 H)
Сполука 8	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ ppm 0,64 - 0,74 (m, 2 H), 1,03 - 1,12 (m, 2 H), 1,60 - 1,74 (m, 1 H), 1,77 - 1,89 (m, 1 H), 1,89 - 2,00 (m, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,37 - 2,49 (m, 1 H), 2,76 - 2,91 (m, 2 H), 3,92 (dd, J=6,2, 4,9 Гц, 1 H), 4,34 (dd, J=7,5, 6,2 Гц, 1 H), 6,61 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,96 (dd, J=7,1, 1,8 Гц, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,37 (d, J=7,1 Гц, 1 H)
Сполука 2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,68 (br d, J=4,8 Гц, 1 H), 1,85 - 2,00 (m, 2 H), 2,23 - 2,35 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,79 (m, J=7,4, 7,4 Гц, 2 H), 3,77 (m, J=5,3 Гц, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 4,66 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,75 - 4,87 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H)
Сполука 21	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 2,45 (d, J=0,7 Гц, 1 H), 2,84 (m, J=6,5, 6,5 Гц, 2 H), 3,77 (br s, 1 H), 4,21 (br s, 1 H), 4,66 (br s, 1 H), 4,73 - 4,85 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 6,96 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,21 (d, J=7,0 Гц, 1 H)
Сполука 12	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 - 1,58 (m, 1 H), 1,71 (m, J=8,1 Гц, 1 H), 1,82 - 2,01 (m, 2 H), 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,69 - 2,81 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,65 (br s, 1 H), 4,71 - 4,86 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,25 (d, J=3,7 Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,48 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,45 (d, J=5,7 Гц, 1 H)
Сполука 14	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 - 1,60 (m, 1 H), 1,63 - 1,79 (m, 1 H), 1,80 - 2,03 (m, 2 H), 2,25 (dt, J=12,6, 7,9 Гц, 1 H), 2,60 - 2,83 (m, 2 H), 3,76 (q, J=5,1 Гц, 1 H), 4,14 - 4,28 (m, 1 H), 4,62 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,72 - 4,87 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,02 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,26 (d, J=7,0 Гц, 1 H)
Сполука 13	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 - 1,60 (m, 1 H), 1,63 - 1,80 (m, 1 H), 1,85 (br s, 1 H), 1,93 (br dd, J=14,5, 6,4 Гц, 1 H), 2,25 (dt, J=12,6, 7,9 Гц, 1 H), 2,62 - 2,85 (m, 2 H), 3,76 (q, J=5,1 Гц, 1 H),

	¹ H ЯМР (δ ppm)
	4,13 - 4,29 (m, 1 H), 4,62 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,70 - 4,90 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,03 (dd, J=7,0, 1,3 Гц, 1 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,27 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 8,27 (s, 1 H)
Сполука 15	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,78 (m, 1 H), 1,78 - 2,02 (m, 2 H), 2,17 - 2,28 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,58 - 2,77 (m, 2 H), 3,73 (m, J=5,1 Гц, 1 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 4,63 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 4,79 (d, J=6,3 Гц, 1 H), 4,81 - 4,92 (m, 1 H), 6,68 (br s, 2 H), 6,85 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,17 (d, J=7,0 Гц, 1 H)
Сполука 22	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 - 1,58 (m, 1 H), 1,61 - 1,76 (m, 1 H), 1,80 - 2,01 (m, 2 H), 2,23 (dt, J=12,6, 7,9 Гц, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,56 - 2,75 (m, 2 H), 3,75 (q, J=5,1 Гц, 1 H), 4,14 - 4,26 (m, 1 H), 4,61 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,71 - 4,86 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,72 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,33 (d, J=6,8 Гц, 1 H)
Сполука 31	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 - 1,58 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 1,79 - 1,99 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 2,25 (dt, J=12,4, 7,6 Гц, 1 H), 2,57 - 2,79 (m, 2 H), 3,75 (q, J=5,0 Гц, 1 H), 4,11 - 4,28 (m, 1 H), 4,61 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4,71 - 4,87 (m, 2 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,76 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 1 H), 6,89 (br s, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,25 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,41 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 10,58 (s, 1 H)
Сполука 61	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 - 1,46 (m, 4 H), 1,56 - 1,70 (m, 3 H), 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 2,17 (dt, J=12,5, 7,9 Гц, 1 H), 2,63 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 4,57 (br d, J=4,2 Гц, 1 H), 4,71 - 4,82 (m, 2 H), 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,77 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 7,22 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 7,31 (br s, 1 H), 7,47 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,42 (d, J=6,8 Гц, 1 H)
Сполука 72	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,62 (m, 1 H), 1,68 - 1,90 (m, 2 H), 2,20 (dt, J=12,7, 7,7 Гц, 1 H), 2,33 - 2,48 (m, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,71 (t, J=5,0 Гц, 1 H), 4,04 - 4,13 (m, 2 H), 4,19 (br t, J=6,8 Гц, 1 H), 4,51 - 4,67 (m, 1 H), 4,78 (m, J=8,0, 8,0 Гц, 2 H), 6,39 (br s, 1 H), 6,54 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,83 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 7,24 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H)
Сполука 56	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 - 1,65 (m, 7 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 2,16 (dt, J=12,5, 7,9 Гц, 1 H), 2,38 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 3,65 (br t, J=5,4 Гц, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 4,57 (br s, 1 H), 4,70 - 4,83 (m, 2 H), 5,59 (br s, 2 H), 6,38 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 6,54 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 7,16 - 7,27 (m, 2 H), 7,72 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H)
Сполука 65	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 - 1,47 (m, 4 H), 1,57 - 1,76 (m, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 2,17 (dt, J=12,6, 7,9 Гц, 1 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 3,68 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 4,17 (dd, J=7,7, 5,9 Гц, 1 H), 4,55 - 4,83 (m, 3 H), 6,29 (br s, 2 H), 6,53 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 6,73 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,88 (br s, 2 H), 7,01 - 7,08 (m, 1 H), 7,22 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 7,32 (dd, J=6,9, 1,2 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1 H), 7,83 (d,

	¹ H ЯМР (δ ppm)
	J=8,8 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H)
Сполука 53	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 - 1,46 (m, 2 H) 1,49 - 1,61 (m, 3 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 2,17 (dt, J=12,5, 7,8 Гц, 1 H) 2,40 (br t, J=6,9 Гц, 2 H) 3,65 (br t, J=5,1 Гц, 1 H) 4,14 (br t, J=6,8 Гц, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,68 - 4,85 (m, 2 H) 5,60 (br s, 2 H) 6,38 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 6,52 (d, J=3,5 Гц, 1 H) 6,87 (br s, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,73 (d, J=2,0 Гц, 1 H) 8,02 (s, 1 H)

LCMS (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія)

Вимірювання під час здійснення вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC) проводили за допомогою насоса для LC, детектора на діодній матриці (DAD) або УФ-детектора та колонки, як описано у відповідних способах. За необхідності використовували додаткові детектори (див. наведену нижче таблицю способів).

Потік із колонки спрямовували до мас-спектрометра (MS), який був оснащений джерелом іонізації за атмосферного тиску. У компетенції фахівця в даній галузі є встановлення параметрів, які можна налаштовувати (наприклад, діапазону сканування, мінімального часу вимірювання тощо), для одержання іонів, що забезпечують визначення номінальної моноізотопної молекулярної маси (MW) сполуки. Збір даних здійснювали за допомогою відповідного програмного забезпечення.

Сполуки описували за їхніми значеннями експериментального часу утримування (R_t) та іонами. Якщо не вказано інше, то в таблиці даних вказаний молекулярний іон відповідає [M+H]⁺ (протонована молекула) та/або [M-H]⁻ (депротонована молекула). У випадку, якщо сполука не була безпосередньо здатна до іонізації, вказують тип аддукту (тобто [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻ тощо). Для молекул зі складними ізотопними розподілами (Br, Cl) описане значення є таким значенням, яке одержане для найменшої ізотопної маси. Усі результати одержували з експериментальними похибками, які зазвичай пов'язані із застосуванням способом.

Далі у даному документі "SQD" означає одиночний квадрупольний детектор, "MSD" означає мас-селективний детектор, "к.т." означає кімнатну температуру, "BEH" означає місточковий гібрид етилсилоксану/діоксиду кремнію, "DAD" означає детектор на діодній матриці, "HSS" означає діоксид кремнію підвищеної міцності, "Q-ToF" означає квадрупольні часопротіні мас-спектрометри, "CLND" означає хемілюмінесцентний азотний детектор, "ELSD" означає випарувальний детектор світлорозсіювання.

Таблиця. Коди способів LCMS (швидкість потоку виражена в мл/хв; температура колонки (T) в °C; час аналізу в хвилині).

Код способу	Прилад	Колонка	Рухома фаза	Градiєнт	Швидкість потоку ----- T колонки	Час аналізу
1	Waters: Acquity® UPLC®-DAD та SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ в 95 % H ₂ O+5 % CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Від 100 % A до 5 % A за 2,10 хв, до 0 % A за 0,90 хв, до 5 % A за 0,5 хв.	0,7 ----- 55	3,5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD та SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ в 95 % H ₂ O+5 % CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Від 95 % A до 5 % A за 1,3 хв, утримування протягом 0,7 хв.	0,8 ----- 55	2
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD та SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 mM CH ₃ COONH ₄ в 95 % H ₂ O+5 % CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Від 100 % A до 5 % A за 2,10 хв, до 0 % A за 0,90 хв, до 5 % A за 0,5 хв.	0,7 ----- 55	3,5

4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD та SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95 % H ₂ O+5 % CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Від 100 % А до 5 % А за 2,10 хв, до 0 % А за 0,90 хв, до 5 % А за 0,5 хв.	0,7 ----- 55	3,5
5	Agilent: 1200-DAD та MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5 мкм, 2 × 50 мм)	A: 0,1 % CF ₃ COOH у воді, B: 0,05 % CF ₃ COOH в CH ₃ CN	Від 100 % А протягом 1 хв, до 40 % А за 4 хв, до 15 % А за 2,5 хв, назад до 100 % А за 2 хв.	0,8 ----- 50	10
6	Agilent: 1100/1200- DAD і MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5 мкм, 2,1 × 50 мм)	A: 0,05 % NH ₄ OH у воді, B: CH ₃ CN	Від 100 % А протягом 1 хв, до 40 % А за 4 хв, утримування протягом 2,5 хв, назад до 100 % А за 2 хв.	0,8 ----- 40	10,5

Таблиця. № спол. означає номер сполуки; час утримання (R_t) в хв; н. в. означає не визначено.

5

№ спол.	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб LCMS
25	3,33	395	6
24	3,19	381	6
3	3,365	379	6
4	3,558	393	6
5	3,732	430	5
18	2,886	396	5
19	3,603	380	6
17	3,373	379	6
6	2,947	411	5
1	3,535	393	6
7	1,35	425	4
16	2,68	393	5
13	1,30	413	4
14	1,33	457	4
15	1,32	471	3
8	1,31	419	4
2	1,36	427	3
11	1,19	407	4
9	2,777	407	5
10	4,057	408	6
12	1,24	411	3
21	1,22	427	4
27	0,99	355	4
28	1,04	355	1
29	0,45	355	2
30	0,98	353	4
20	1,43	471	4
22	3,623	393	6

26	0,49	395	2
23	1,38	447	4
31	1,09	436	4
32	1,20	379	4
33	1,05	395	4
34	0,93	341	4
35	0,97	341	4
36	0,96	353	4
37	1,07	353	4
71	0,86	395	3
39	0,90	343	4
38	0,90	343	4
41	1,34	419	4
43	1,42	404	4
40	1,13	369	4
45	1,08	369	4
42	1,18	354	4
73	1,12	381	4
61	1,24	407	4
72	1,13	397	4
58	1,62	418	4
62	1,51	418	4
57	1,15	383	4
47	1,41	404	4
55	1,21	383	4
63	1,26	368	4
67	1,10	340	4
56	1,18	383	4
54	1,42	433	4
49	1,17	354	4
64	1,29	368	4
46	1,20	354	4
48	1,16	393	4
59	1,51	433	4
50	1,42	419	4
65	1,48	433	4
53	1,07	369	4
60	1,49	418	4
52	1,50	404	4
51	1,40	404	4
69	1,00	356	3
70	1,00	466	3
44	1,41	419	4
68	0,98	329	4
66	1,49	418	4
75	1,07	365	4
74	1,11	379	4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ. Аналіз in vitro (аналіз 1a та 1b)

- Реагенти. Фермент PRMT5-MEP50 придбавали у Charles River (Argenta). Ферментний комплекс одержували в клітинах комарів (Sf9), інфікованих одночасно двома бакуловірусами. Один вірус експресує повнорозмірний PRMT5 людини із Flag-міткою на N-кінці, другий вірус експресує повнорозмірний MEP50 із сайтом розщеплення His6-TEV на N-кінці. Білок афінно очищували із застосуванням частинок, покритих антитілом до Flag (M2), із наступним елююванням пептидом 3xFLAG, а потім His-Select, проводячи елюювання 0,5 М імідазолом. Елюйований білок потім піддавали діалізу проти трис-буферного сольового розчину (TBS) (pH 8,0), який містив 20 % гліцерину та 3 мМ дитіотреїтолу (DTT).

Повнорозмірний немічений рекомбінантний гістон H2A людини (залишки 1-130, номер доступу в Genbank NM_021052, MW=14,1 кДа), експресований в *E. coli*, придбавали у Reaction Biology Corporation, № за кат. HMT-11-146. Придбавали реагенти, які використовували для одержання реакційного буферу або для припинення реакції, зокрема Tris-основу (№ за кат. Sigma T-1503), NaCl (№ за кат. Sigma RGF-3270), MgCl₂ (№ за кат. Sigma M0250), DTT (№ за кат. Invitrogen 15508-013) та мурашину кислоту (Riedel de Haen, № за кат. 33015).

Аналіз на високопродуктивному мас-спектрометрі. PRMT5 каталізує послідовні метилювання кінцевих атомів азоту на гуанідинових групах залишків аргініну в білках, використовуючи субстратний кофактор S-аденозил-L-метіонін (AdoMet, SAM), при цьому утворюється монометил (MMA), симетричний диметиларгінін (sdMA) та S-аденозил-L-гомоцистеїн (AdoHcy, SAH). Ферментативну активність визначали після утворення продукту SAH, використовуючи високопродуктивну мас-спектрометрію (система Agilent Rapidfire 300 із триквадрупольним MS/MS Sciex 4000 серії QTrap®). Реакційний буфер являв собою 20 mM Tris-HCl, pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ та 1 mM DTT. Реакцію зупиняли із застосуванням 1 % мурашиної кислоти (кінцева концентрація).

Дослідження інгібування Дослідження IC₅₀ проводили із застосуванням серій з одинадцяти точок доз, одержаних для кожної сполуки шляхом послідовного розведення 1:2 у диметилсульфоксиді (DMSO), при цьому точка 12 являла собою DMSO як контроль. Сполуки спочатку наносили на планшети та потім додавали суміш розчинів 2 мкМ SAM та 0,6 мкМ H2A (гістон H2A). Додавали такий самий об'єм ферментного розчину для ініціації ферментативних реакцій. Кінцеві концентрації реакційної суміші становили 1 мкМ SAM, 0,3 мкМ H2A та 10 нМ ферменту (аналіз 1a) або 1,25 нМ ферменту (аналіз 1b). Реакційну суміш інкубували при 30°C протягом 60 хвилин (хв.), коли використовували 10 нМ ферменту, та протягом 120 хв., коли використовували 1,25 нМ ферменту. Потім реакцію гасили додаванням мурашиної кислоти до кінцевої концентрації 1 %. Інгібування утворення SAH у присутності сполук розраховували як відсоток контролю відносно неінгібованої реакційної суміші залежно від концентрації інгібітора. Дані апроксимували наступним чином:

$$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) * h)}),$$

де IC₅₀ являє собою концентрацію інгібітора (ті самі одиниці, що й X) при 50 % інгібуванні, а h являє собою кутовий коефіцієнт Хілла. Y являє собою відсоток інгібування, X являє собою log концентрації сполуки. Низ та Верх являють собою плато в тих самих одиницях, що й Y.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПРОЦЕДУРА. Аналіз PD (аналіз 2)

Реагенти

Клітини A549 (ATCC, № за кат. CCL-185) культивували у середовищі Ігла, модифікованому за Дульбекко (DMEM) (Sigma, № за кат. D5796), доповненому 10 % ембріональної телячої сироватки (FCS) (HyClone™, № за кат. SV30160.03), 100 mM пірувату натрію (Sigma, № за каталогом S8636), 200 mM L-глутаміну (Sigma, № за кат. G7513) та 50 мг/мл гентаміцину (Gibco, № за кат. 15750-037).

Придбавали реагенти, використовували для буферів: фосфатно-буферний сольовий розчин Дульбекко (DPBS) без Ca/Mg (Sigma, № за кат. D8537), фосфатно-буферний сольовий розчин (PBS) 10X (Roche, № за кат. 11 666 789 001), розчин формаліну 10 % (Sigma, HT50-1-128-4L), метанол 100 % (Sigma, № за кат. 32213-2.5L), Triton X-100 (Acros, № за кат. 215680010), альбумін бичачої сироватки (BSA) (Sigma, № за кат. A2153), антитіло кози до імуноглобуліну кролика, кон'юговане з Alexa Fluor 488 (Life Technologies, № за кат. A11034), темно-червоний барвник HCS CellMask (Life Technologies, № за кат. H32721), барвник Hoechst (Life Technologies, № за кат. 33258), антитіло до диметиларгініну, симетричне (SYM10) (Millipore, 07-412).

Процедура імуногістохімічного аналізу

Клітини висівали в планшет по 400 клітин/40 мкл/лунка в 384-лункових чорних мікропланшетах з прозорим дном (Perkin Elmer) та протягом ночі інкубували за 37 °C, 5 % CO₂. Дослідження IC₅₀ проводили із застосуванням серії з дев'яти точок доз у діапазоні від 10 мкМ до 1 пМ для кожної сполуки. Додавали 80 нл відповідного розведення сполук із застосуванням Labcyte POD 810 (Labcyte), досягаючи кінцевої концентрації DMSO 0,2 % у культурі клітин. Після періоду інкубування протягом 48 год. при 37 °C та 5 % CO₂ клітини фіксували в 10 % розчині формаліну протягом 15 хв. за кімнатної температури та 20 хв. в крижаному метанолі, після чого їх промивали в DPBS, 3х. Потім клітини блокували протягом 1 год. в блокувальному буфері (PBS+1 % BSA та 0,5 % Triton X-100) та інкубували протягом ночі при 4 °C з антитілом SYM10, розведеним 1/2000 в блокувальному буфері. Клітини промивали 3х буфером для відмивання (PBS+0,1 % Triton X-100) та інкубували з антитілом кози до імуноглобуліну кролика, кон'югованим з Alexa fluor 488, розведеним 1/200 в блокувальному буфері, протягом 1 год. за кімнатної температури. Потім їх промивали 3х промивним буфером та інкубували протягом 30

хв. за кімнатної температури з PBS, який містив барвник Hoechst у розведенні 1/5000 та темно-червоний барвник HCS CellMask у розведенні 1/5000. Після завершального промивання із застосуванням PBS планшети візуально аналізували за допомогою 10xW лінзи системи Opera® (Perkin Elmer Life Sciences), використовуючи наступні налаштування (значення в нм).

5

Лазер	Камера з фільтрами	Первинне дихроїчне дзеркало	Детектуюче дихроїчне дзеркало
488	540/75	405/488/561/635	510
405	450/50	405/488/561/635	510
635	690/50	405/488/561/635	510

Проведення аналізів

Інгібування симетричного диметилування аргініну у ядрі за присутності сполук (% ефекту) розраховували як "медіанна інтенсивність SYM10 у ядрі"/"медіанна інтенсивність SYM10 у цитоплазмі", нормалізовані за нижченаведеним рівнянням:

10

$$\text{normalized} = 100 - \frac{\text{raw} - \text{lowMedian}}{\text{highMedian} - \text{lowMedian}} * 100$$

У вищевказаних рівняннях використовували наступні назви змінних величин.

Нормалізований	Нормалізоване значення ознаки
Необроблений	Необроблене значення ознаки
Низьке медіанне	Медіанне значення для необроблених значень контрольних лунок із низькою концентрацією
Високе медіанне	Медіанне значення для необроблених значень контрольних лунок з високою концентрацією

15

У вищевказаних рівняннях для нормалізації використовували наступні контролі.

Контроль із низькою концентрацією: мінімальний рівень симетрично диметильованих аргінінів (клітини, оброблені еталонною сполукою за концентрації 10 мкМ).

Контроль із високою концентрацією: максимальний рівень симетрично диметильованих аргінінів (клітини, оброблені DMSO).

20

Значення IC₅₀ та pIC₅₀ (-logIC₅₀) розраховували із застосуванням відповідного програмного забезпечення.

Значення pIC₅₀ в таблиці нижче являють собою усереднені значення (№ спол. означає номер сполуки; н. в. означає не визначено).

№ спол.	pIC ₅₀ Аналіз 1a	pIC ₅₀ Аналіз 1b	pIC ₅₀ Аналіз 2
25	6,9	н. в.	5,7
24	7,5	н. в.	5,8
3	8,7	н. в.	7,7
4	7,9	н. в.	7,5
5	7,9	н. в.	5,4
18	7,4	н. в.	6,9
19	5,9	н. в.	5,3
17	7,4	н. в.	6,0
6	8,7	н. в.	7,8
1	9,1	н. в.	8,9
7	8,2	н. в.	7,6
13	8,7	8,9	7,7
14	8,9	8,8	7,9
15	н. в.	9,0	8,2
8	н. в.	8,6	7,6
2	н. в.	9,8	8,2
11	н. в.	>9,7	8,4
9	н. в.	8,4	7,2
10	н. в.	8,0	6,7
12	н. в.	9,5	8,7

25

21	Н. В.	8,4	7,8
27	Н. В.	8,3	8,2
28	Н. В.	6,8	6,2
29	Н. В.	6,4	5,7
30	Н. В.	7,2	6,3
20	Н. В.	Н. В.	Н. В.
22	Н. В.	Н. В.	Н. В.
16	Н. В.	Н. В.	Н. В.
26	Н. В.	Н. В.	Н. В.
23	Н. В.	7,4	Н. В.
31	Н. В.	7,2	Н. В.
32	Н. В.	Н. В.	Н. В.
33	Н. В.	8,3	Н. В.
34	Н. В.	Н. В.	Н. В.
35	Н. В.	Н. В.	Н. В.
36	Н. В.	5,7	Н. В.
37	Н. В.	6,1	Н. В.
71	Н. В.	7,0	Н. В.
39	Н. В.	5,7	Н. В.
38	Н. В.	6,1	Н. В.
41	Н. В.	6,4	Н. В.
44	Н. В.	5,8	Н. В.
43	Н. В.	6,6	Н. В.
40	Н. В.	7,1	Н. В.
45	Н. В.	6,3	Н. В.
42	Н. В.	6,5	Н. В.
73	Н. В.	7,6	Н. В.
61	Н. В.	8,1	Н. В.
72	Н. В.	7,9	Н. В.
58	Н. В.	<5,6	Н. В.
62	Н. В.	6,1	Н. В.
57	Н. В.	7,1	Н. В.
47	Н. В.	5,8	Н. В.
55	Н. В.	9,4	Н. В.
63	Н. В.	5,7	Н. В.
67	Н. В.	6,3	Н. В.
56	Н. В.	8,1	Н. В.
54	Н. В.	7,0	Н. В.
49	Н. В.	<5,6	Н. В.
64	Н. В.	7,0	Н. В.
46	Н. В.	<5,6	Н. В.
48	Н. В.	7,5	Н. В.
59	Н. В.	5,7	Н. В.
68	Н. В.	5,9	Н. В.
50	Н. В.	7,5	Н. В.
65	Н. В.	8,0	Н. В.
53	Н. В.	8,7	Н. В.
66	Н. В.	7,4	Н. В.
60	Н. В.	6,6	Н. В.
52	Н. В.	<5,6	Н. В.
51	Н. В.	6,5	Н. В.
75	Н. В.	6,6	Н. В.
69	Н. В.	5,7	Н. В.
70	Н. В.	6,3	Н. В.
74	Н. В.	Н. В.	Н. В.

Приклади композицій

Використовуваний у всіх даних прикладах "активний інгредієнт" (а. і.) стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей приєднання та сольватів; зокрема, будь-якої із наведених як приклад сполук.

Типовими прикладами рецептур для складу за даним винаходом є наведені нижче.

5 1. Таблетки

Активний інгредієнт	5-50 мг
Фосфат дикальцію	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магнію	5 мг
Картопляний крохмаль	до 200 мг

2. Суспензія

Водну суспензію для перорального введення одержували таким чином, щоб кожен мілілітр містив від 1 до 5 мг активного інгредієнта, 50 мг карбоксиметилцелюлози натрію, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту і води, доданої до об'єму 1 мл.

10 3. Форма для ін'єкцій

Композицію для парентерального введення одержували шляхом перемішування 1,5 % (вага/об'єм) активного інгредієнта в 0,9 % розчині NaCl або в 10 % за об'ємом розчині пропіленгліколю у воді.

4. Мазь

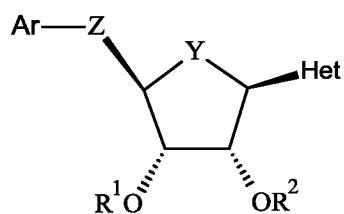
Активний інгредієнт	5-1000 мг
Стеариловий спирт	3 г
Ланолін	5 г
Білий вазелін	15 г
Вода	до 100 г

15 У даному прикладі активний інгредієнт можна замінити на таку саму кількість будь-якої зі сполук згідно з даним винаходом, зокрема на таку саму кількість будь-якої зі сполук, наведених як приклад.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Сполука формули (I):



, (I)

де

R¹ являє собою водень;

25 R² являє собою водень;

Y являє собою -CH₂-;

Z являє собою -CH₂-, -CHR⁵ⁱ-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}- або -CR^{5a}R^{5b}-CR^{5c}R^{5d}-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

кожен із R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} та R⁵ⁱ незалежно являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

30 X являє собою -O-;

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце або біциклічну кільцеву систему;

де моноциклічне ароматичне кільце вибрано з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

де біциклічна кільцева система являє собою:

35 (i) 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця; або

40

(ii) 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з двох конденсованих 6-членних кілець, де 1 або 2 атоми вуглецю кільця замінені атомом азоту; за умови, що, якщо

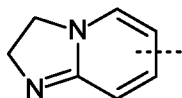
атом азоту замінює один із двох атомів вуглецю, спільних для двох конденсованих кілець, то карбонільна група присутня у вказаній біциклічній ароматичній кільцевій системі;

за умови, що, якщо Аг являє собою 10-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, Z може являти собою тільки $-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$ або $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$; або

- 5 (iii) конденсовану біциклічну, частково ароматичну кільцеву систему, яка приєднана до ароматичного кільця за допомогою лінкера Z, де конденсована біциклічна, частково ароматична кільцева система вибрана з (b-1) та (b-3):



, (b-1)



, (b-3)

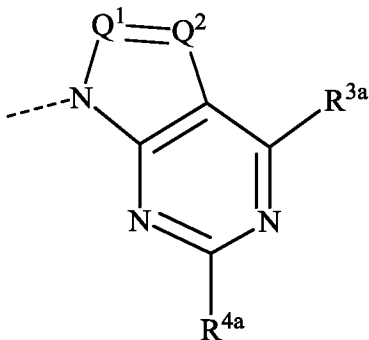
де кільце А являє собою піридиніл;

- 10 де кільце В являє собою 5-6-членний насичений гетероцикл, що містить один або два гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із О та N;

при цьому Аг необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$ та $\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$; та,

- 15 за можливості, Аг необов'язково заміщений за одним атомом N одним $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$;

Het являє собою біциклічну ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (a-1):



, (a-1)

R^{3a} являє собою галоген, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ або $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$;

R^{7a} являє собою водень;

- 20 R^{7b} являє собою водень або $\text{C}_{1-4}\text{алкіл}$;

R^{4a} являє собою водень;

Q^1 являє собою CR^{6a} ;

Q^2 являє собою CR^{6b} ;

R^{6a} та R^{6b} являють собою водень або галоген;

- 25 або її фармацевтично прийнятна сіль приєднання або сольват.

2. Сполука за п. 1, де

Z являє собою $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$ або $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} та R^{5h} являють собою водень;

Аг являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або

- 30 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен із яких незалежно вибраний із О, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця;

- 35 при цьому Аг необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$ та $\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$; та,

за можливості, Аг необов'язково заміщений за одним атомом N одним $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$;

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де

- 40 Аг являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу;

при цьому Аг необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$ та $\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$.

4. Сполука за п. 1 або п. 2, де

- 45 Аг являє собою 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка складається з 6-членного кільця, конденсованого з 5-членним кільцем, яка містить один, два або три гетероатоми, кожен

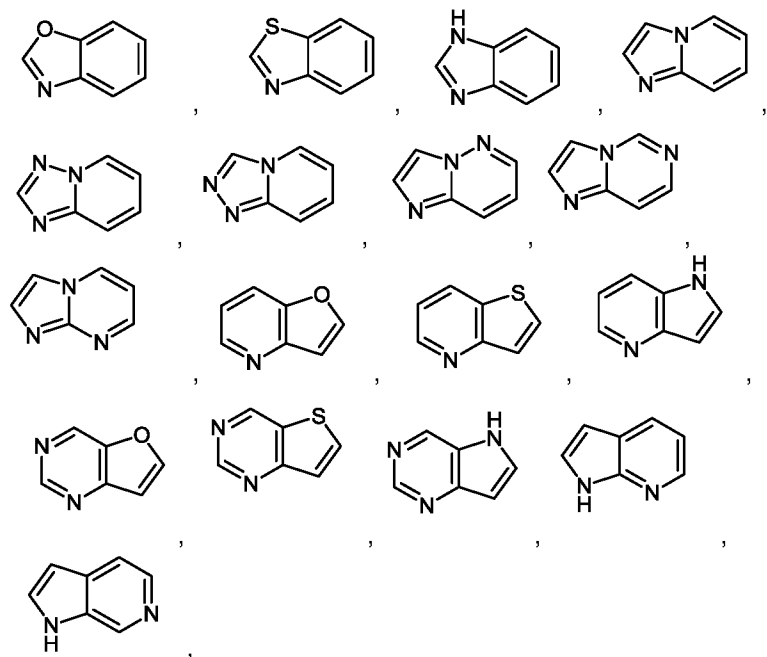
із яких незалежно вибраний із O, S та N,

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

- 5 при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -CF₃, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкілу; та, за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C₁₋₄алкілом.

5. Сполука за п. 4, де

- 10 Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з піридинілу та імідазолілу; або 9-членну біциклічну ароматичну кільцеву систему, вибрану з групи, яка складається з:



15

при цьому вказане 9-членне біциклічне ароматичне кільце приєднане до решти молекули за допомогою атома вуглецю кільця 5- або 6-членного кільця або атома азоту кільця 5-членного кільця;

20

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -CF₃, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкілу; та, за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C₁₋₄алкілом.

25

6. Сполука за п. 1, де

Ag являє собою моноциклічне ароматичне кільце, вибране з групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразолілу та імідазолілу;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -CF₃, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкілу; та, за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C₁₋₄алкілом.

30

7. Сполука за п. 1, де Ag являє собою біциклічну кільцеву систему;

при цьому Ag необов'язково заміщений за атомами вуглецю усього одним, двома, трьома або чотирма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, оксо, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкілу, -CF₃, C₃₋₆циклоалкілу та C₁₋₄алкілу; та, за можливості, Ag необов'язково заміщений за одним атомом N одним C₁₋₄алкілом.

35

8. Сполука за п. 1, де

R^{3a} являє собою -NR^{7a}R^{7b}; та R^{7a} та R^{7b} являють собою водень.

40

9. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-8.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 для застосування як лікарського препарату.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 для застосування в лікуванні або попередженні захворювання або стану, вибраного із захворювання крові, порушень обміну речовин, аутоімунних порушень, раку, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань,

нейродегенеративних захворювань, панкреатиту, поліорганної недостатності, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, недостатньої рухливості сперматозоїдів, відторгнення трансплантата, відторгнення тканини та ушкоджень легень.

12. Сполука за п. 11, де захворювання або стан являє собою рак.

5