



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128559** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**C07D 491/10** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61K 31/438** (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 01174	(72) Винахідник(и):	Джоунз Філіп (US),
(22) Дата подання заявки:	09.08.2019		Чакко Барбара (US),
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	15.08.2024		Керол Крістофер Л. (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/717,588, 62/773,921		Мандал Пійус (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.08.2018, 30.11.2018	(73) Володілець (володільці):	НАВІР ФАРМА, ІНК.,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		3160 Porter Drive, Suite 250, Palo Alto,
(41) Публікація відомостей про заявку:	18.08.2021, Бюл.№ 33	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	14.08.2024, Бюл.№ 33	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2016/203405 A1, 22.12.2016
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2019/045903, 09.08.2019		

(54) ПОХІДНІ 6-(4-АМІНО-3-МЕТИЛ-2-ОКСА-8-АЗАСПІРО[4.5]ДЕКАН-8-ІЛ)-3-(2,3-ДИХЛОРОФЕНІЛ)-2-МЕТИЛПІРИМІДИН-4(3Н)-ОНУ І СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ РТРN11 (SHR2) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполук, які можна застосовувати як інгібітори РТРN11 для лікування або запобігання раку й інших РТР-опосередковуваних захворювань. У даному винаході розкриті нові сполуки й сполуки на основі піразолопіразинів і їх застосування як фармацевтичних засобів для лікування захворювання.

UA 128559 C2

Перехресні посилання на родинні заявки

Для даного винаходу заявлено пріоритет за попередньою заявкою на [патент США № 62/717,588, поданою 10 серпня 2018 року, і за попередньою заявкою на патент США № 62/773,921, поданою 30 листопада 2018 року], зміст кожної з яких включено в даний текст за допомогою посилання у всій повноті.

Положення про права на винаходи, зроблені в ході спонсованого урядом дослідження й розробки

Незастосовне

Посилання на "список послідовностей", таблицю або комп'ютерну програму з перерахуванням додатків, поданих на компакт-диску

Незастосовне

Передумови створення винаходу

У даному документі розкриті нові сполуки й сполуки на основі піримідинонів, а також їх застосування як фармацевтичні засоби для лікування захворювання. Також розкриті способи інгібування активності PTPN11 (SHP2) у людини або тварини для лікування захворювань, таких як рак, включаючи лейкоз і меланому, і раки грудей, легенів і кишечника.

Фосфорилування тирозину регулює клітинні процеси в людини, від диференціації клітин до росту, апоптозу й т.п. Фосфорилування тирозину регулюється протеїн-тирозин-кіназами (PTK) і протеїн-тирозин-фосфатазами (PTP). Уважається, що порушення регуляції, якою управляє робота PTK і PTP, приводить до виникнення раку. Інгібітори PTK були розроблені як потенційні засоби терапії раку. Недавні дослідження розкрили роль PTP також і в клітинній регуляції. [AJ Barr et al. Cell 2009, 136, 352-363. JN Andersen et al Mol. Cell. Biol. 2001, 21, 7117-7136].

Протеїн тирозин фосфатаза нерецепторного типу 11 (PTPN11, також відома як Фосфатаза з доменом гомології Src2 (SHP2)) є протеїн тирозин фосфатаза нерецепторного типу, кодована геном PTPN11. Ця PTP містить два тандемних домена гомології Src2 (SH2), які працюють як фосфотирозин-єднальні домени, каталітичний домен і С-термінальний кінець. У базальному стані даний білок звичайно присутній у неактивній самоінгібованій конформації, у якій N-термінальний SH2 домен блокує активний сайт. При стимулюванні сигналом, переданим за допомогою цитокінів і фактора росту, що зв'язуються з фосфорильованими білками по SH2 домену, самоінгібування знімається, і це робить активний сайт доступним для дефосфорилування PTPN11 субстратів [MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23-30. KS Grossmann, Adv. Cancer Res. 2010, 106, 53-89. W.Q. Huang et. al. Curr. Cancer Drug Targets 2014, 14, 567-588. C. Gordon et. al. Cancer Metastasis Rev. 2008, 27, 179-192.].

Повідомлялося про зародкові й соматичні мутації в PTPN11 при декількох захворюваннях у людини, які приводили до мутацій із придбанням функції в каталітичній активності, включаючи синдром Нунан і синдром Леопард; а також до численних видів раку, таких як ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ), нейробластома, мієлодиспластичний синдром, гострий лімфобластний лейкоз із клітин-попередників В-лімфоцитів, меланома, гострий мієлобластний лейкоз і рак грудей, легенів і кишечника [MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23-30]. У недавніх дослідженнях було показано, що одиничні мутації PTPN11 здатні викликати синдром Нунан, ЮММЛ-подібні мієлопроліферативні захворювання й гострий лейкоз у мишей. Ці мутації порушують ауто-інгібування між N-SH2 доменами й каталітичним сайтом, роблячи можливим нерегульований доступ субстратів до каталітичного сайту ферменту [E. Darian et al, Proteins, 2011, 79, 1573-1588. Z-H Yu et al, JBC, 2013, 288, 10472, W Qiu et al BMC Struct. Biol. 2014, 14, 10].

PTPN11 широко експресується в більшості тканин і відіграє регулюючу роль у різних сигнальних подіях клітини, важливих для цілого ряду клітинних функцій, включаючи проліферацію, диференціацію, підтримку клітинного циклу, перетинання епітеліально-мезенхімального переходу, мітогенну активацію, метаболічний контроль, регулювання транскрипції й міграцію клітин, за участю ряду сигнальних шляхів, що включають Ras-MAPK, JAK-STAT або PI3K-AKT шляхи [Tajan, M. et. al. Eur. J. Medical Genetics, 2015, 58, 509-525. Prahallad, A. et. al. Cell Reports, 2015, 12, 1978-1985].

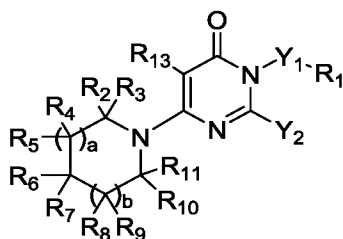
Крім того, усе більше доказів, що PTPN11/SHP2 задіяний у відхиленні від імунітету при пухлиноутворенні, і тому інгібітор SHP2 міг би стимулювати імунну відповідь у пацієнтів, які страждають на ракові захворювання [Cancer Res. 2015 Feb 1;75(3):508-18. T Yokosuka T, J Exp Med. 2012, 209(6), 1201. S Amarnath Sci Transl Med. 2011, 3, 111ra120. T Okazaki, PNAS 2001, 98:24, 13866-71].

Були виявлені нові сполуки й фармацевтичні композиції, деякі з яких продемонстрували інгібування PTPN11 (SHP2), а також способи синтезу й застосування цих сполук, включаючи способи лікування PTP-опосередковуваних захворювань у пацієнтів шляхом введення даних

сполук.

Короткий опис суті винаходу

У деяких варіантах здійснення даного винаходу, описані сполуки, представлені формулою (I):



(I),

або їх сіль або таутомер, де підрядкові індекси a і b, Y₁, Y₂, і R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ і R₁₃ мають зазначені в даному тексті значення.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході описана фармацевтична композиція, яка містить сполуку, що має формулу I, разом з фармацевтично прийнятним носієм.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході описані способи інгібування активності RPTN11 (SHP2) у людини або тварини для лікування захворювань, таких як рак, включаючи лейкоз і меланому, і рак грудей, легенів і кишечнику.

Короткий опис креслень

На Фіг. 1 показане дозозалежне інгібування росту пухлини 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-оном (Приклад 2b) в KYSE520 ксенотрансплантатної моделі.

На Фіг. 2 показане дозозалежне інгібування росту пухлини 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-оном (Приклад 10b) в KYSE520 ксенотрансплантатної моделі.

Докладний опис винаходу

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Деякі розкриті в даному винаході сполуки, що мають формулу I, можуть мати корисну RPTN 11-інгібуючу активність і можуть застосовуватися в лікуванні або профілактиці захворювання або патологічного стану, у яких RPTN11 бере активну участь. Так, у широкому сенсі, у деяких варіантах здійснення описані також фармацевтичні композиції, які містять одну або більше сполук за даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм, а також способи одержання й застосування цих сполук і композицій. У деяких варіантах здійснення описані способи інгібування RPTN11. В інших варіантах здійснення описані способи лікування RPTN11-опосередкованого порушення в пацієнта, який потребує такого лікування, що включають введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективною кількістю сполуки або композиції за даним винаходом. У даному винаході описане також застосування деяких сполук за даним винаходом у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або патологічного стану, який полегшується при інгібуванні RPTN11. Зокрема, RPTN11-опосередковане захворювання є рак.

ВИЗНАЧЕННЯ

При використанні в даному тексті перераховані нижче терміни мають вказані значення.

Коли описується діапазон значень і застосовується зворот "від n₁ ... до n₂" або "між n₁ ... і n₂", де n₁ і n₂ є числами, то, якщо не зазначене інше, цей діапазон включає самі зазначені числа й увесь діапазон між ними. Цей діапазон може бути дискретним або безперервним і включає граничні значення. Наприклад, діапазон "від 2 до 6 атомів вуглецю" включає два, три, чотири, п'ять і шість атомів вуглецю, оскільки кількість атомів вуглецю може виражатися тільки цілими числами. Для порівняння, наприклад, діапазон "від 1 до 3 мкМ (мікромолярність)" включає 1 мкМ, 3 мкМ і всі значення між цими двома числами з будь-якою кількістю значущих цифр (наприклад, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ і т.д.).

Термін "приблизно" або "близько" при використанні в даному тексті уточнює чисельне значення, яке він випереджає, позначаючи таке значення як змінну величину в межах деякої погрішності. Коли не зазначене точне значення відносно погрішності, наприклад стандартне відхилення від середнього значення в таблиці або на діаграмі, термін "приблизно" або "близько" слід розуміти як діапазон, що позначає, який охоплює зазначене значення й діапазон, який охоплюється при округленні нагору або вниз до зазначеного значення, з урахуванням наведеної кількості значущих цифр.

Термін “ацил” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає карбоніл, приєднаний до алкенілу, алкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклу або будь-якого іншого фрагмента, у якому атомом, приєднаним до карбонілу, є вуглець. “Ацетильна” група означає $-C(O)CH_3$ групу. “Алкілкарбонільна” або “алканоїльна” група означає алкільну групу, приєднану до батьківської молекули через карбонільну групу. Приклади таких груп включають метилкарбоніл і етилкарбоніл. Приклади ацильних груп включають форміл, алканоїл і ароїл.

Термін “алкеніл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що містить один або більше подвійних зв'язків і утримує від 2 до 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкеніл містить від 2 до 6 атомів вуглецю. Термін “алкенілен” означає систему подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, приєднаних у двох або більше положеннях, як, наприклад, в етенілені $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Приклади придатних алкенільних радикалів включають етеніл, пропеніл, 2-метилпропеніл, 1,4-бутадиєніл і т.п. Якщо не зазначене інше, термін “алкеніл” може включати “алкеніленові” групи.

Термін “алкініл” означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, який містить щонайменше 2 атома вуглецю й щонайменше один потрійний зв'язок, і має зазначене число атомів вуглецю (тобто C_{2-6} означає від двох до шести атомів вуглецю). Алкініл може містити будь-яке число атомів вуглецю, наприклад, C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} і C_6 . Приклади алкінільних груп включають (але не обмежуються тільки ними) ацетиленіл, пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, бутадиїніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, ізопентиніл, 1,3-пентадиїніл, 1,4-пентадиїніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 1,3-гексадиїніл, 1,4-гексадиїніл, 1,5-гексадиїніл, 2,4-гексадиїніл або 1,3,5-гексатриїніл.

Термін “алкокси” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає алкільний простоефірний радикал, де термін алкіл має наведене нижче значення. Приклади придатних алкільних простоефірних радикалів включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси й т.п.

Термін “алкіл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає лінійний або розгалужений алкільний радикал, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкіл містить від 1 до 10 атомів вуглецю. В інших варіантах здійснення алкіл містить від 1 до 8 атомів вуглецю. Алкільні групи необов'язково можуть бути заміщеними. Приклади алкільних радикалів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізо-аміл, гексил, октил, ноніл і т.п. Термін “алкілен” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає насичену аліфатичну групу, що є похідним лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводню, приєднану за двома або більше положеннями, таку як метилен $(-CH_2-)$. Якщо не зазначене інше, термін “алкіл” може включати “алкіленові” групи.

Термін “алкіламіно” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає алкільну групу, приєднану до батьківської молекули через аміногрупу. Придатні алкіламіно-групи можуть бути моно- або диалкільованими, формуючи такі групи, як, наприклад, N-метиламіно-групи, N-етиламіно-групи, N,N-диметиламіно-групи, N,N-етилметиламіно-групи й т.п.

Термін “алкілтіо” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає алкільний тіоефірний (R-S-) радикал, де термін алкіл має зазначене вище значення й де атом сірки може бути однократно або дворазово окиснений. Приклади придатних алкільних тіоефірних радикалів включають метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, ізопропілтіо, н-бутилтіо, ізо-бутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо, метансульфоніл, етансульфініл і т.п.

Терміни “амідо-група” і “карбамоїл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означають аміногрупу, описану нижче, приєднану до батьківської молекули через карбонільну групу, або навпаки. Термін “амідо” група при використанні в даному тексті включає “С-амідо” і “N-амідо” групи. Термін “С-амідо” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає $-C(O)N(RR')$ групу, у якій R і R' мають зазначені в даному тексті значення або відповідають значенням для спеціально пронумерованих “R” груп. У деяких варіантах здійснення “амідо” група включає $-C(O)NH_2$, C_{1-4} алкіламідо-групи й ди(C_{1-4} алкіл)амідо-групи. Термін “ C_{1-4} алкіламідо” при використанні в даному тексті означає $-C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$, де C_{1-4} алкіл має зазначене в даному тексті значення. Термін “N-амідо” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає $RC(O)N(R')$ - групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення або відповідають значенням для спеціально пронумерованих “R” груп. Термін “ациламіно” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, охоплює ацильну групу, приєднану до батьківської частини молекули через аміногрупу. Прикладом “ациламіно” групи є ацетиламіно-група $(CH_3C(O)NH-)$.

Термін “аміно-група” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає - RRR' , де R і R' незалежно обрані з атома водню, алкілу, ацилу, гетероалкілу, арилу,

циклоалкілу, гетероарилу й гетероциклоалкілу, будь-який з яких може бути необов'язково заміщеним. Додатково, R і R' можуть поєднуватися з формуванням гетероциклоалкілу, будь-який з яких може бути необов'язково заміщеним.

5 Термін "арил" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає карбоциклічну ароматичну систему, що містить одне, два або три кільця, де така поліциклічна кільцева система є конденсованою. Термін "арил" охоплює такі ароматичні групи, як феніл, нафтил, антраценіл і фенантрин.

Термін "арилалкеніл" або "аралкеніл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає арильну групу, приєднану до батьківської молекули через алкенільну групу.

10 Термін "арилалкокси-група" або "аралкокси-група" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає арильну групу, приєднану до батьківської молекули через алкокси-групу.

Термін "арилалкіл" або "аралкіл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає арильну групу, приєднану до батьківської молекули через алкільну групу.

15 Термін "арилокси-група" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає арильну групу, приєднану до батьківської молекули через окси-групу.

Термін "карбамат" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає ефір карбамінової кислоти (-NHCOO-), який може бути приєднаний до батьківської молекули як по азотному, так і по вуглецевому кінцю і який є необов'язково заміщеним.

20 Термін "О-карбаміл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає -OC(O)NRR' групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення.

Термін "N-карбаміл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає ROC(O)NR'- групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення.

25 Термін "карбоніл" при використанні в даному тексті окремо означає форміл [-C(O)H], а в комбінації є -C(O)- група.

Термін "карбоксил" або "карбокси" при використанні в даному тексті означає -C(O)OH або відповідний "карбоксилатний" аніон, такий як у солях карбонових кислот. Термін "О-карбокси" група означає RC(O)O- групу, де R має зазначене в даному тексті значення. "С-карбокси" група означає -C(O)OR групи, у яких R має зазначене в даному тексті значення.

30 Термін "ціано-група" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає -CN.

Термін "циклоалкіл" або, альтернативно, "карбоцикл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає насичену або частково насичену моноциклічну, біциклічну або трициклічну алкільну групу, де кожний циклічний фрагмент містить від 3 до 12 вуглецевих членів циклу, і який необов'язково може представляти собою бензо-конденсовану систему, необов'язково заміщену, як визначено нижче. Термін "циклоалкеніл" означає циклоалкільну групу, що містить один або два подвійні зв'язки. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл (або циклоалкеніл) містить від 5 до 7 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, тетрагідронафтил, інданіл, октагідронафтил, 2,3-дигідро-1H-інденіл, адамантил і т.п. Терміни "біциклічна" і "трициклічна" при використанні в даному тексті включають як конденсовані кільцеві системи, такі як декагідронафталін, октагідронафталін, так і поліциклічні (багатоцентрові) насичені або частково ненасичені системи. Останній тип ізомерів можна проілюструвати, наприклад, такими прикладами: біцикло[1,1,1]пентан, камфора, адамантан і біцикло[3,2,1]октан.

45 Термін "складний ефір" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає карбокси-групу, що служить містком між двома фрагментами, приєднаними через атоми вуглецю.

Термін "простий ефір" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає окси-групу, що служить містком між двома фрагментами, приєднаними через атоми вуглецю.

50 Термін "галоген" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "галогеналкокси-група" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає галогеналкільну групу, приєднану до батьківської молекули через атом кисню.

55 Термін "галогеналкіл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає алкільний радикал, що має зазначене вище значення, у якому один або більше атомів водню замінені на галоген. Зокрема, даний термін включає моногалогеналкільні, дигалогеналкільні й полігалогеналкільні радикали. Моногалогеналкільні радикали, наприклад, можуть містити в радикалові атом йоду, броду, хлору або фтору. Дигалоген- і полігалогеналкільні радикали можуть містити два або більше однакових або різних атомів галогенів. Приклади галогеналкільних радикалів включають фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил,

дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил і дихлорпропіл. "Галогеналкілен" означає галогеналкілену групу, приєднану за двома або більше положеннями. Приклади включають фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF₂-), хлорметилен (-CHCl-) і т.п.

Термін "гетероалкіл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає стійкий лінійний або розгалужений ланцюжок, або їх комбінації, які повністю насичені або містять 1-3 ненасичених фрагмента, який складається із зазначеного числа атомів вуглецю й 1-3 гетероатомів, обраних з N, O і S, де атоми N і S можуть бути необов'язково окиснені, і N гетероатом необов'язково може бути кватернізованим. Гетероатом(и) можуть розташовуватися в будь-якому внутрішньому положенні гетероалкільної групи. До двох гетероатомів можуть розташовуватися послідовно, наприклад, як в -CH₂-NH-OCH₃.

Термін "гетероарил" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає 3-15-членне ненасичене гетеромоноциклічне кільце або конденсовану моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, у якій щонайменше одне з конденсованих кілець є ароматичним, яке містить щонайменше один атом, обраний з N, O і S. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить від 1 до 4 гетероатомів у якості членів циклу. В інших варіантах здійснення гетероарил містить від 1 до 2 гетероатомів у якості членів циклу. У деяких варіантах здійснення гетероарил містить від 5 до 7 атомів. Даний термін також включає конденсовані поліциклічні групи, у яких гетероциклічні кільця сконденсовані з арильними кільцями, де гетероарильні кільця сконденсовані з іншими гетероарильними кільцями, де гетероарильні кільця сконденсовані з гетероциклоалкільними кільцями, або де гетероарильні кільця сконденсовані із циклоалкільними кільцями. Приклади гетероарильних груп включають піроліл, піролініл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазоліл, піраніл, фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, хіноксалініл, хіназолініл, індазоліл, бензотриазоліл, бензодіоксоліл, бензопіраніл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензофурил, бензотієніл, хромоніл, кумариніл, бензопіраніл, тетрагідрохінолініл, тетразоліпіридазиніл, тетрагідроізохінолініл, тієнопіридиніл, фулопіридиніл, піролопіридиніл і т.п. Приклади трициклічних гетероциклічних груп включають карбазоліл, бензіндоліл, фенантролініл, дибензофураніл, акридиніл, фенантридиніл, ксантеніл і т.п.

Терміни "гетероциклоалкіл" і, взаємозамінне, "гетероцикл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, кожний означають насичену, частково ненасичену або повністю ненасичену (але не ароматичну) моноциклічну, біциклічну або трициклічну гетероциклічну групу, що містить щонайменше один гетероатом у якості члена циклу, де кожний гетероатом може бути незалежно обраний з азоту, кисню й сірки. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від 1 до 4 гетероатомів у якості членів циклу. В інших варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від 1 до 2 гетероатомів у якості членів циклу. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від 3 до 8 членів циклу в кожному кільці. В інших варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від 3 до 7 членів циклу в кожному кільці. В інших варіантах здійснення гетероциклоалкіл містить від 5 до 6 членів циклу в кожному кільці. "Гетероциклоалкіл" і "гетероцикл" включають сульфи, сульфокси, N-окси, за третинним азотом, що перебуває в циклі, і карбоциклічні конденсовані й бензо-конденсовані кільцеві системи; додатково обидва терміни включають також системи, у яких гетероциклічне кільце конденсоване з арильною групою, визначення якої дане в даному тексті, або з додатковою гетероциклічною групою. Приклади гетероциклічних груп включають азіридиніл, азетидиніл, 1,3-бензодіоксоліл, дигідроізоіндоліл, дигідроізохінолініл, дигідроцинолініл, дигідробензодіоксиніл, дигідро[1,3]оксазол[4,5-b]піридиніл, бензотіазоліл, дигідроіндоліл, дигідропіридиніл, 1,3-диоксаніл, 1,4-диоксаніл, 1,3-диоксоланіл, ізоіндолініл, морфолініл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідропіридиніл, піперидиніл, тіоморфолініл і т.п. Гетероциклічні групи є необов'язково заміщеними якщо інше не зазначене особливо.

Термін "гідразиніл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає дві аміногрупи, з'єднані одинарним зв'язком, тобто -N-N-.

Термін "гідрокси-група" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає -OH.

Термін "гідроксиалкіл" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає гідрокси-групу, приєднану до батьківської молекули через алкілену групу.

Термін "іміногідрокси-група" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає =N(OH) і =N-O-.

Термін "нижча аміногрупа" при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає -NRR', де R і R' незалежно обрані з атома водню й нижчого алкілу, будь-який з яких

необов'язково може бути заміщений.

Термін “меркаптил” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає RS-групу, де R має зазначене в даному тексті значення.

5 Термін “нітро-група” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає – NO₂.

Терміни “окси-” або “окса-” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означають –O-.

Термін “оксо-” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає =O.

10 Термін “пергалогеналкокси-група” означає алкокси-групу, у якій усі атоми водню замінені на атоми галогенів.

Термін “пергалогеналкіл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає алкілну групу, у якій усі атоми водню замінені на атоми галогенів.

15 Термін “кільце” або, еквівалентно, “цикл” при використанні в даному тексті відносно хімічної структури або її фрагмента означає групу, у якій кожний атом є член загальної циклічної структури. Кільце може бути насиченим або ненасиченим, включаючи ароматичні, якщо не зазначене інше, і може містити від 3 до 9 членів у циклі. Якщо кільце є гетероцикл, воно може містити від 1 до 4 гетероатомів або гетероатомвмісних груп, обраних з B, N, O, S, C(O), S(O)_m. Якщо інше не зазначене особливо, кільце необов'язкове може бути заміщеним.

20 Терміни “сульфонат”, “сульфокислота” і “сульфонова” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означають –SO₃H групу і її аніон, коли сульфокислота використовується для формування солей.

Термін “сульфаніл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає –S-.

Термін “сульфиніл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає – S(O)-.

25 Термін “сульфоніл” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає – S(O)₂-.

Термін “N-сульфонамідо” означає RS(=O)₂NR'- групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення.

30 Термін “S-сульфонамідо” означає -S(=O)₂NRR' групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення.

Термін “таутомер” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає один із двох або більше ізомерів, які швидко перетворюються один в одного. Звичайно ця інтерконверсія протікає досить швидко, і неможливо виділити індивідуальний таутомер без іншого таутомера. Співвідношення кількостей таутомерів може залежати від складу розчинника, іонної сили й pH, а також від параметрів розчиненої речовини. Співвідношення кількостей таутомерів може бути різним у різних розчинах і в мікрооточенні біомолекулярного сайту зв'язування в даному розчині. Добре відомі приклади таутомерів включають кето-енольні, енамін-імінні й лактам-лактимні таутомери. Також добре відомі приклади таутомерів включають таутомери 2-гідроксипіридин/ 2(1H)-піридон і 2-амінопіридин/2(1H)-імінопіридон.

40 Терміни “тіа” і “тіо” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означають –S-групу або простий ефір, у якому атом кисню замінений на атом сірки. Окиснені похідні тіо-групи, а саме сульфиніл і сульфоніл, включені в поняття «тіа» і «тіо».

Термін “тіол” при використанні в даному тексті, окремо або в комбінації, означає -SH групу.

45 Термін “тіокарбоніл” при використанні в даному тексті, при використанні окремо позначає тіоформіл –C(S)H, а в комбінації означає –C(S)- групу.

Термін “N-тіокарбаміл” означає ROC(S)NR'- групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення.

Термін “O-тіокарбаміл” означає –OC(S)NRR' групу, де R і R' мають зазначені в даному тексті значення.

50 Термін “тіоціанато” означає –CNS групу.

Будь-які визначення, наведені в даному тексті, можуть використовуватися в комбінації з будь-якими іншими визначеннями для опису композитних структурних груп. Для зручності, останнім елементом у будь-якому такому визначенні є той, який приєднується до іншої частини молекули. Наприклад, композитна алкіламід-група є алкільна група, яка приєднана до іншої частини молекули через амід-групу, а термін алкоксиалкіл позначає алкокси-групу, яка приєднана до іншої частини молекули через алкілну групу.

Коли група зазначена як “нульова”, це означає, що дана група відсутня.

60 Термін “необов'язково заміщений” означає, що група, до якої він відноситься, може бути заміщеною або незаміщеною. Коли вона є заміщеною, замісники в «необов'язково заміщений» групі можуть включати (але не обмежуються тільки ними) один або більше замісників,

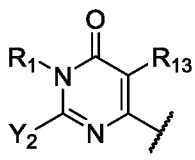
незалежно обраних з перерахованих далі груп або зі спеціально зазначеного набору груп, окремо або в комбінації: нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, нижчий алканоліл, нижчий гетероалкіл, нижчий галогеналкіл, нижчий галогеналкеніл, нижчий галогеналкініл, нижчий пергалогеналкіл, нижча пергалогеналкокси-група, феніл, арил, арилокси-група, нижча алкокси-група, нижча галогеналкокси-група, оксо-група, нижча ацилокси-група, карбоніл, карбоксил, нижчий алкілкарбоніл, нижчий карбоксиефір, нижча карбоксамідо-група, ціано-група, атом водню, галоген, гідрокси-група, аміно-група, нижча алкіламіно-група, ариламіно-група, амід-група, нітро, тіол, нижча алкілтіо, нижча галогеналкілтіо, нижча пергалогеналкілтіо, арилтіо-група, сульфонат, сульфонова кислота, тризаміщений силіл, N_3 , SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, піридиніл, тіофен, фураніл, нижчий карбамат і нижча сечовина. У випадках, коли це структурно можливо, два замісники можуть бути об'єднані з утворенням п'яти-, шести- або семичленного карбоциклічного або гетероциклічного кільця, що містить від 0 до 3 гетероатомів, наприклад, утворюючи метилендіокси-групу або етилендіокси-групу. Необов'язково заміщена група може бути незаміщеною (наприклад, -CH₂CH₃), повністю заміщеною (наприклад, -CF₂CF₃), монозаміщеною (наприклад, -CH₂CH₂F) або заміщеною на рівні між повністю заміщеною й монозаміщеною (наприклад, -CH₂CF₃). Коли замісники перераховані без точної вказівки заміщення, охоплюються й заміщені, і незаміщені форми. Коли замісник зазначений як «заміщений», охоплюється саме заміщена форма. Додатково, можуть бути зазначені за необхідності різні набори опціональних замісників до певного фрагмента; у цих випадках можуть бути перераховані опціональні замісники, часто відразу після звороту «необов'язково заміщений...».

Термін R або термін R', що згадуються самі по собі й без цифрового визначника, якщо не зазначене інше, означає фрагмент, обраний з атома водню, алкілу, циклоалкілу, гетероалкілу, арилу, гетероарилу й гетероциклоалкілу, будь-який з яких є необов'язково заміщеним. Такі R і R' групи слід розуміти як необов'язково заміщені. Незалежно від того, має R група номер чи ні, кожна R група, включаючи R, R' і R_n, де n=(1, 2, 3, ...n), кожний замісник і кожний термін слід розуміти як незалежний від будь-якого іншого в плані вибору з якоїсь групи. Якщо яка-небудь змінна, замісник або термін (наприклад, арил, гетероцикл, R і т.д.) зустрічаються у формулі або структурі більше одного разу, їх значення в кожному випадку не залежить від їхніх значень в інших випадках. Кваліфікованому фахівцеві буде також зрозуміло, що деякі групи можуть бути приєднані до батьківської молекули або можуть займати положення в ланцюжку елементів за будь-яким зі своїх кінців. Наприклад, несиметрична група, така як -C(O)N(R)-, може бути приєднана до іншої частини молекули як через атом вуглецю, так і через атом азоту.

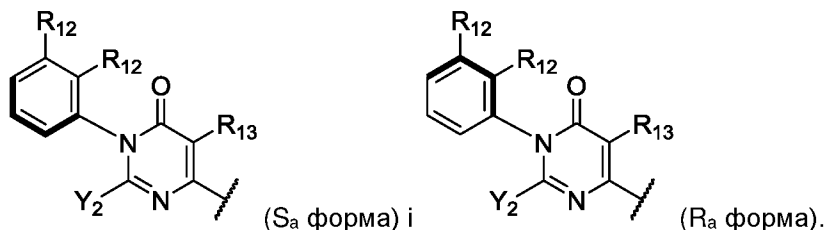
Термін «зв'язок» означає ковалентний зв'язок між двома атомами або двома фрагментами, коли атоми, з'єднані цим зв'язком, розглядаються як частина більшої структури. Зв'язок може бути одинарним, подвійним або потрійним, якщо не зазначене інше. Пунктирний зв'язок між двома атомами в малюнку молекули вказує, що в цьому положенні може бути присутнім або відсутнім додатковий зв'язок.

У сполуках, розкритих у даному винаході, присутні асиметричні центри. Ці центри позначені символами "R" або "S", залежно від конфігурації замісників навколо хірального атома вуглецю. Слід розуміти, що цей винахід включає всі стереохімічні ізомерні форми, включаючи діастереомерні, енантіомерні й епімерні форми, а також d-ізомери й l-ізомери, а також їх суміші. Індивідуальні стереоізомери сполук можна одержати синтетично з комерційно доступних вихідних реагентів, які містять хіральні центри, або шляхом одержання сумішей енантіомерних продуктів з наступним поділом, таким як перетворення в суміш діастереомерів і поділ або перекристалізація, хроматографічні методики, прямий поділ енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках, або будь-який інший придатний метод, відомий у даній області. Вихідні сполуки з певною відомою стереохімією або є комерційно доступними, або можуть бути отримані й розділені відомими в даній області методами. Додатково, сполуки, розкриті в даному винаході, можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів. Даний винахід включає всі цис-, транс-, син-, анти-, E- і Z-ізомери, а також їх суміші. Крім того, сполуки, розкриті в даному винаході, можуть існувати у вигляді таутомерів; усі таутомерні ізомери входять у даний винахід. Крім того, сполуки, розкриті в даному винаході, можуть існувати в несольватованих і в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т.п. У цілому, сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам.

Для сполук, розкритих у даному винаході, існують конформаційні ізомери. Коли R₁ є арил або гетероарил у формулі:



то арильна або гетероарильна група може розташовуватися в різних конформаціях відносно піримідинового фрагмента, як показано нижче:



Ці форми позначаються символами "S_a" або "R_a", залежно від конформації арильної або гетероарильної групи відносно піримідинового фрагмента. Приклади "S_a" і "R_a" форм можна знайти в Прикладах 1-20.

Термін "захворювання" при використанні в даному тексті є синонімом і застосовується взаємозамінно з термінами "порушення", "синдром" і "стан" (у значенні медичний стан), і всі вони позначають ненормальний стан організму людини або тварини, або однієї з його частин, який порушує його нормальну роботу, звичайно проявляється в розпізнаваних сигналах або симптомах, і викликає зниження тривалості життя людини або тварини, або зниження якості її життя.

Термін "комбінована терапія" означає введення двох або більше терапевтичних агентів для лікування терапевтичного стану або порушення, описаних у даному тексті. Таке введення охоплює спільне введення цих терапевтичних агентів практично одночасно, наприклад у вигляді єдиної капсули, що містить певне співвідношення активних компонентів, або у вигляді декількох окремих капсул для кожного інгредієнта. Крім того, таке введення охоплює також використання кожного терапевтичного агента послідовно. У кожному разі режим введення забезпечує сприятливі ефекти від комбінації лікарських засобів при лікуванні патологічних станів або порушень, описаних у даному тексті.

Термін "RTPN11 інгібітор" при використанні в даному тексті означає сполуку, що демонструє значення IC₅₀ відносно активності RTPN11 не більше ніж приблизно 100 мкМ, у більш частому випадку не більше ніж приблизно 50 мкМ, згідно з тестом на RTPN11, у цілому описаному в даному тексті. "IC₅₀"—це концентрація інгібітора, яка зменшує активність ферменту (наприклад, RTPN11) до половини від максимального рівня. Деякі сполуки за даним винаходом, як було виявлено, інгібують RTPN11. У деяких варіантах здійснення сполуки демонструють рівень IC₅₀ у відношенні RTPN11 не більше ніж приблизно 50 мкМ; в інших варіантах здійснення сполуки показують IC₅₀ у відношенні RTPN11 не більше ніж приблизно 10 мкМ; в інших варіантах здійснення сполуки показують IC₅₀ у відношенні RTPN11 не більш ніж приблизно 1 мкМ; в інших варіантах здійснення сполуки показують IC₅₀ у відношенні RTPN11 не більше ніж приблизно 200 нМ, згідно даним описаного у даному тексті аналізу RTPN11.

Вираз "терапевтично ефективна" означає кількість активних інгредієнтів, що застосовується для лікування захворювання або порушення або для досягнення бажаного клінічного ефекту.

Термін "терапевтично прийнятні" означає сполуки (або їх солі, проліки, таутомери, цвіттеріонні форми і т.д.), які підходять для використання в контакт з тканинами пацієнтів і при цьому не викликають небажаної токсичності, подразнення або алергійної відповіді, мають розумне співвідношення користь/ризик і ефективні для цільового використання.

При використанні в даному тексті термін "лікування" пацієнта включає профілактику. Лікування також може бути запобіжним, тобто воно може включати запобігання захворюванню. Запобігання захворюванню може включати повний захист від захворювання, наприклад, як у випадку запобігання інфекції патогеном, або може включати запобігання розвитку захворювання. Наприклад, запобігання захворюванню може не означати повне виключення будь-якого ефекту, пов'язаного із захворюванням на будь-якій його стадії, але замість цього воно може означати запобігання симптомів захворювання на клінічно значимому або детектованому рівні. Запобігання захворювань може також означати запобігання розвитку захворювання до його пізніх стадій.

Термін "пацієнт" у цілому є синонімом терміна "суб'єкт" і включає всіх ссавців, включаючи людину. Приклади пацієнтів включають людей, сільськогосподарських тварин, таких як корови, кози, вівці, свині й кролики, тварин-компаньйонів, таких як собаки, кішки, кролики й коні. Переважно пацієнтом є людина.

Термін "проліки" означає сполуку, яка стає більш активною *in vivo*. Деякі сполуки за даним винаходом також можуть існувати у вигляді проліків. Проліки сполук за даним винаходом є структурно модифіковані форми сполук, які легко перетерплюють хімічні зміни у фізіологічних умовах, утворюючи ці сполуки. Крім того, проліки можуть бути перетворені в цільові сполуки хімічними або біологічними методами *ex vivo*. Наприклад, проліки можуть повільно перетворюватися в цільову сполуку, коли вони поміщені в резервуар черезшкірного пластиру з придатним ензиматичним або хімічним реагентом. Проліки часто виявляються корисні, тому що в деяких ситуаціях їх легше вводити, ніж саму сполуку, тобто батьківський лікарський засіб. Наприклад, вони можуть бути біодоступні при пероральному введенні, у той час як батьківський лікарський засіб таких властивостей не має. Проліки можуть також мати більш високу розчинність у фармацевтичних композиціях, ніж батьківський лікарський засіб. У даній області відома широка різноманітність проліків, таких як проліки, засновані на гідролітичному або окисному активуванні. Необмежуваним прикладом проліків може бути сполука, яку вводять у вигляді складного ефіру («проліки»), і яка потім метаболічно гідролізується до карбонової кислоти, що є активним агентом. Інші приклади включають пептидильні похідні сполук.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді терапевтично прийнятних солей. Даний винахід включає перераховані вище сполуки у формі солей, включаючи кислотно-адитивні солі. Придатні солі включають солі, утворені як з неорганічними, так і з органічними кислотами. Такі кислотно-адитивні солі в типовому випадку є фармацевтично прийнятними. Однак солі з фармацевтично неприйнятними кислотами можуть використовуватися для одержання й очищення певних сполук. Також можуть бути отримані й бути фармацевтично прийнятними солі з основами.

Термін "терапевтично прийнятна сіль" при використанні в даному тексті означає солі або цвіттеріонні форми сполук за даним винаходом, які є водо- або масло-розчинними або диспергованими, а також терапевтично прийнятними. Дані солі можуть бути отримані в ході фінального виділення й очищення сполук, або окремо шляхом реакції відповідної сполуки у формі вільної основи з придатною кислотою. Репрезентативні кислотно-адитивні солі включають ацетат, адипат, альгінат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, форміат, фумарат, гентизат, глутарат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідрокисетансульфонат (ізетіонат), лактат, малеат, малонат, DI-манделат, мезитилсульфонат, метансульфонат, нафталінсульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфонат, пікрат, півалат, пропіонат, піроглутамат, сукцинат, сульфонат, тарtrat, L-тарtrat, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бікарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) і ундеканат. Також основні групи в складі сполук за даним винаходом можуть бути кватернізовані метил-, етил-, пропіл- і бутил-хлоридами, бромідами й йодидами; диметил-, диетил-, дибутил- диамілсульфатами; децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлоридами, бромідами й йодидами; і бензил- і фенетилбромідами. Приклади кислот, які можуть застосовуватися для формування терапевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, включають неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана й фосфорна кислота, і органічні кислоти, такі як щавлева, малеїнова, бурштинова й лимонна кислота. Солі можуть також утворюватися при координації сполук із іоном лужного або лужноземельного металу. Тому даний винахід охоплює також натрієві, калієві, кальцієві й магнієві солі сполук за даним винаходом, і т.п.

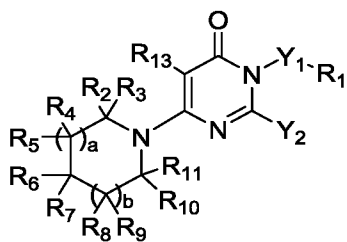
Солі з основами можна також одержувати під час фінального виділення й очищення сполук за даним винаходом шляхом реакції карбоксильної групи з придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат катіона металу або аміаку або органічного первинного, вторинного або третинного аміну. Катіони терапевтично прийнятних солей включають катіони літію, натрію, калію, кальцію, магнію й алюмінію, а також нетоксичні четвертинні амонієві катіони, такі як катіони амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, диетиламіну, етиламіну, трибутиламіну, піридину, N,N-диметиланіліну, N-метилпіперидину, N-метилморфоліну, діциклогексиламіну, прокаїну, дибензиламіну, N,N-дибензилфенетиламіну, 1-ефенаміну й N,N'-дибензилетилендіаміну. Інші репрезентативні органічні аміни, які можуть застосовуватися для формування солей з основами, включають етилендіамін, етаноламін, диетаноламін, піперидин і піперазин.

Сіль сполуки можна одержати шляхом реакції відповідної сполуки у формі вільної основи з відповідною кислотою.

Сполуки

В одному аспекті в даному винаході описана сполука, яка має формулу I:

5



(I),

або її сіль, складний ефір або проліки, де:

підрядковий індекс a рівний 0 або 1;

підрядковий індекс b рівний 0 або 1;

Y1 є прямий зв'язок або CR₁₇R₁₈;

Y2 обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, аміно-групи, C₁₋₄алкілC(O)O-, C₁₋₄алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

R1 обраний із групи, яка складається з C₆₋₁₀арилу, C₃₋₈циклоалкілу, C₃₋₈циклоалкенілу й 5-10-членної гетероарильної групи, яка містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; зазначений арил або гетероарил в R1 необов'язково заміщено 1-5 R₁₂ групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу, C₃₋₈ циклоалкілу, C₃₋₈циклоалкенілу, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄ і S(O)₂R₁₄;

R2, R3, R10 і R11 кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

R4, R5, R8 і R9 кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, аміно-групи, гідрокси-групи, C₃₋₈циклоалкілу, галогену й C₁₋₄ алкіламіно-групи;

R6 обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C₁₋₄аміноалкілу й C₁₋₄ алкіламіно-групи;

R7 обраний із групи, яка складається з атома водню, амідно-групи, ціано-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ гідроксиалкілу, C₃₋₈циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси-групи, C₁₋₄алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

або R6 і R7 разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне насичене або ненасичене кільце, що містить 0-3 гетероатомів або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S(O)_m;

підрядковий індекс m рівний 0, 1 або 2;

зазначене насичене або ненасичене кільце, утворене R6 і R7 є незаміщеним або заміщено 1-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

будь-які дві групи з R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, R10 і R11 можуть формувати 5-6-членне кільце, що містить 0-2 гетероатоми у якості вершин циклу, обраних з N, O і S;

будь-які дві групи з R2, R4, R6, R8 і R10 можуть формувати прямий зв'язок або 1- або 2-атомний вуглецевий місток;

R13 обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P, гетероарилу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P; де підрядковий індекс q є ціле число від 0 до 6; і де арил, гетероарил, гетероцикліл і циклоалкіл заміщено 0-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, -OH, -NH₂, -OR₂₁, галогену, ціано-

групи й оксо-групи;

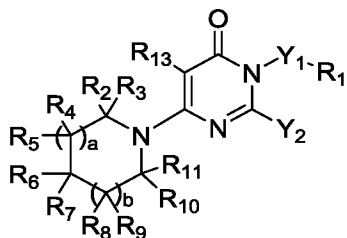
R_{14} , R_{15} і R_{16} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з амідо-групи, аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи і C_{1-4} аміноалкілу;

R_{17} і R_{18} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу й CF_3 ;

R_{19} і R_{20} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу й C_{3-6} циклоалкілу; і

кожний R_{21} незалежно обраний із групи, яка складається з атома водню, -ОН, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу й C_{3-6} циклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході описана сполука, яка має формулу I:



(I),

або її сіль, складний ефір або проліки, де:

підрядковий індекс a рівний 0 або 1;

підрядковий індекс b рівний 0 або 1;

Y_1 є прямий зв'язок або $CR_{17}R_{18}$;

Y_2 обраний із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, аміно-групи, C_{1-4} алкілC(O)O-, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу;

R_1 обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу й 5-10-членної гетероарильної групи, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; зазначений арил або гетероарил в R_1 необов'язково заміщено 1-5 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$ і $S(O)_2R_{14}$;

R_2 , R_3 , R_{10} і R_{11} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу й C_{3-8} циклоалкілу;

R_4 , R_5 , R_8 і R_9 кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, аміно-групи, гідрокси-групи, C_{3-8} циклоалкілу, галогену й C_{1-4} алкіламіно-групи;

R_6 обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C_{1-4} аміноалкілу й C_{1-4} алкіламіно-групи;

R_7 обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з амідо-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу;

або R_6 і R_7 разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне насичене або ненасичене кільце, що містить 0-3 гетероатомів або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S(O)_m;

підрядковий індекс m рівний 0, 1 або 2;

зазначене насичене кільце, утворене R_6 і R_7 , є незаміщеним або заміщене 1-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу;

будь-які дві групи з R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} і R_{11} можуть формувати 5-6-членне кільце, що містить 0-2 гетероатоми у якості вершин циклу, обраних з N, O і S;

будь-які дві групи з R_2 , R_4 , R_6 , R_8 і R_{10} можуть формувати прямий зв'язок або 1- або 2-атомний вуглецевий місток;

R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу, $-NH-NHR_{19}$, $-NHR_{19}$, $-OR_{19}$, $-NHC(O)R_{19}$, $-NHC(O)NHR_{19}$, $-NHS(O)_2NHR_{19}$, $-NHS(O)_2R_{19}$, $-C(O)OR_{19}$, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)NH(CH_2)_qOH$, $-C(O)NH(CH_2)_qR_{21}$, $-C(O)R_{21}$, $-NH_2$, $-OH$, $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$, C_{3-8} циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P, гетероарилу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P; де підрядковий індекс q є ціле число від 0 до 6; і де арил, гетероарил, гетероцикліл і циклоалкіл заміщено 0-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, $-OH$, $-NH_2$, $-OR_{21}$, галогену, ціано-групи й оксо-групи;

R_{14} , R_{15} і R_{16} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу;

R_{17} і R_{18} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу й CF_3 ;

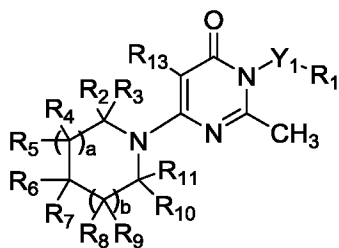
R_{19} і R_{20} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу й C_{3-6} циклоалкілу; і

кожний R_{21} незалежно обраний із групи, яка складається з атома водню, $-OH$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу й C_{3-6} циклоалкілу.

У деяких варіантах формули I Y_1 є прямий зв'язок. У деяких варіантах здійснення Y_1 є $CR_{17}R_{18}$. У деяких варіантах здійснення R_{17} і R_{18} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу й CF_3 . У деяких варіантах здійснення R_{17} і R_{18} кожний незалежно є атом водню або C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення Y_1 є $-CH_2$.

У деяких варіантах формули I Y_2 є C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення Y_2 є метил.

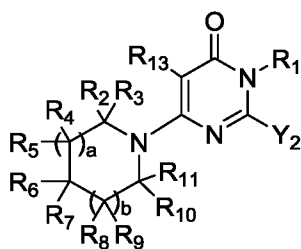
У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою Ia:



(Ia),

де підрядкові індекси a і b , Y_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{13} мають значення, зазначені в даному тексті.

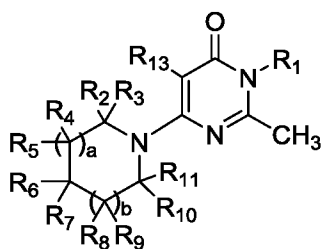
У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою Ib:



(Ib),

де підрядкові індекси a і b , Y_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{13} мають значення, зазначені в даному тексті.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою Ic:



(Ic),

де підрядкові індекси a і b , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{13} мають значення, зазначені в даному тексті.

У деяких варіантах кожної з формул I, Ia, Ib і Ic, підрядкові індекси a і b кожний рівні 1.

5 У деяких варіантах кожної з формул I, Ia, Ib і Ic, R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, 3- або 6-членного гетероциклілу, що містить 1-3 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O і S; де гетероцикліл і циклоалкіл заміщено 0-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, $-OH$, $-NH_2$, $-OR_{21}$, галогену, ціано-групи й оксо-
10 групи. У деяких варіантах здійснення R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу й C_{3-8} циклоалкілу. У деяких варіантах здійснення R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C_{1-6} алкілу й C_{1-6} галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення R_{13} обраний із групи, яка складається з $-CH_2OH$, CF_2OH і $-CHFON$. У деяких варіантах здійснення R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, Cl, Br, метилу й CF_3 . У деяких варіантах здійснення R_{13} є атом водню. У деяких варіантах здійснення R_{13} є Cl. У деяких варіантах здійснення R_{13} є Br. У деяких варіантах здійснення R_{13} є метил. У деяких варіантах здійснення R_{13} є CF_3 .

20 У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R_1 обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу й 5-9-членної гетероарильної групи, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; і необов'язково заміщений 1-5 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$ і $S(O)_2R_{14}$.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R_1 обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу й 5-9-членної гетероарильної групи, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; і необов'язково заміщений 1-5 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$ і $S(O)_2R_{14}$; і R_{14} , R_{15} і R_{16} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або
35 більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з амідно-групи, аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R_1 обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу й 5-9-членної гетероарильної групи, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; і необов'язково заміщений 1-5 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$ і $S(O)_2R_{14}$; і R_{14} , R_{15} і R_{16} кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або
50 більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R_1 є феніл або 5-6-членна гетероарильна група, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} .

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R_1 є феніл або 5-6-членна гетероарильна група, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка

гетероарильна група, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R₁₂ групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄алкіл)аміно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу й OR₁₄; і R₁₄ є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи й C₁₋₄алкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R₁ є феніл або 5-6-членна гетероарильна група, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R₁₂ групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄алкіл)аміно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й C₁₋₄аміноалкілу.

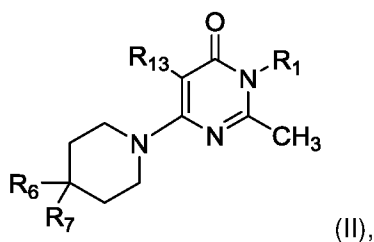
У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R₂, R₃, R₁₀ і R₁₁ незалежно є атом водню або C₁₋₄алкіл. У деяких варіантах здійснення R₂, R₃, R₁₀ і R₁₁ кожний є атом водню.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R₄, R₅, R₈ і R₉ незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, аміно-групи, гідрокси-групи, C₃₋₈циклоалкілу й C₁₋₄алкіламіно-групи. У деяких варіантах здійснення R₄, R₅, R₈ і R₉ незалежно є атом водню або C₁₋₄алкіл. У деяких варіантах здійснення R₄, R₅, R₈ і R₉ кожний є атом водню.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R₁ є феніл або 5-6-членна гетероарильна група, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R₁₂ групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄алкіл)аміно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й C₁₋₄аміноалкілу; і R₄, R₅, R₈ і R₉ незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, аміно-групи, гідрокси-групи, C₃₋₆ циклоалкілу й C₁₋₄алкіламіно-групи.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia, Ib і Ic R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, R₁₀ і R₁₁ кожний є атом водню.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою II:



де R₁, R₆, R₇ і R₁₃ мають значення, зазначені в даному тексті.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₆ обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C₁₋₄ аміноалкілу й C₁₋₄ алкіламіно-групи; і R₇ обраний із групи, яка складається з атома водню, амідно-групи, ціано-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₃₋₆циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси-групи. У деяких варіантах здійснення R₆ обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C₁₋₄аміноалкілу й C₁₋₄ алкіламіно-групи; і R₇ обраний із групи, яка складається з атома водню, амідно-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ гідроксиалкілу, C₃₋₆циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси-групи.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₆ обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C₁₋₄ аміноалкілу й метиламіно-групи. У деяких варіантах здійснення R₆ є аміно-група або C₁₋₄аміноалкіл. У деяких варіантах здійснення R₆ є аміно-група, амінометил або метиламіно-група. У деяких варіантах здійснення R₆ є аміно-група або амінометил. У деяких варіантах здійснення R₆ є аміно-група. У деяких варіантах здійснення R₆ є амінометил.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₇ обраний із групи, яка складається з гідрокси-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₃₋₆циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, обраними із

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

фенілу, піридилу, піримідинілу, піразолілу, піразинілу, піридазинілу й 1,2,4-триазинілу; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R_{12} , де кожний R_{12} має зазначене в даному тексті значення. У деяких варіантах здійснення R_1 обраний із групи, яка складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу й 1,2,4-триазинілу; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R_{12} , де кожний R_{12} має зазначене в даному тексті значення. У деяких варіантах здійснення R_1 є феніл або піридил; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R_{12} , де кожний R_{12} має зазначене в даному тексті значення.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу й 1,2,4-триазинілу; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами R_{12} , незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} .

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу й 1,2,4-триазинілу; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами R_{12} , незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} аміноалкілу.

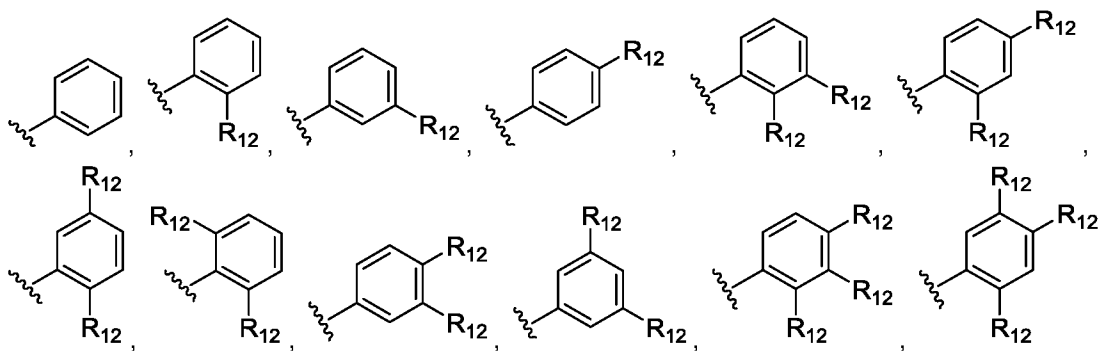
У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 є феніл або піридил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами R_{12} , незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} .

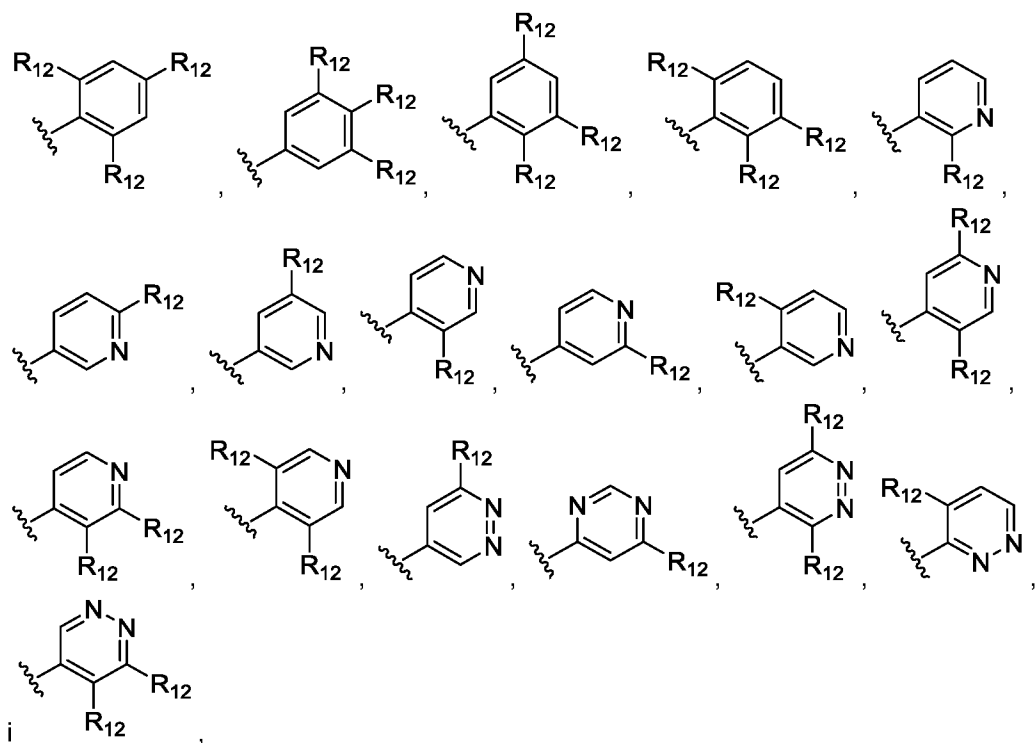
У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 є феніл або піридил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами R_{12} , незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} аміноалкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 є феніл і необов'язково заміщений 1-3 групами R_{12} , кожна з яких незалежно обрана із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} . У деяких варіантах здійснення R_1 є феніл і необов'язково заміщений 1-3 групами R_{12} , кожна з яких незалежно обрана із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} алкокси-групи. У деяких варіантах здійснення R_1 є феніл і необов'язково заміщений 1-3 групами R_{12} , кожна з яких незалежно обрана із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 є піридил і необов'язково заміщений 1-3 групами R_{12} , кожна з яких незалежно обрана із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} . У деяких варіантах здійснення R_1 є піридил і необов'язково заміщений 1-3 групами R_{12} , кожна з яких незалежно обрана із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} алкокси-групи. У деяких варіантах здійснення R_1 є піридил і необов'язково заміщений 1-3 групами R_{12} , кожна з яких незалежно обрана із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з:

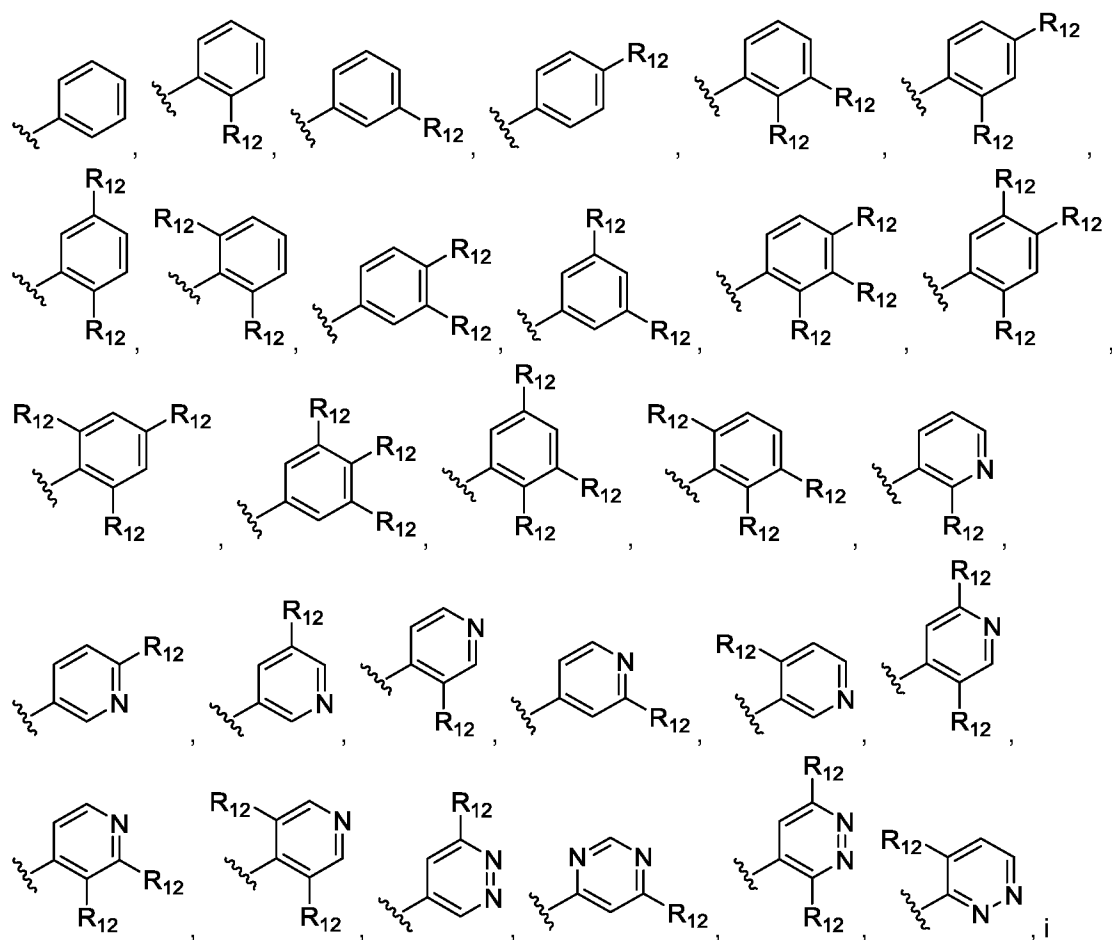




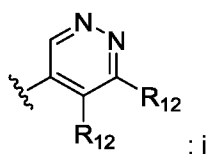
5

де кожний R₁₂ має зазначене в даному тексті значення.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ обраний із групи, яка складається з:

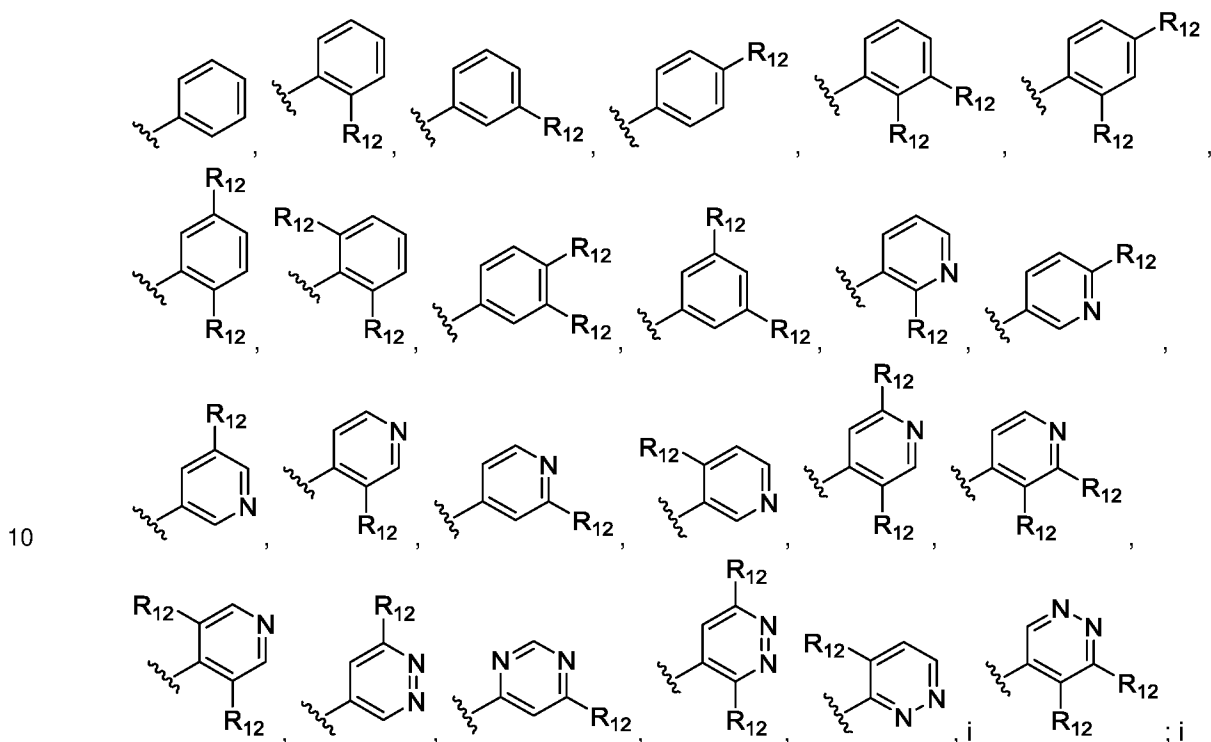


10



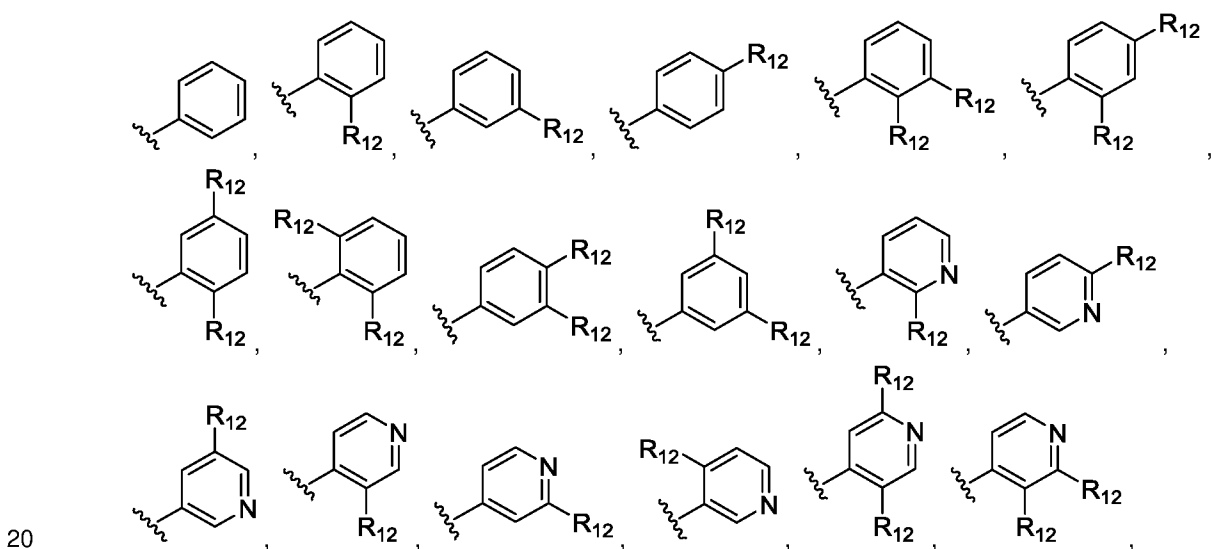
кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} , де R_{14} має зазначене в даному тексті значення.

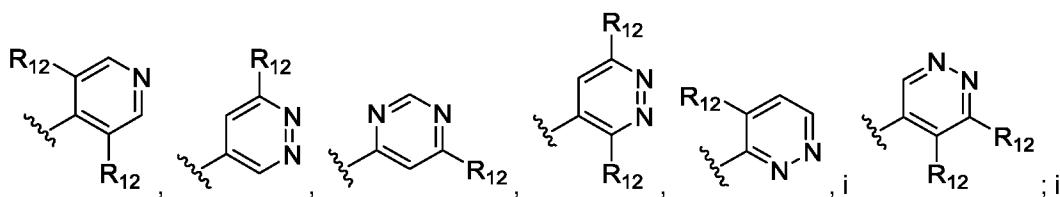
У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з:



кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} аміноалкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з:

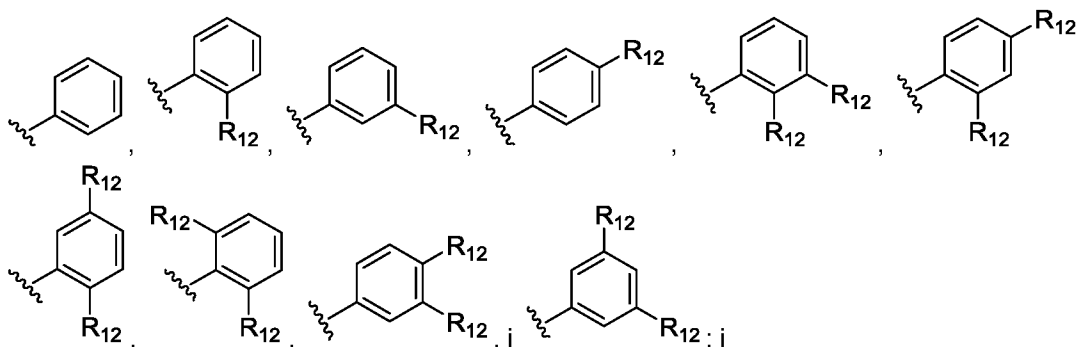




кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

5

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з:

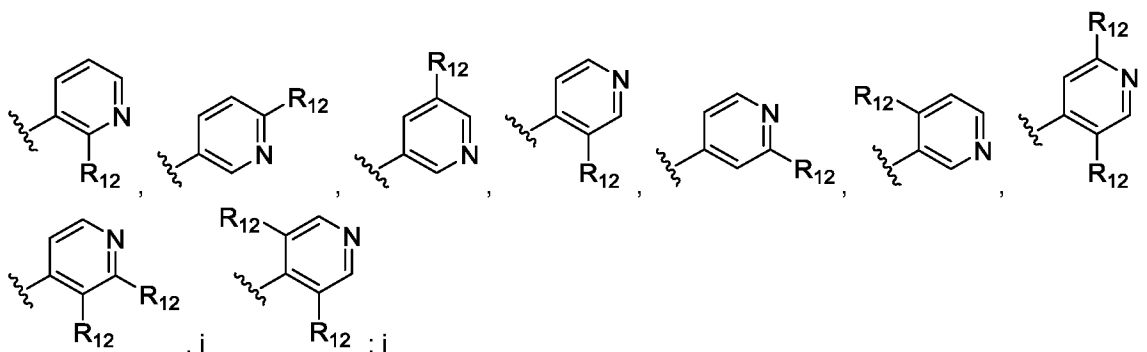


10

кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R_1 обраний із групи, яка складається з:

15



кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

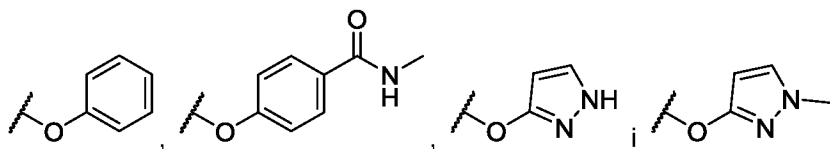
20

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR_{14} . У деяких варіантах здійснення кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й OR_{14} . У деяких варіантах здійснення кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} алкокси-групи. У деяких варіантах здійснення кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи й C_{1-4} галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 і CF_3 .

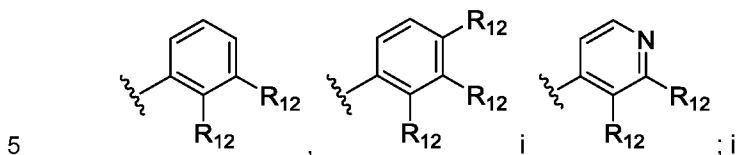
25

30

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,

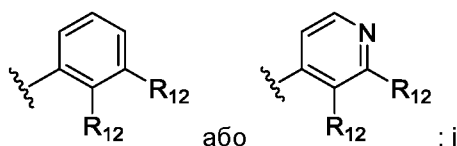


У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ обраний із групи, яка складається з:



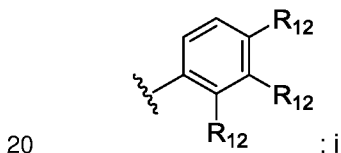
кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄алкіл)аміно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу й OR₁₄, де R₁₄ має зазначене в даному тексті значення.

10 У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ є:



15 кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи й C₁₋₄галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ і CF₃. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ є Cl.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ є:



25 кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи й C₁₋₄галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ і CF₃. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ незалежно є Cl або Br.

30 У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁₄ незалежно обраний із групи, яка складається з C₆₋₁₀арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ незалежно обраний із групи, яка складається з C₆₋₁₀арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ незалежно обраний із групи, яка складається з C₆₋₁₀арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу.

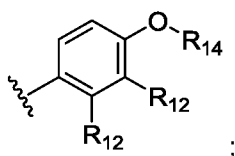
40 У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁₄ незалежно є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ незалежно є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з

N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ незалежно є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S, кожний з яких

необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу.

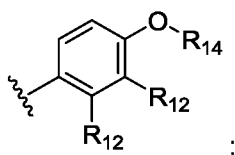
У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є феніл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є феніл, заміщений C₁₋₄ алкіламідо-групою. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є феніл, заміщений -C(O)NHMe. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є феніл. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є піразоліл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є піразоліл, заміщений C₁₋₄ алкілом. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є піразоліл, заміщений метилом. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є N-метилпіразоліл. У деяких варіантах здійснення R₁₄ є піразоліл.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ є:



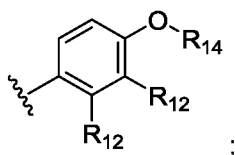
кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й C₁₋₄ аміноалкілу; і R₁₄ є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ є:



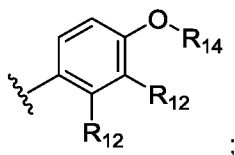
кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і R₁₄ є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ є:



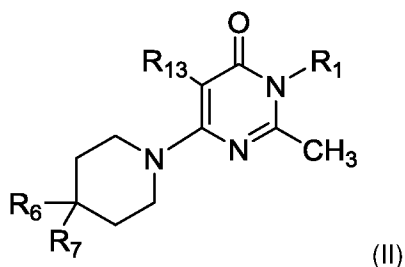
кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і R₁₄ обраний із групи, яка складається з фенілу або піразолілу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу.

У деяких варіантах якої-небудь із формул I, Ia-Ic і II R₁ є:



кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й OR_{14} ; і R_{14} обраний із групи, яка складається з фенілу, фенілу, заміщеного C_{1-4} алкіламідо-групою, піразолілу й піразолілу, заміщеного C_{1-4} алкілом. У деяких варіантах здійснення кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 і CF_3 ; і R_{14} обраний із групи, яка складається з фенілу, $MeNHC(O)$ -фенілу, піразолілу й N-метилпіразолілу. У деяких варіантах здійснення кожний R_{12} є Cl; і R_{14} обраний із групи, яка складається з фенілу, $MeNHC(O)$ -фенілу, піразолілу й N-метилпіразолілу.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою II:



або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R_1 є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R_{12} ;

кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й OR_{14} ;

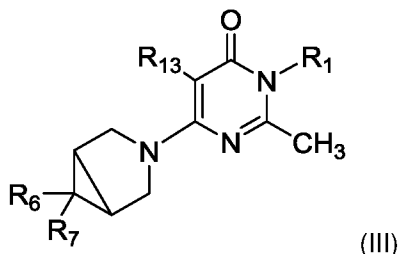
R_6 обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C_{1-4} аміноалкілу й C_{1-4} алкіламіно-групи;

R_7 обраний із групи, яка складається з атома водню, ціано-групи, амідно-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси-групи;

R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу й C_{3-8} циклоалкілу; і

R_{14} є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою III:



або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R_1 є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 R_{12} ;

кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й OR_{14} ;

R_6 обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C_{1-4} аміноалкілу й C_{1-4} алкіламіно-групи;

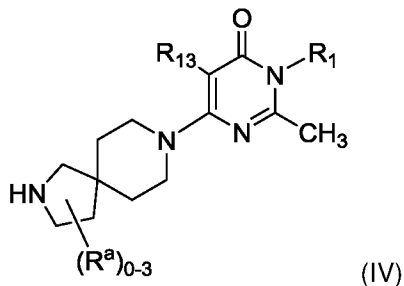
R_7 обраний із групи, яка складається з атома водню, ціано-групи, амідно-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково

заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси-групи;

5 R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу й C₃₋₈циклоалкілу; і

R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламід-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою IV:



або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R₁₂;

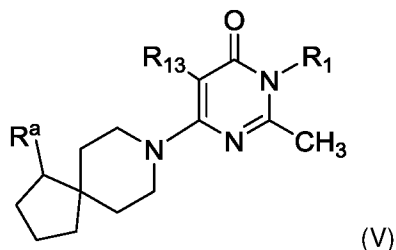
15 кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄;

R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

20 R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламід-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу; і

кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу.

25 У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою V:



або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

30 R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R₁₂;

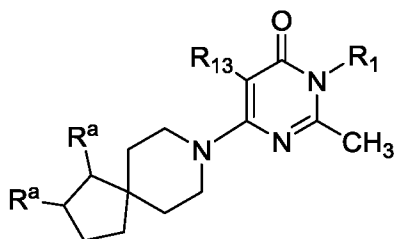
кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і

R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

35 R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламід-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу; і

R_a обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси-групи.

40 У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою VI:



(VI)

або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R₁₂;

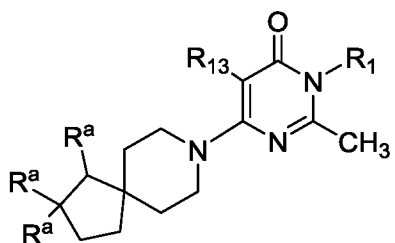
5 кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і

R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆ гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

10 R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламід-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу; і

кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси-групи.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою VII:



(VII)

або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R₁₂;

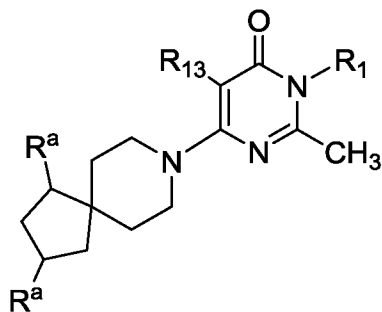
20 кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і

R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆ гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

25 R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламід-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу; і

кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C₁₋₄алкілу й C₁₋₄алкокси-групи.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою VIII:



(VIII)

або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R₁₂;

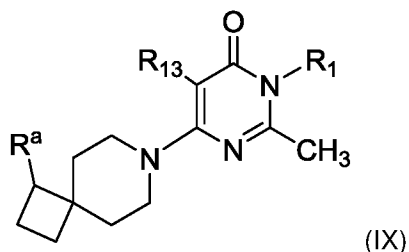
35 кожний R₁ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і

R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу й C_{3-8} циклоалкілу;

R_{14} є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу; і

кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою IX:



або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R_1 є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R_{12} ;

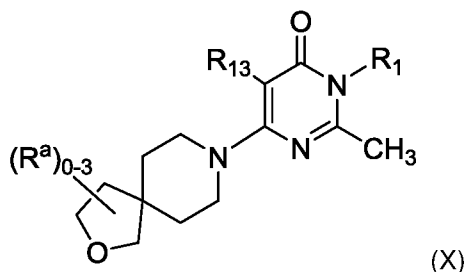
кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й OR_{14} ; і

R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу й C_{3-8} циклоалкілу;

R_{14} є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу; і

R_a обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою X:



або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R_1 є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R_{12} ;

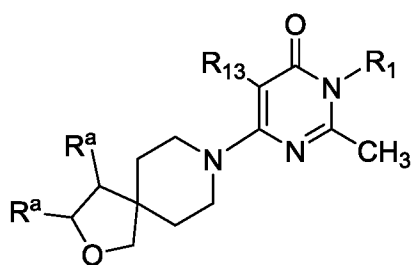
кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й OR_{14} ; і

R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу й C_{3-8} циклоалкілу;

R_{14} є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу; і

кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу.

У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою XI:



(XI)

або її сіллю, складним ефіром або проліками, де:

R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 0-3 групами R₁₂;

5 кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄; і

R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₁₋₆ гідроксиалкілу, C₁₋₆ дигідроксиалкілу й C₃₋₈ циклоалкілу;

10 R₁₄ є феніл або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄ алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄ алкілу; і

кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄ аміноалкілу.

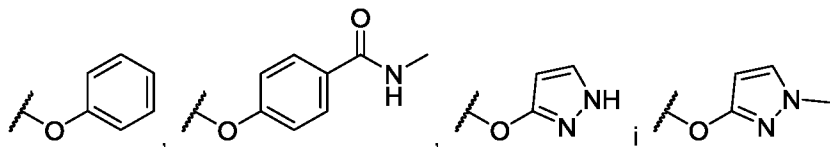
15 У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R₁, R₆, R₇, R₁₂, R₁₃ і R₁₄ можуть мати значення, зазначені вище в одному або більше обраних варіантах здійснення.

У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₁₋₆ гідроксиалкілу, C₁₋₆ дигідроксиалкілу й C₃₋₈ циклоалкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C₁₋₆ алкілу й C₁₋₆ галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C₁₋₄ алкілу й C₁₋₄ галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, Cl, Br, метилу й CF₃. У деяких варіантах здійснення R₁₃ є атом водню. У деяких варіантах здійснення R₁₃ є Cl. У деяких варіантах здійснення R₁₃ є Br. У деяких варіантах здійснення R₁₃ є метил. У деяких варіантах здійснення R₁₃ є CF₃.

У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 1-3 групами R₁₂. У деяких варіантах здійснення R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 2 або 3 групами R₁₂. У деяких варіантах здійснення R₁ є феніл, заміщений 2 або 3 групами R₁₂. У деяких варіантах здійснення R₁ є феніл, заміщений 2 групами R₁₂. У деяких варіантах здійснення R₁ є феніл, заміщений 3 групами R₁₂. У деяких варіантах здійснення R₁ є піридил, заміщений 2 групами R₁₂.

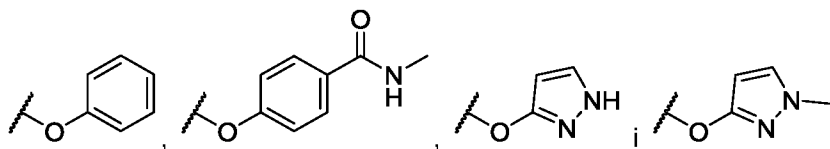
У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу й OR₁₄. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, метиламіно-групи, диметиламіно-групи, ціано-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу й C₁₋₄ алкокси-групи. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи й C₁₋₄ галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ і CF₃.

40 У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ і CF₃,

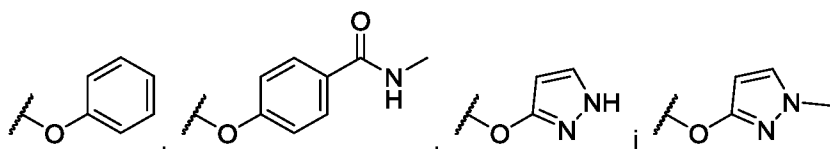


45 У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R₁ є феніл, заміщений 2 групами R₁₂; і кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ і CF₃. У деяких варіантах здійснення R₁ є феніл, заміщений 2 групами R₁₂; і кожний R₁₂ є Cl.

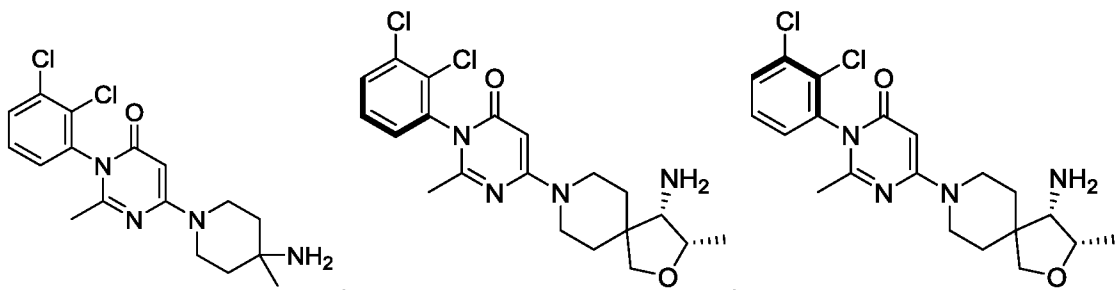
У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R₁ є феніл, заміщений 3 групами R₁₂; і кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CF₃,

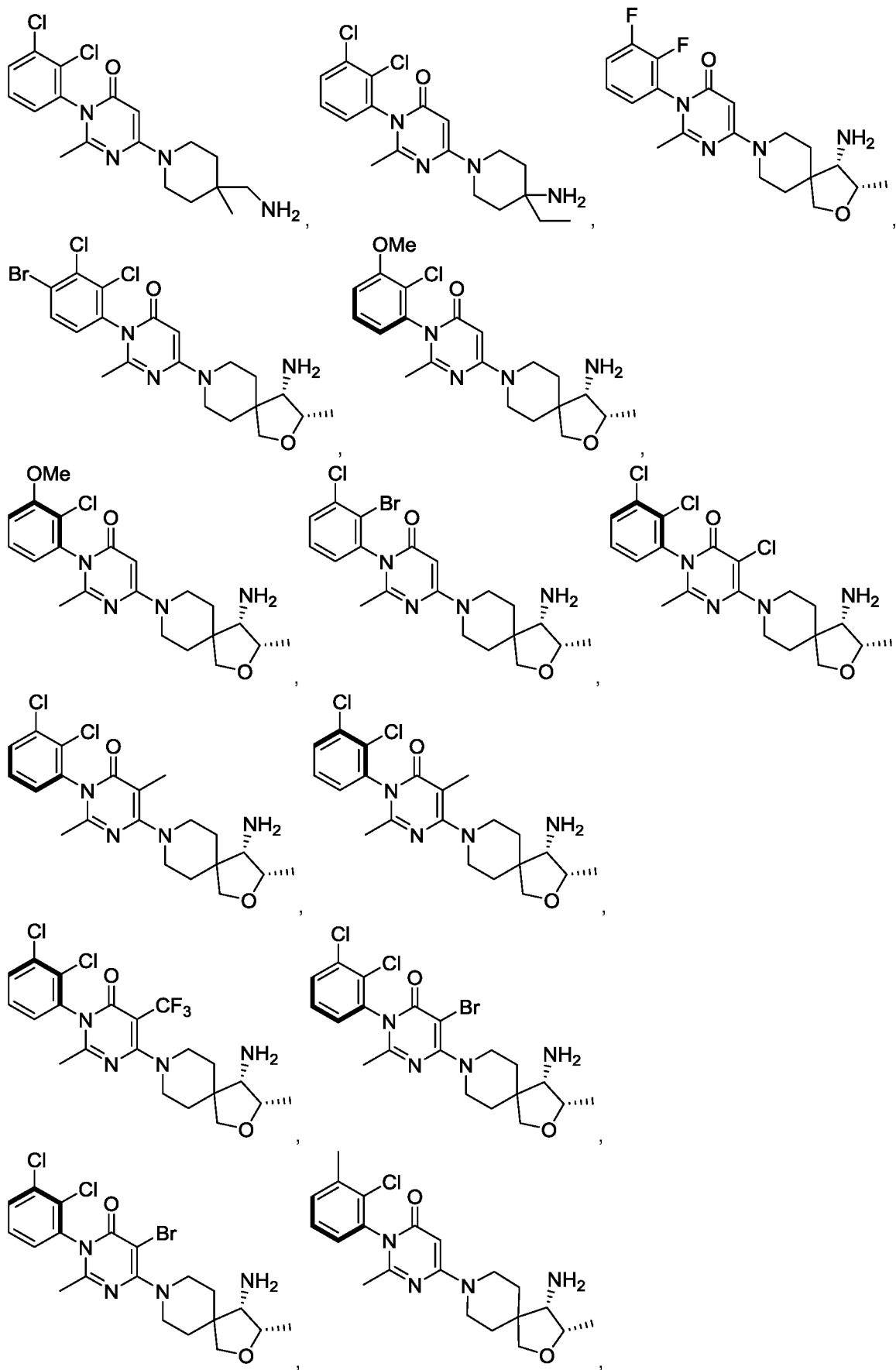


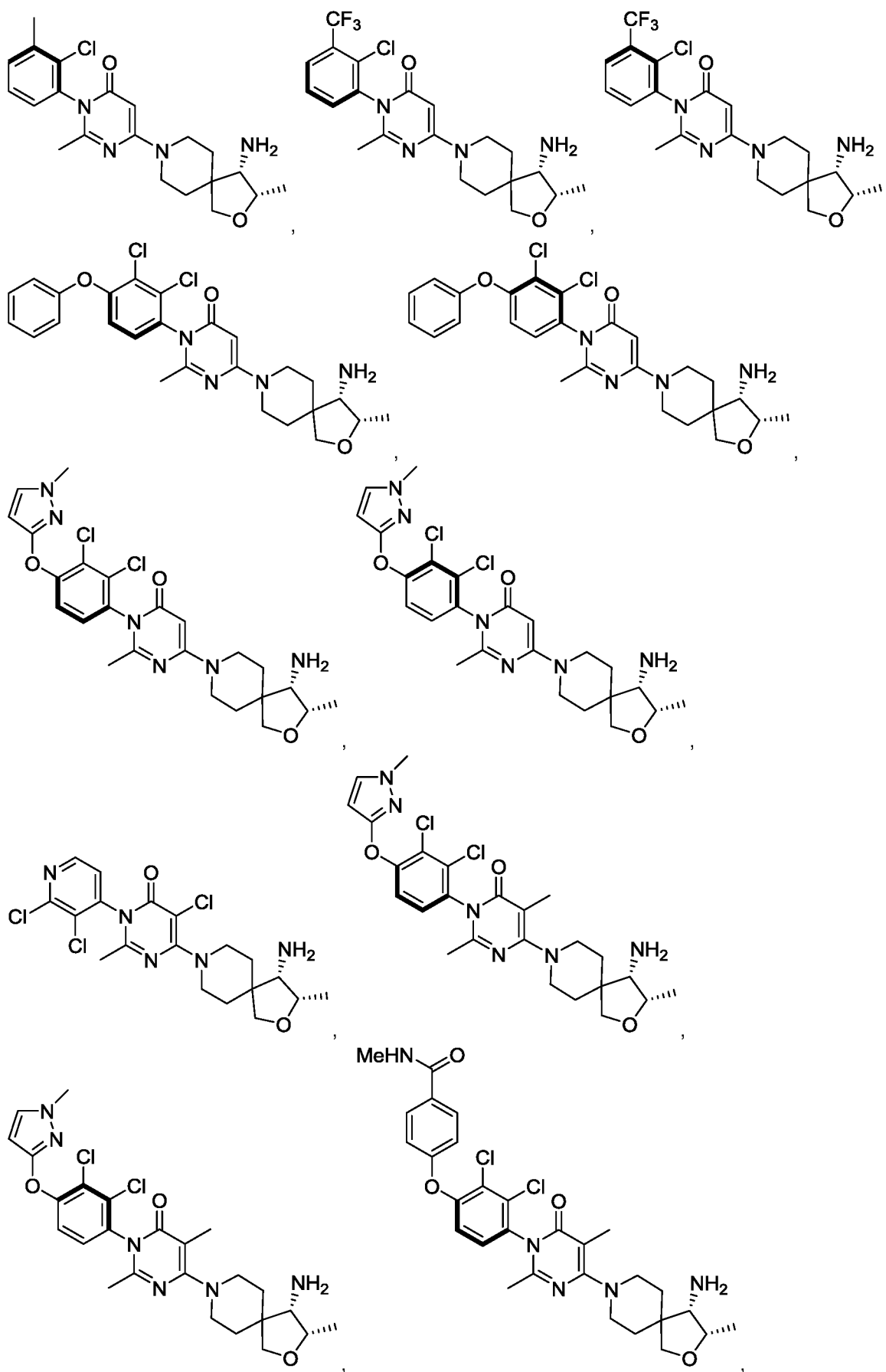
- У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R_1 є феніл, заміщений 3 групами R_{12} ; перша й друга група R_{12} кожна є Cl; і третя група R_{12} є Br. У деяких варіантах здійснення R_1 є феніл, заміщений 3 групами R_{12} ; перша й друга група R_{12} кожна є Cl; і третя група R_{12} обрана із групи, яка складається з:

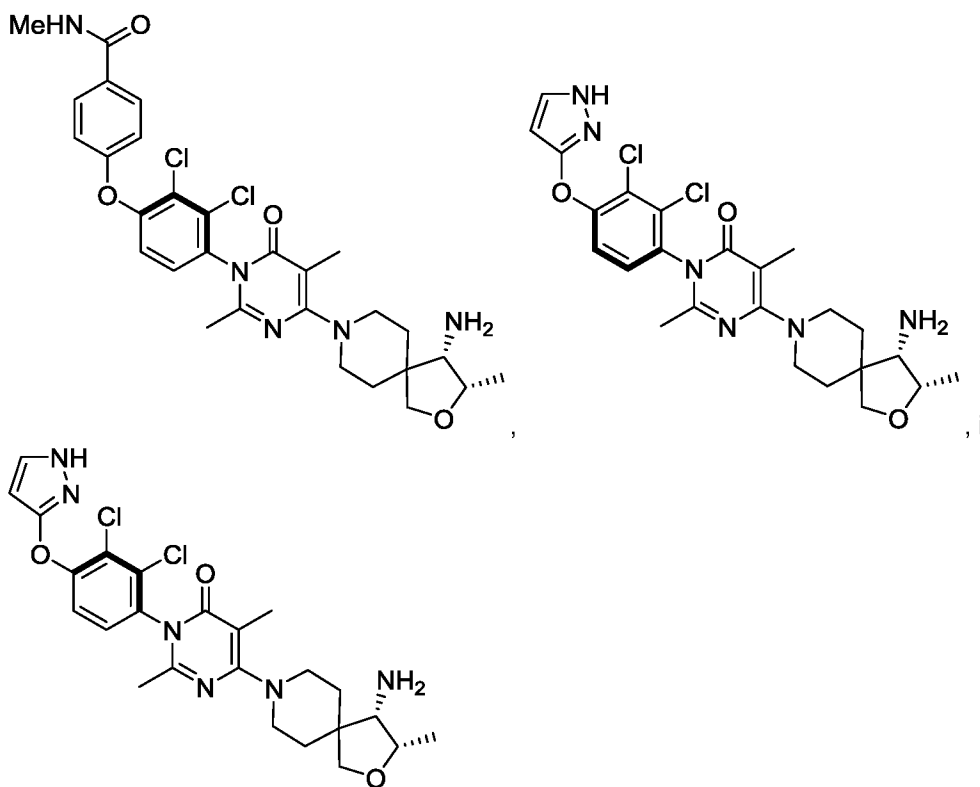


- У деяких варіантах якої-небудь із формул II-XI R_{14} є феніл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу. У деяких варіантах здійснення R_{14} є феніл, заміщений C_{1-4} алкіламідо-групою. У деяких варіантах здійснення R_{14} є феніл, заміщений групою $-C(O)NHMe$. У деяких варіантах здійснення R_{14} є феніл. У деяких варіантах здійснення R_{14} є піразоліл, необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи і C_{1-4} алкілу. У деяких варіантах здійснення R_{14} є піразоліл, заміщений C_{1-4} алкілом. У деяких варіантах здійснення R_{14} є піразоліл, заміщений метилом. У деяких варіантах здійснення R_{14} є N-метилпіразоліл. У деяких варіантах здійснення R_{14} є піразоліл.
- У деяких варіантах формули II або III R_6 є аміно-група або C_{1-4} аміноалкіл. У деяких варіантах здійснення R_6 є аміно-група або амінометил. У деяких варіантах здійснення R_6 є аміно-група. У деяких варіантах здійснення R_6 є амінометил.
- У деяких варіантах формули II або III R_7 є гідрокси-група, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} гідроксиалкіл. У деяких варіантах здійснення R_7 є C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення R_7 є метил. У деяких варіантах здійснення R_7 є етил.
- У деяких варіантах формули II або III R_6 є аміно-група; і R_7 є C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення R_6 є аміно-група; і R_7 є метил. У деяких варіантах здійснення R_6 є аміно-група; і R_7 є етил. У деяких варіантах здійснення R_6 є амінометил; і R_7 є C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення R_6 є амінометил; і R_7 є метил.
- У деяких варіантах якої-небудь із формул IV-XI кожний R_a незалежно обраний із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи й C_{1-4} галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення кожний R_a незалежно є аміно-група або C_{1-4} алкіл. У деяких варіантах здійснення кожний R_a незалежно є аміно-група або метил.
- У деяких варіантах здійснення сполука представлена формулою, обраною із групи, яка складається з:









У даному винаході описані також варіанти здійснення, у яких будь-який описаний вище
 5 варіант здійснення може комбінуватися з будь-якими одним або декількома іншими варіантами здійснення, за умови, що така комбінація не є взаємовиключною.

При використанні в даному тексті два варіанти здійснення є “взаємовиключними”, коли один
 варіант здійснення визначений таким чином, що він відрізняється від іншого. Наприклад, варіант
 здійснення, у якому дві групи поєднуються з формуванням циклоалкілу, є взаємовиключним з
 10 варіантом здійснення, у якому одна група є етил, а інша – атом водню. Аналогічним чином,
 варіант здійснення, у якому одна група є CH_2 , є взаємовиключним з варіантом здійснення, у
 якому та ж сама група є NH .

У даному винаході описана також сполука, обрана з описаних нижче Прикладів.

Композиція

У даному винаході описана також фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним
 15 винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція є препарат для перорального
 введення.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція є препарат для парентерального
 20 введення.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція є препарат для
 внутрішньовенного введення.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція є препарат для підшкірного
 введення.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція для перорального введення
 25 обрана з таблетки й капсули.

Хоча сполуки за даним винаходом можна вводити у вигляді чистої речовини, можна також
 уводити їх у складі фармацевтичних препаратів. Відповідно, у даному винаході описані
 фармацевтичні препарати, які містять одну або кілька сполук за даним винаходом, або одну або
 30 більше їх фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів, проліків, амідів або сольватів,
 разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями й, необов'язково одним або
 більше іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій (носії) повинні бути “прийнятними” у сенсі
 сумісності з іншими інгредієнтами препарату й не приносити шкоди пацієнтові. Придатна форма
 препарату залежить від обраного шляху введення. Можуть бути використані будь-які з добре
 35 відомих методик, носіїв і допоміжних речовин, якщо вони підходять для даної мети у світлі
 існуючого рівня техніки. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна одержувати
 будь-яким відомим у даній області способом, наприклад за допомогою звичайного змішування,

розчинення, гранулювання, виготовлення драже, здрібнювання, емульгування, інкапсулювання або пресування.

Препарати за даним винаходом включають форми, придатні для перорального, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньошкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньосуглобне й інтрамедулярне), інтраперитонеальне, трансмукозальне, черезшкірне, ректальне й місцеве (включаючи шкірне, буккальне, сублінгвальне й внутрішньоочне) введення, хоча найбільш придатний шлях введення може залежати, наприклад, від стану й конкретного захворювання пацієнта. Препарати зручно випускати у вигляді одиничних дозованих форм, і їх можна готувати будь-яким зі способів, добре відомих в області фармакології. У типовому випадку ці способи включають стадію об'єднання сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, аміду, проліків або сольовату ("діюча речовина") з носієм, який містить один або більше допоміжних інгредієнтів. У цілому, препарати готують шляхом ретельного й гомогенного об'єднання діючої речовини з рідкими носіями або тонко здрібненими твердими носіями, або з обома типами носіїв, і потім, за необхідності, надання продукту бажаної форми готового препарату.

Препарати сполук за даним винаходом, придатні для перорального введення, можуть випускатися у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить визначену кількість діючої речовини; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водному середовищі або в неводному середовищі; або у вигляді рідкої емульсії типу олія-у-воді й вода-у-олії. Діюча речовина може також входити до складу болюса, солодкої кашки або пасти.

Фармацевтичні препарати, які можуть застосовуватися перорально, включають таблетки, капсули вставного типу, виготовлені з желатину, а також м'які запаяні капсули з желатину й пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Таблетки можна виготовляти методом пресування або лиття, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна виготовляти пресуванням на відповідній машині діючої речовини у вільно сипучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаної зі зв'язувальними речовинами, інертними розріджувачами або змащувальними, поверхнево-активними або диспергуючими агентами. Литі таблетки можна виготовляти за допомогою лиття на відповідному апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки необов'язково можна покривати покриттям, і вони можуть представляти собою препарат з уповільненим або контрольованим вивільненням діючої речовини. Усі препарати для перорального введення повинні випускатися в дозуваннях, придатних для такого введення. Капсули вставного типу можуть містити діючі речовини в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувальними речовинами, такими як крохмаль, і/або лубрикантами, таким як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, зі стабілізаторами. У м'яких капсулах діючі речовини можуть бути розчинені або дисперговані в придатних рідких середовищах, таких як жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетилєнглїколі. Крім того, можуть бути додані стабілізатори. На ядра драже наносять відповідні покриття. Для цієї мети можна застосовувати концентровані розчини цукрів, які необов'язково можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, карбополовий гель, поліетилєнглїколь і/або діоксид титану, лакоподібні розчини й придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Можна додавати барвники або пігменти в таблетки або в покриття драже для ідентифікації або характеристики різних комбінацій дозувань активних сполук.

Сполуки можна уводити до складу препаратів для парентерального введення за допомогою ін'єкції, наприклад за допомогою болюсної ін'єкції або безперервної інфузії. Препарати для ін'єкцій можуть випускатися в одиничних дозованих формах, наприклад в ампулах або контейнерах, що містять кілька доз, з додаванням консерванту. Композиції можуть мати такі форми як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних середовищах, і можуть містити допоміжні речовини, такі як суспендуєчі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти. Препарати можуть випускатися у вигляді одиничних доз або в контейнерах, що містять кілька доз, наприклад у запаяних ампулах і ємностях, і їх можна зберігати в порошкоподібному вигляді або у вигляді ліофілізованого порошку, який вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад сольового розчину або стерильної апірогенної води, безпосередньо перед застосуванням. Ін'єкційні розчини й суспензії для негайного введення можна приготувати зі стерильних порошоків, гранул і таблеток раніше описаного типу.

Препарати для парентерального введення включають водні й неводні (масляні) стерильні ін'єкційні розчини діючих речовин, які можуть містити антиоксиданти, буферні сполуки, бактеріостатичні компоненти й розчинені речовини, які роблять препарат ізотонічним крові

передбачуваного реципієнта; а також водні й неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендує агенти й загущувачі. Придатні ліпофільні розчинники або носії включають жирні масла, такі як кунжутна олія, або синтетичні ефіри жирних кислот, такі як етилолеат або тригліцериди, або ліпосоми. Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, такі як натрію карбоксиметилцелюлоза, сорбіт або декстран. Суспензія може також необов'язково містити придатні стабілізатори або агенти, що підвищують розчинність сполук за даним винаходом, щоб мати можливість використання висококонцентрованих розчинів.

Крім описаних вище препаратів, сполуки за даним винаходом можна також вводити до складу препаратів-депо. Такі препарати тривалої дії можна вводити шляхом імплантування (наприклад, підшкірного або внутрішньом'язового) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Так, наприклад, сполуки за даним винаходом можна вводити до складу препарату з придатними полімерними або гідрофобними речовинами (наприклад, у вигляді емульсії в придатній олії) або з іонообмінними смолами, або у вигляді слаботорозчинних похідних, наприклад у вигляді слаботорозчинної солі.

Для буккального або сублінгвального введення композиції можна застосовувати у формі таблеток, пастилок або гелів, що готуються стандартним способом. Такі композиції можуть містити діючу речовину в ароматизованій основі, такий як сахароза, смола акації або трагакантова камедь.

Сполуки за даним винаходом можна також вводити до складу ректальних композицій, таких як супозиторії або мікроклізма, що втримуються, наприклад містять розповсюджені основи для супозиторіїв, такі як масло какао, поліетиленгліколь або інші гліцериди.

Деякі сполуки за даним винаходом можна застосовувати місцево, тобто шляхом несистемного введення. Це включає нанесення сполук за даним винаходом зовнішньо на епідерміс або в ротову порожнину, а також краплинне введення такої сполуки у вухо, око й ніс, так що сполука практично не контактує із кровоотоком. На відміну від таких методів, системне введення означає пероральне, внутрішньовенне, інтраперитонеальне й внутрішньом'язове введення.

Препарати, придатні для місцевого застосування, включають рідкі або напіврідкі препарати, придатні для проникнення через шкіру в сайт запалення, такі як гелі, рідкі мазі, лосьйони, креми, мазі або пасти, а також краплі для введення в очі, вуха або ніс. Діюча речовина в препараті для місцевого застосування може складати, наприклад, від 0,001% до 10% препарату (за вагою). У деяких варіантах здійснення діюча речовина може становити до 10% ваги препарату. В інших варіантах здійснення вона може складати менше 5% ваги препарату. У деяких варіантах здійснення діюча речовина може складати від 2 до 5% ваги препарату. В інших варіантах здійснення вона може складати від 0,1 до 1% ваги препарату.

При введенні за допомогою інгаляції сполуки можуть вводитися за допомогою інсуфлятора, небулайзера, флакувань, що перебувають під тиском, або іншими відомими способами доставки аерозольного спрею. Упакування під тиском можуть містити придатний пропелент, такий як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інший придатний газ. У випадку аерозолі під тиском одиниці дозування можна вимірювати за допомогою клапана, що видає потрібну кількість. В альтернативному варіанті для введення за допомогою інгаляції або інсуфляції сполуки за даним винаходом можна вводити до складу сухих порошкових композицій, наприклад порошкоподібної суміші сполуки й придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль. Порошкоподібну композицію можна випускати у вигляді дозованих форм для однократного застосування, наприклад у капсулах, картриджах, желатинових або блістерних упаковках, з яких порошок можна вводити за допомогою інгалятора або інсуфлятора.

Кращими одиничними дозованими формами є препарати, що містять ефективну дозу діючої речовини, визначення якої дано в даному тексті, або її певну частину.

Слід розуміти, що крім особливо перерахованих вище інгредієнтів описані вище препарати можуть включати інші агенти, загальноприйняті в даній області й відповідні до обраного типу препарату, наприклад препарати для перорального введення можуть містити смакоароматичні добавки.

Сполуки можна вводити перорально або за допомогою ін'єкції в дозуванні від 0,1 до 500 мг/кг на добу. Дозування для дорослої людини звичайно становить від 5 мг до 2 г на добу. Таблетки або інші готові форми, що випускаються в дискретних одиницях, звичайно містять таку кількість однієї або декількох сполук, яка ефективна в цьому дозуванні або при застосуванні декількох таких дискретних одиниць, наприклад це можуть бути форми, які містять від 5 мг до 500 мг, звичайно приблизно від 10 мг до 200 мг.

Кількість активного агента, яку можна комбінувати з речовинами-носіями для одержання готової форми одиничного дозування, варіюється залежно від пацієнта, що одержує лікування, і обраного шляху введення.

Способи

5 Даний винахід стосується також способу інгібування щонайменше однієї RTPN11 функції, який включає стадію контакту RTPN11 зі сполукою за даним винаходом. Можна відслідковувати фенотип клітин, проліферацію клітин, активність RTPN11, зміну біохімічного результату, генерованого активною RTPN11, експресування RTPN11 або зв'язування RTPN11 із природнім партнером зв'язування. Такі способи можуть бути способами лікування захворювання, біологічними тестами, клітинними тестами, біохімічними тестами й т.п.

10 У даному винаході описаний також спосіб лікування RTPN 11-опосередкованого захворювання, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом, або її солі або таутомера, пацієнтові, який цього потребує.

У деяких варіантах здійснення захворювання є рак.

15 У деяких варіантах здійснення рак обраний з раку грудей, раку кишечника, лейкозу або меланоми.

У даному винаході описаний також спосіб лікування RTP-опосередкованого захворювання, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом, або її солі або таутомера, пацієнтові, який цього потребує.

20 У деяких варіантах здійснення захворювання обране із синдрому Нунан і синдрому Леопард.

У деяких варіантах здійснення захворювання є рак.

У деяких варіантах здійснення рак обраний з раку грудей, раку кишечника, лейкозу або меланоми.

25 У даному винаході описана також сполука за даним винаходом для використання як лікарського засобу.

У даному винаході описана також сполука за даним винаходом для використання як лікарського засобу для лікування RTPN11-опосередкованого захворювання.

У даному винаході описана також сполука за даним винаходом для використання як лікарського засобу для лікування RTP-опосередкованого захворювання.

30 У даному винаході описане також застосування сполуки за даним винаходом в якості лікарського засобу.

У даному винаході описане також застосування сполуки за даним винаходом в якості лікарського засобу для лікування RTPN11-опосередкованого захворювання.

35 У даному винаході описана також сполука за даним винаходом для використання у виробництві лікарського засобу для лікування RTPN11-опосередкованого захворювання.

У даному винаході описане також застосування сполуки за даним винаходом для лікування RTPN11-опосередкованого захворювання.

У даному винаході описане також застосування сполуки за даним винаходом для лікування RTP-опосередкованого захворювання.

40 У даному винаході описаний також спосіб інгібування RTPN11, що включає контакт RTPN11 зі сполукою за даним винаходом, або її сіллю або таутомером.

У даному винаході описаний також спосіб інгібування RTP, що включає контакт RTP зі сполукою за даним винаходом, або її сіллю або таутомером.

45 У даному винаході описаний також спосіб досягнення ефекту в пацієнта, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом, або її солі або таутомера, де ефект є корекцією порушень когнітивних функцій.

У деяких варіантах здійснення RTPN11-опосередковане захворювання обране із синдрому Нунан і синдрому Леопард.

У деяких варіантах здійснення RTPN11-опосередковане захворювання є рак.

50 У деяких варіантах здійснення RTPN11-опосередковане захворювання обране з раку грудей, раку кишечника, лейкозу або меланоми.

У даному винаході описаний також спосіб модулювання в суб'єкта RTPN11-опосередкованої функції, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

55 Уведення й комбінована терапія

Сполуки можна вводити різними шляхами, наприклад, перорально, місцево або ін'єкційно. Точну кількість сполуки, яку необхідно ввести пацієнтові, може визначити лікар. Придатний рівень дозування для кожного конкретного пацієнта залежить від різних факторів, включаючи активність застосовуваної сполуки, вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієта, час введення, спосіб введення, швидкість виведення, комбінація з іншими лікарськими засобами,

60

вид захворювання, що зазнає лікування й ступінь важкості показань або патологічного стану, що зазнає лікування. Крім того, шлях введення може варіюватися залежно від патологічного стану й ступеня його тяжкості.

У деяких випадках може бути доцільне введення щонайменше однієї сполуки за даним винаходом (або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, таутомера або проліків) у комбінації з іншим терапевтичним агентом. Винятково як приклад, якщо одним з побічних ефектів у пацієнта при прийманні однієї зі сполук за даним винаходом є гіпертензія, то може виявитися доцільно вводити антигіпертензивний агент у комбінації із початковим терапевтичним агентом. Або, винятково як приклад, терапевтичну ефективність однієї зі сполук за даним винаходом можна підвищити шляхом введення ад'юванта (сам по собі ад'ювант може забезпечувати лише мінімальний терапевтичний ефект, але в комбінації з іншим терапевтичним агентом сумарний терапевтичний ефект для пацієнта підсилюється). Або, винятково як приклад, позитивний ефект для пацієнта можна підсилити шляхом введення однієї зі сполук за даним винаходом разом з іншим терапевтичним агентом (що включає також терапевтичний режим), який також виявляє терапевтичний ефект. Винятково як приклад, при лікуванні діабету, що включає введення однієї зі сполук за даним винаходом, посилення терапевтичного ефекту можна також досягти шляхом введення пацієнтові іншого терапевтичного агента проти діабету. У будь-якому разі, незалежно від захворювання, порушення або патологічного стану, що зазнає лікування, підсумковий ефект для пацієнта може бути або простою сумою двох терапевтичних агентів, або може досягатися синергетичний ефект.

Зокрема, необмежуючі приклади можливої комбінованої терапії включають застосування деяких сполук за даним винаходом у комбінації з протираковими (хіміотерапевтичними) лікарськими засобами. Класи протиракових лікарських засобів включають (але не обмежуються тільки ними): алкілюючі агенти, антиметаболіти, антимітотичні засоби, інгібітори імунних контрольних точок, алкалоїди рослин і терпеноїди, інгібітори топоізомерази, цитотоксичні антибіотики, інгібітори ароматази, інгібітори ангіогенезу, антистероїди й антиандрогени, інгібітори mTOR, інгібітори тирозинкіназ і інші.

Для застосування проти раку й новоутворень інгібітор PTPN11 (SHP2) оптимально використовувати разом з одним або більше із наступних необмежуючих прикладів протиракових засобів:

(1) алкілюючі агенти, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) кармустин, хлорамбуцил (LEUKERAN), цисплатин (PLATIN), карбоплатин (PARAPLATIN), оксаліплатин (ELOXATIN), стрептозоцин (ZANOSAR), бусульфан (MYLERAN), дакарбазин, іфосфамід, ломустин (CCNU), мелфалан (ALKERAN), прокарбазин (MATULAN), темозоломід (TEMODAR), тіотепа й циклофосфамід (ENDOXAN);

(2) антиметаболіти, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) кладрибін (LEUSTATIN), меркаптопурин (PURINETHOL), тіогуанін, пентостатин (NIPENT), цитозин арабінозид (цитарабін, ARA-C), гемцитабін (GEMZAR), фторурацил (5-FU, CARAC), капецитабін (XELODA), лейковорин (FUSILEV), метотрексат (RHEUMATREX), ралтитрексед;

(3) антимітотичні засоби, які часто є алкалоїди рослин і терпеноїди або їх похідні, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) таксани, такі як доцетаксел (TAXITERE) і паклітаксел (ABRAXANE, TAXOL); алкалоїди барвінку, такі як вінкрестин (ONCOVIN), вінбластин, віндезин і вінорелбін (NAVELBINE);

(4) інгібітори імунних контрольних точок, такі як анти-PD-1 або PD-L1 антитіла пембролізумаб (KEYTRUDA), ніволумаб (OPDIVO), MEDI4736 і MPDL3280A; анти-CTLA-4 антитіла іпільіумаб (YERVOY); і ті, які впливають на LAG3 (білок гена активації лімфоцитів 3), KIR (імуноглобулінподібні рецептори кілерних клітин), 4-1BB (представник 9 суперсімейства рецепторів фактора некрозу пухлини), TIM3 (Білок-3, що містить Т-клітинний імуноглобулін і муцин/домен муцина) і OX40 (представник 4 суперсімейства рецепторів фактора некрозу пухлини);

(5) інгібітори топоізомерази, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) кампотецин (CTP), іринотекан (CAMPTOSAR), топотекан (HYCAMTIN), теніпозид (VUMON) і етопозид (EPOSIN);

(6) цитотоксичні антибіотики, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) актиноміцин D (дактиноміцин, COSMEGEN), блеоміцин (BLENOXANE), доксорубіцин (ADRIAMYCIN), даунорубіцин (CERUBIDINE), епірубіцин (ELLENCE), флударабін (FLUDARA), ідарубіцин, мітоміцин (MITOSOL), мітоксантрон (NOVANTRONE), плікаміцин;

(7) інгібітори ароматази, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) аміноглутетимід, анастрозол (ARIMIDEX), летрозол (FEMARA), ворозол (RIVIZOR), екземестан (AROMASIN);

(8) інгібітори ангіогенезу, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) геністеїн, сунітиніб

(SUTENT) і бевацизумаб (AVASTIN);

(9) антистероїди й антиандрогени, такі як аміноглютетимід (CYTADREN), бікалутамід (CASODEX), ципротерон, флутамід (EULEXIN), нілутамід (NILANDRON);

(10) інгібітори тирозинкіназ, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) іматиніб (GLEEVEC), ерлотиніб (TARCEVA), лапатиніб (TYKERB), сораценіб (NEXAVAR) і акситиніб (INLYTA);

(11) інгібітори mTOR, такі як еверолімус, темсиролімус (TORISEL) і сиролімус;

(12) моноклональні антитіла, такі як трастузумаб (HERCEPTIN) і ритуксимаб (RITUXAN);

(13) інші засоби, такі як амсакрин; вакцина бацили Кальметта-Герена (БЦЖ); бусерелін (ETILAMIDE); хлорохін (ARALEN); клодронат, памідронат і інші бісфосфонати; колхіцин; деметоксивіридин; дихлорацетат; естрамустин; філграстим (NEUPOGEN); флудрокортизон (FLORINEF); гoserелін (ZOLADEX); інтерферон; лейковорин; левпролід (LUPRON); левамизол; лонідамін; месна; метформін; мітотан (o,p'-DDD, LYSODREN); нокодазол; октреотид (SANDOSTATIN); перифозин; порфімер (особливо в комбінації з фото- і радіотерапією); сурамін; тамоксифен; титаноцен дихлорид; третиноїн; анаболічні стероїди, такі як флуоксиметсерон (HALOTESTIN); естрогени, такі як естрадіол, диетилstilбестрол (ДЕС) і дієнестрол; прогестини, такі як медроксипрогестерон ацетат (МРА) і мегестрол; і тестостерон.

У будь-якому випадку кілька терапевтичних агентів (щонайменше один з яких є сполука за даним винаходом) можна вводити в будь-якому порядку або навіть одночасно. Якщо введення здійснюється одночасно, то декілька терапевтичних агентів можуть бути включені до складу однієї єдиної готової форми або можуть перебувати в складі різних форм (винятково як приклад—або в складі однієї таблетки, або в складі двох різних таблеток). Один з терапевтичних агентів можна вводити у вигляді декількох розділених доз, або обидва терапевтичні агенти можна вводити у вигляді декількох розділених доз. Якщо введення здійснюється неодноразово, то проміжок часу між введенням різних доз може мати будь-яку тривалість, у діапазоні від декількох хвилин до чотирьох тижнів.

Таким чином, в іншому аспекті в деяких варіантах здійснення даного винаходу описані способи лікування RTPN11-опосередковуваних порушень у людини або тварини, які потребують такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єктові такої кількості сполуки за даним винаходом, яка ефективно знижує ступінь важкості або запобігає появі цього порушення в суб'єкта, у комбінації із щонайменше одним додатковим відомим агентом для лікування цього порушення. У спорідненому аспекті в деяких варіантах здійснення даного винаходу описані терапевтичні композиції, які містять щонайменше одну сполуку за даним винаходом в комбінації з одним або більше додатковими агентами для лікування RTPN11-опосередковуваних порушень.

У деяких варіантах здійснення розкриті в даному винаході способи застосовуються для лікування хворобливого стану, що включає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де зазначений хворобливий стан є рак з резистентністю до засобів хіміотерапії й/або іонізуючого випромінювання.

У деяких варіантах здійснення розкриті в даному винаході способи застосовуються для лікування хворобливого стану, що включає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, де зазначений хворобливий стан є рак з резистентністю до засобів хіміотерапії й/або іонізуючого випромінювання.

Сполуки, композиції й способи, розкриті в даному винаході, можуть бути корисні для лікування захворювання. У деяких варіантах здійснення захворювання є захворювання з порушенням регуляції клітинної проліферації, включаючи рак. Рак може бути гормонозалежним або гормонорезистентним, наприклад рак грудей. У деяких варіантах здійснення рак є солідна пухлина. В інших варіантах здійснення рак є лімфома або лейкоз. У деяких варіантах здійснення рак є стійкий до лікарських препаратів фенотип раку, описаних в даному винаході або відомих з попереднього рівня техніки. Інвазію пухлини, ріст пухлини, метастази пухлини й ангиогенез також можна лікувати із застосуванням розкритих у даному винаході композицій і способів. Передракові новоутворення також можна лікувати із застосуванням розкритих у даному винаході композицій і способів.

Види раку, які можна лікувати способами, розкритими в даному винаході, включають рак кишечника, рак грудей, рак яєчника, рак легенів і рак простати; рак ротової порожнини й глотки (губ, язика, рота, глотки, носоглотки), стравоходу, шлунка, тонкого кишечника, товстого кишечника, кишечника, прямої кишки, печінки й жовчних проток; підшлункової залози, кісток, сполучної тканини, шкіри, шийки матки, матки, ендометрію, яєчка, сечового міхура, нирки й

інших сечовивідних шляхів, включаючи печінковоклітинний рак; рак ока, мозку, спинного мозку й інших компонентів центральної й периферичної нервової системи, а також асоційованих з ними структур, таких як м'які мозкові оболонки; і рак щитовидної й інших ендокринних залоз. Термін «рак» охоплює також види раку, які необов'язково формують солідні пухлини, включаючи хворобу Ходжкіна, неходжкінську лімфому, множинну мієлому й злоякісні захворювання кровотворної системи, включаючи лейкози (хронічний лімфолейкоз (CLL), гостру лімфоцитарну лейкемію (ALL), хронічний мієлолейкоз (CML), гостру мієлоцитарну лейкемію (AML)) і лімфоми, включаючи лімфоцитарну, гранулоцитарну й моноцитарну. Додаткові типи раку, які можна лікувати із застосуванням сполук і способів за даним винаходом, включають (але не обмежуються тільки ними) аденосаркому, ангіосаркому, астроцитому, нейрому слухового нерва, анапластичну астроцитому, базальноклітинну карциному, бластогліому, хондросаркому, хоріокарциному, хордому, краніофарингіому, меланому шкіри, цистаденокарциному, ендотеліосаркому, ембріональний рак, епендимому, саркому Юїнга, епітеліому, фібросаркому, рак шлунка, рак уrogenітального тракту, мультиформну гліобластому, рак голови й шиї, гемангіобластому, печінково-клітинний рак, гепатому, саркому Капоши, крупноклітинний рак, лейоміосаркому, лейкози, ліпосаркому, рак лімфатичної системи, лімфоми, лімфангіосаркому, лімфангіоендотеліосаркому, медулярну карциному щитовидної залози, медулобластому, менінгіому, мезотеліому, мієломи, міксосаркому, нейробластому, нейрофібросаркому, олігодендрогліому, остеобластичну саркому, епітеліальний рак яєчників, папілярний рак, папілярну аденокарциному, парагангліому, рак парашитовидної залози, феохромоцитому, пінеалому, плазмацитому, ретинобластому, рабдіоміосаркому, карциному сальної залози, семіному, рак шкіри, меланому, дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, плоскоклітинний рак, карциному потових залоз, синовіому, рак щитовидної залози, увеальну меланому й пухлину Вільмса.

У деяких варіантах здійснення композиції й способи за даним винаходом можуть застосовуватися для запобігання або зменшення росту пухлини й метастазів пухлини.

Крім лікування людей, деякі сполуки й препарати за даним винаходом можуть також застосовуватися для ветеринарного лікування тварин-компаньйонів, екзотичних тварин і сільськогосподарських тварин, включаючи ссавців, гризунів і т.п. Більш переважні тварини включають коней, собак і кішок.

Способи одержання

Хіральність молекул описується за допомогою зазначення їх конфігурації за системою Кана-Інгольда-Прелога, з використанням дескрипторів R і S у випадку центральної хіральності й Ra і Sa у випадку аксіальної хіральності. [PAC, 1996, 68, 2193, Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996), doi:10.1351/pac199668122193; Preferred IUPAC Names Chapter 9, September, 2004. Cahn, C.K. Ingold and V. Prelog, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 5, 385-415, 511 (1966); V. Prelog and G. Helmchen, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 21, 567-583 (1982)].

Схеми синтезу

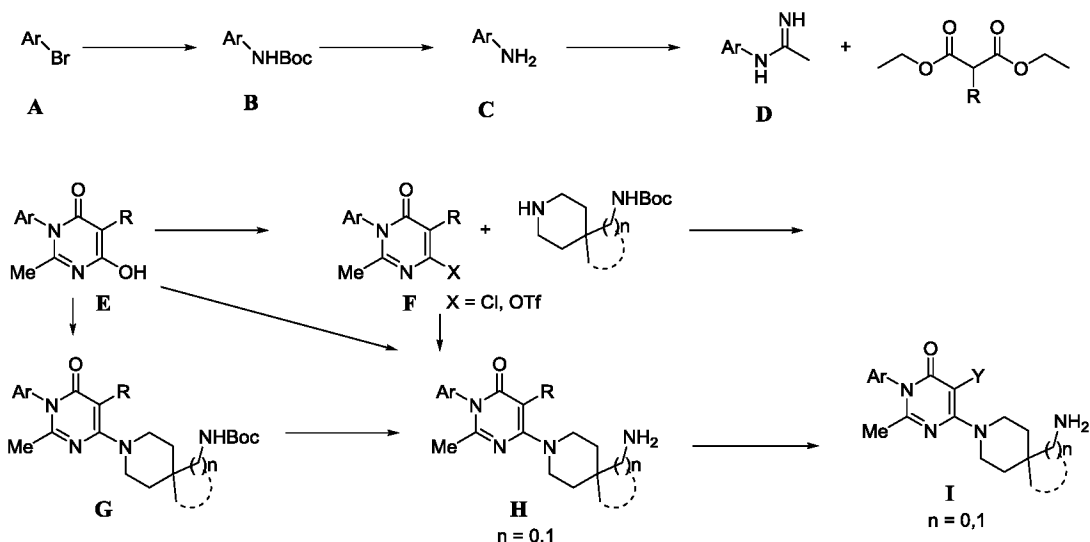
Для практичної реалізації даного винаходу можна використовувати наведені нижче схеми.

Загальні синтетичні методи одержання сполук

Наведену нижче схему можна використовувати як загальне керівництво для одержання сполук за даним винаходом.

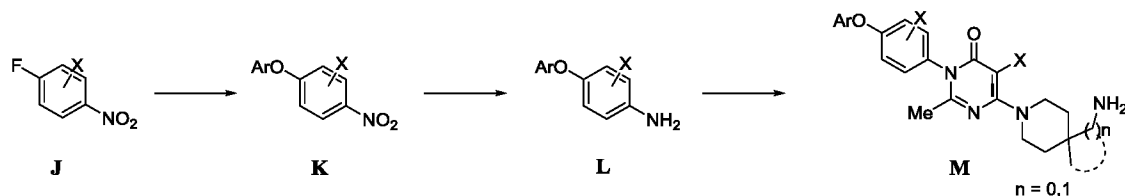
Список скорочень: Pd₂dba₃=трис(дибензиліденацетон) дипаладій; Xantphos=4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен; HCl=хлороводень; ТФОК=трифтороцтова кислота; POCl₃=оксихлорид фосфору (V); Tf₂O=ангідрид трифторметансульфоїкислоти; DIEA=диізопропілетиламін; ДХМ=дихлорметан; BOP=(бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно) фосфонію гексафторфосфат); DBU=1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен; NBS=N-бромсукцинімід; і NCS=N-хлорсукцинімід.

Схема I



Арил галогенід А можна перетворювати у відповідний заміщений амін В, використовуючи "Pd"-каталізатор і ліганд, такі як Pd_2dba_3 і Xantphos . З аміну В знімають захист, одержуючи С, і потім одержують відповідний ацетимідамід D шляхом обробки аміну С ацетонітрилом і кислотою, такою як HCl . Арил-заміщений-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-он Е одержують реакцією D з потрібним малонатом, одержуючи Е. Е можна перетворити у відповідний галогенід шляхом обробки таким реагентом як, наприклад, POCl_3 , або в трифлат шляхом реакції з Tf_2O і DIEA у ДХМ. Наступна SNAg реакція дає захищений амін G, який перетворюють у незахищений амін H. F можна прямо перетворити в H реакцією SNAg . Пряме перетворення Е в H можна провести за допомогою таких реагентів як BOP і DBU . H можна додатково функціоналізувати у відповідний бромід, хлорид або CF_3 -похідне (I), застосовуючи такі реагенти як NBS , NCS або біс(((трифторметил)сульфініл)окси)цинк у присутності трет-бутилгідропероксиду.

Схема II



Фторнітробензольне похідне J перетворюють у відповідний простий ефір K, застосовуючи спирт або фенол і основу, таку як гідрид натрію, в умовах реакції SNAg . Отримане нітропохідне можна відновити до аміну L, застосовуючи такий відновлювач як $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Сполуку L далі перетворюють у цільове піримідинонове похідне M як описано на Схемі I.

Слід розуміти, що можуть застосовуватися інші шляхи синтезу для практичної реалізації даного винаходу.

Даний винахід додатково проілюстрований наведеними нижче прикладами, які можуть бути синтезовані у формі вільних основ або у формі солей, наприклад, солей із ТФОК або HCl .

Приклади

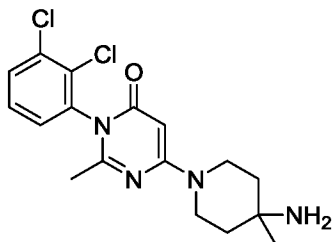
Список скорочень

мг—міліграм; мл—мілілітр; мкл=мікролітр; М=молярність; ммоль—мілімоль; год=година; хв.=хвилина; Rt —кімнатна температура; N_2 =азот; HCl =хлороводень; H_2O =вода; MS=мас-спектрометрія; ES+=електроспрей з позитивною іонізацією; ^1H -ЯМР=метод протонного ядерного магнітного резонансу; МГц=мегагерц; DMCO-d_6 =дейтерований диметилсульфоксид; Н=водень; rt =кімнатна температура; $^\circ\text{C}$ =градуси Цельсія; Br_2 =бром; NaOH =гідроксид натрію; NaHSO_3 =бісульфіт натрію; K_2CO_3 =карбонат калію; NMP =N-метил-2-піролідон; BOP =(бензотриазол-1-ілокситрис (диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат); DBU =1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен; DIEA =диізопропілетиламін; MW=мікрохвильове випромінювання; KF=фторид калію; Pd(dppf)Cl_2 =[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид; Pd_2dba_3 =трис(добензиліденацетон)дипаладій; POCl_3 =оксихлорид фосфору (V); PE=петролейний ефір; EA=етилацетат; CDCl_3 =дейтерований хлороформ; MeOH=метанол; D_2O =дейтерована

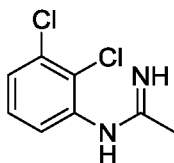
вода; ВЕРХ=високоєфективна рідинна хроматографія; ДМСО=диметилсульфоксид; MeCN (або ACN)=ацетонітрил; NIS=N-Йодсукцинімід; ДМФА=диметилформамід; K_3PO_4 =фосфат калію, трьохосновний; Et₂O=Діетиловий ефір; EtOAc=Етилацетат; EtOH=етанол; NaOMe=метоксид натрію; NaOEt=етоксид натрію; NCS=N-хлорсукцинімід; TBDMS=TBS=трет-бутилдиметилсиліл; ТФОК=трифтороцтова кислота; ДХМ=дихлорметан; Xantphos=4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен.

Приклад 1

6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримидин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль



Стадія 1: N-(2,3-дихлорфеніл)ацетимідамід



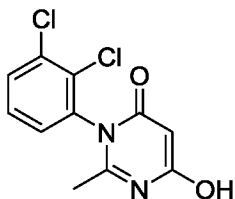
Метод А

У суміш 2,3-дихлораніліну (1,6 г, 10 ммоль) і MeCN (615 мг, 15,0 ммоль) в 1,2-дихлоретані (10 мл) додавали $AlCl_3$ (1,46 г, 1,10 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім нагрівали при 100°C протягом 18 годин у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали суміш льоду й води (30 мл), і водну фазу екстрагували дихлорметаном (50 мл×2). Потім додавали 2М розчин NaOH, доводячи значення pH до 10, і водну фазу екстрагували дихлорметаном (50 мл×3). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ і упарювали за зниженого тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді бежевого масла (950 мг, 47%). MS (ES⁺) для $C_8H_8Cl_2N_2$ обчислене: 202, знайдене: 203 [M+H]⁺. Отриманий продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Метод В

У реакторі для проведення реакцій під тиском пропускали через MeCN (123 мл) газоподібний HCl протягом 15 секунд при 0°C, одержуючи насичений розчин. Додавали 2,3-дихлоранілін (7,30 мл, 61,7 ммоль), при цьому випадав білий осад. Реактор герметично закривали, і суміш нагрівали при 120°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й збирали білий осад фільтруванням під вакуумом. Твердий продукт промивали діетиловим ефіром (20 мл × 3) і сушили у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (14,5 г, 98% вихід) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺) для $C_8H_8Cl_2N_2$ обчислене: 202, знайдене: 203 [M+H]⁺.

Стадія 2: 3-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримидин-4(3H)-он



Метод А

У розчин N-(2,3-дихлорфеніл)ацетимідаміду (950 мг, 4,68 ммоль) в 2-метоксиетан-1-олі (10 мл) додавали діетилмалонат (2,99 г, 18,7 ммоль) і NaOMe в MeOH (4М, 4,7 мл, 18 ммоль).

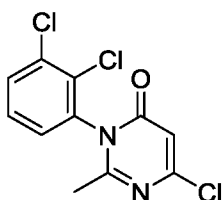
Суміш нагрівали при 120°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (50 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (50 мл). Водний шар підкисляли до pH~2 додаванням HCl (6М, водн.) і відокремлювали твердий осад фільтруванням, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1 г, 77%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES+) для $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$ обчислене: 270, знайдене: 271[M+H]⁺.

Метод В

У суспензію N-(2,3-дихлорфеніл)ацетимідаміду (30 г, 125 ммоль) в EtOH (125 мл) додавали диетилмалонат (38,2 мл, 250 ммоль) і NaOEt (20% в EtOH) (140 мл, 376 ммоль), і отриману суміш перемішували в герметично закритій пробірці при 120°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й видаляли леткі компоненти за зниженого тиску. Додавали в залишок воду (30 мл), суміш охолоджували до 0°C і підкисляли до pH~2 додаванням HCl (6М, водн.). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували 1 годину. Твердий осад відокремлювали фільтруванням, промивали діетиловим ефіром (20 мл х 2) і сушили за зниженого тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (26,3 г, 77%) у вигляді коричневої твердої речовини (суміш енантіомерів). MS (ES⁺) для $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$ обчислене: 270, знайдене: 271 [M+H]⁺.

Сполука зі Стадії 2 може існувати у вигляді суміші 3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону

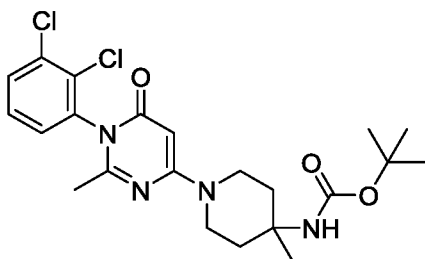
Стадія 3: 6-хлор-3-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он



Суміш 1-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4,6(1H,5H)-діону (250 мг, 0,92 ммоль) і POCl₃ (5 мл) нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали за зниженого тиску й повільно виливали в суміш води й льоду. Суміш екстрагували етилацетатом (15 мл×3). Органічний шар сушили й упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової флеш-хроматографії (EtOAc у петролейному ефірі, від 20 до 50%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (100 мг, 37,5%) (суміш енантіомерів). MS (ES⁺) для $C_{11}H_7Cl_3N_2O$ обчислене: 288, знайдене: 289[M+H]⁺.

Сполука зі Стадії 3 може існувати у вигляді суміші 6-хлор-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 6-хлор-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

Стадія 4: Трет-Бутил (1-(1-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл)-4-метилпіримідин-4-іл)карбамат



Суміш 6-хлор-3-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (100 мг, 0,35 ммоль), трет-бутил (4-метилпіперидин-4-іл)карбамата (89 мг, 0,42 ммоль) і DIEA (134 мг, 1,04 ммоль) у ДМФА (3 мл) перемішували при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували етилацетатом (15 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над MgSO₄ і упарювали за зниженого тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. MS (ES⁺) для $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_3$ обчислене: 466, знайдене: 467[M+H]⁺. Отриманий продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Сполука зі Стадії 4 може існувати у вигляді суміші трет-бутил (1-(1-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл)-4-метилпіперидин-4-іл) карбамату й трет-бутил (1-(1-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл)-4-метилпіперидин-4-іл)

іл)карбамату.

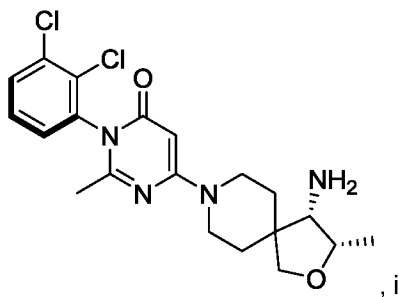
Стадія 5: 6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль

У розчин трет-бутил (1-(1-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл)-4-метилпіперидин-4-іл) карбамату (0,35 ммоль, неочищений) і ДХМ (3 мл) додавали ТФОК (1 мл). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин і упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали методом преп-ВЕРХ (Рухлива фаза: А=0,01% ТФОК/Н₂О, В=MeCN; Градієнт: В=60%-95% за 18 хвилин; Столпчик: Venusil СВР С18 (L) С18, 10 мкм, 21,2 мм x 250 мм, Cat. NO.: VX902520-L), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (110 мг, 86%); MS (ES⁺) для C₁₇H₂₀Cl₂N₄O обчислене: 366, знайдене: 367 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,03 (с, 3H), 7,80 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61–7,46 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,08–3,82 (м, 2H), 3,34–3,29 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,71 (т, J=5,5 Гц, 4H), 1,37 (с, 3H).

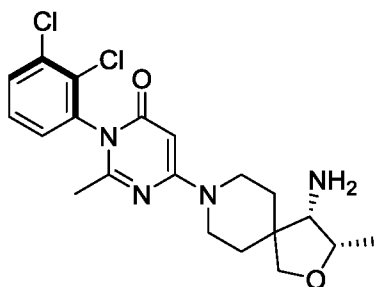
Сполука із Прикладу 1 може існувати у вигляді суміші трифторацетатної солі 6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й трифторацетатної солі 6-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

Приклад 2a і 2b

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 2a):



6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 2b):



У суспензію 3-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (Приклад 1, Стадія 2, 3,50 г, 12,9 ммоль) і (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-аміну дигідрохлориду (3,45 г, 14,2 ммоль) в MeCN (43 мл) додавали DBU (6,23 мл, 41,3 ммоль) і ВОР (6,85 г, 15,5 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Суміш упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (2-15% MeOH з 2% NH₄OH у ДХМ), одержуючи зазначені в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів (4,2 г, 77% вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Отриману суміш діастереомерів розділяли методом хіральної надкритичної рідинної хроматографії (Рухлива фаза: CO₂/метанол (0,25% ізопропіламін)=60/40; Швидкість потоку: 80 г/хв; 5 хв; Температура столпчика: 25°C; Протитиск: 100 бар; Столпчик: ES Industries ChromegaChiral CCS, 2,0 x 25,0 см), одержуючи зазначені в заголовку сполуки, Приклад 2a (19,7 г, 48%) у вигляді білої твердої речовини, і Приклад 2b (11,6 г, 28%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 2a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₂ обчислене: 422, знайдене: 423 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,21–4,16 (м, 1H), 3,86 (ушир.с, 2H), 3,79 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,40 (ддд, J=13,1, 9,1, 3,8 Гц, 1H), 3,31 (ддд, J=13,3, 9,4, 3,2 Гц,

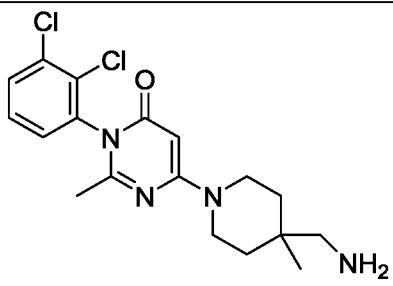
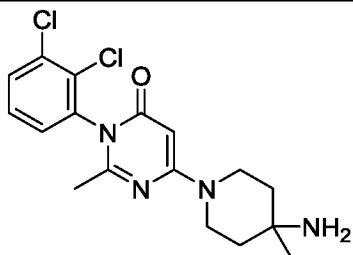
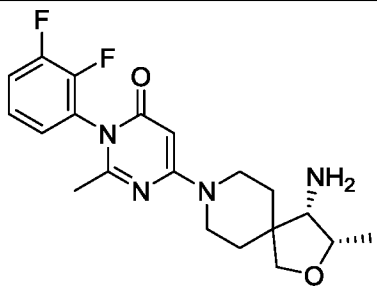
1H), 2,98 (д, J=4,5 Гц, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (ддд, J=13,4, 9,4, 3,9 Гц, 1H), 1,75–1,60 (м, 3H), 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 2b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₂ обчислене: 422, знайдене: 423 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,22–4,14 (м, 1H), 3,95–3,82 (м, 2H), 3,80 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,45–3,36 (м, 1H), 3,29 (ддд, J=13,3, 9,5, 3,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J=4,6 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,84 (ддд, J=13,4, 9,4, 3,9 Гц, 1H), 1,77–1,70 (м, 1H), 1,70–1,61 (м, 2H), 1,24 (д, J=6,4 Гц, 3H).

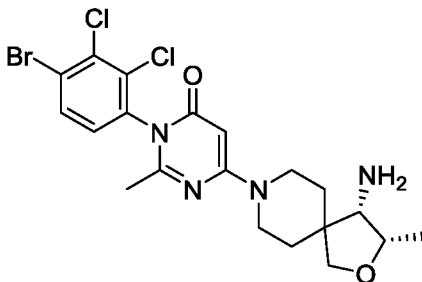
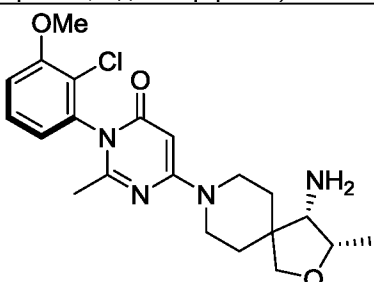
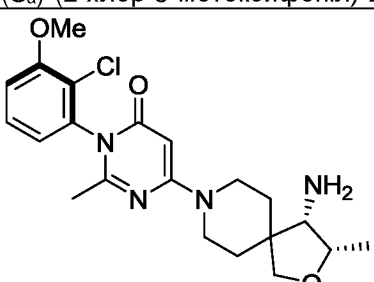
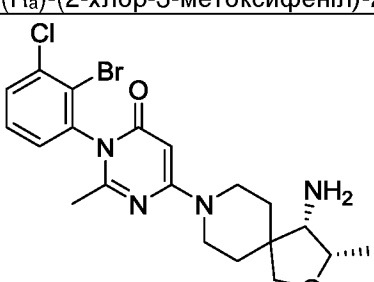
Наведені нижче Приклади були синтезовані способами, аналогічними способам, що застосовувалися в Прикладах 1 і 2, і в цілому їх можна одержати способами, описаними в даному тексті. Приклади можна одержати у вигляді вільних основ або у вигляді трифторацетатних солей.

Таблиця 1

Приклади 3-8

Пр.	Структура й назва за ІЮПАК	Обчисл. маса	Маса [M+H] ⁺
3	 6-[4-(амінометил)-4-метилпіперидин-1-іл]-3-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-он	380	381
4	 6-(4-аміно-4-етилпіперидин-1-іл)-3-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-он	380	381
5	 6-[(3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро [4.5]декан-8-іл]-3-(2,3-дифторфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-он	390	391

Продовження таблиці 1

6	 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро [4.5]декан-8-іл)-3-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он	500/502	501/503
7a	 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро [4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-хлор-3-метоксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он	418	419
7b	 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро [4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-хлор-3-метоксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он	418	419
8	 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро [4.5]декан-8-іл)-3-(2-бром-3-хлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он	466	467

Сполука із Прикладу 3 може існувати у вигляді суміші 6-[4-(амінометил)-4-метилпіримідин 1-іл]-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-ону й 6-[4-(амінометил)-4-метилпіперидин-1-іл]-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-ону.

Сполука із Прикладу 4 може існувати у вигляді суміші 6-(4-етилпіперидин-1-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-ону й 6-(4-аміно-4-етилпіперидин-1-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-ону.

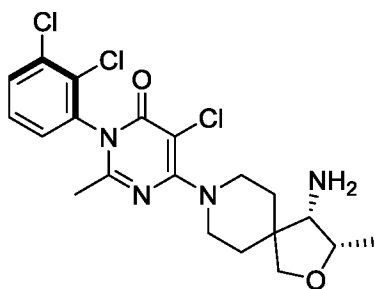
Сполука із Прикладу 5 може існувати у вигляді суміші 6-[(3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл]-3-(S_a)-(2,3-дифторфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-ону й 6-[(3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл]-3-(R_a)-(2,3-дифторфеніл)-2-метил-3,4-дигідропіримідин-4-ону.

Сполука із Прикладу 6 може існувати у вигляді суміші 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(4-бром-2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

5 Сполука із Прикладу 8 може існувати у вигляді суміші 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-бром-3-хлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-бром-3-хлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

Приклад 9

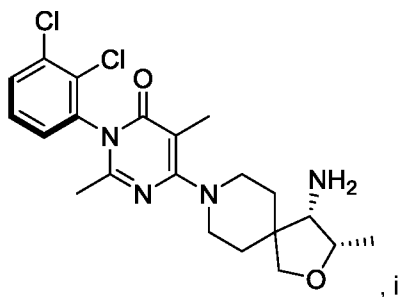
10 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-хлор-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он



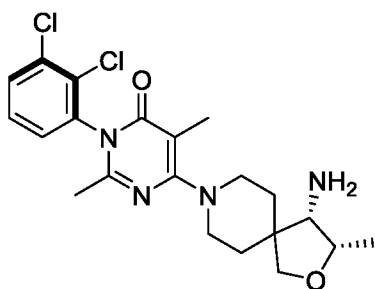
15 У розчин 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (Приклад 2b; 2,5 г, 5,9 ммоль) у ДХМ (30 мл) додавали NCS (946 мг, 7,09 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин. Суміш упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (2-15 % MeOH з 2% NH₄OH у ДХМ), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,1 г, 78% вихід) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₂₀H₂₃Cl₃N₄O₂ обчислене: 456, знайдене: 457 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,09–4,01 (м, 1H), 3,96–3,87 (м, 2H), 3,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,53–3,46 (м, 2H), 3,40 (ддд, J=12,9, 9,3, 3,1 Гц, 1H), 2,91 (д, J=5,1 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,81 (ддд, J=13,2, 9,3, 3,6 Гц, 1H), 1,71–1,65 (м, 1H), 1,59–1,54 (м, 1H), 1,54–1,48 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 10a і 10b

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 10a):

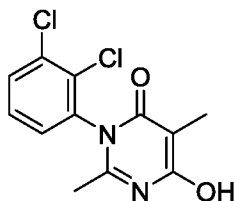


6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 10b):



Метод А

Стадія 1: 3-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3Н)-он



5

У суспензію N-(2,3-дихлорфеніл)ацетимідаміду гідрохлориду (Приклад 1, стадія 1) (44 г, 184 ммоль) в EtOH (184 мл) додавали диетил 2-метилмалонат (62,6 мл, 367 ммоль) і EtONa (206 мл, 551 ммоль), і отриману суміш перемішували в герметично закритій пробірці при 120°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й видаляли леткі компоненти за зниженого тиску. Додавали воду (200 мл), суміш охолоджували до 0°C і додавали HCl (6 M), доводячи pH до 2. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через скляний фільтр із папером, осад на фільтрі промивали діетиловим ефіром, збирали й сушили за зниженого тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (44,6 г, 156 ммоль, 85% вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂ обчислене: 284, знайдене: 285 [M+H]⁺.

Сполука зі Стадії 1 може існувати у вигляді суміші 3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону.

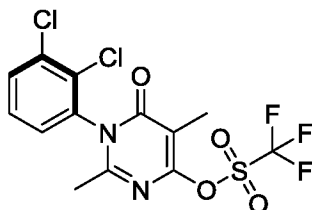
Стадія 2: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 10a) і 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 10b)

У суспензію 3-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону (30 г, 105 ммоль) і (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-аміну дигідрохлориду (28,1 г, 116 ммоль) в ацетонітрилі (351 мл) додавали DBU (50,8 мл, 337 ммоль) і BOP (51,2 г, 116 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Додавали (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-аміну дигідрохлорид (12,8 г, 52,5 ммоль) і DBU (15,8 мл, 105 ммоль), і суміш перемішували за кімнатної температури ще 24 години. Реакційну суміш упарювали за зниженого тиску. Залишок розділяли між ДХМ (200 мл) і водою (200 мл), шари розділяли, і водний шар екстрагували дихлорметаном (200 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (2-15% MeOH з 2% NH₄OH у ДХМ), одержуючи зазначені в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Отриману суміш діастереомерів розділяли методом хіральної надкритичної рідинної хроматографії (Рухлива фаза: CO₂ / метанол (0,25% ізопропіламін)=60/40; Швидкість потоку: 80 г/хв; 5 хв; Температура стовпчика: 25°C; Протитиск: 100 бар; Стовпчик: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 2,1 x 25,0 см), одержуючи зазначені в заголовку сполуки Приклад 10a (19,51 г, 42%, 98% ee) у вигляді білої твердої речовини (індивідуальний діастереомер) і Приклад 10b (19,25 г, 42%, >99% ee) у вигляді білої твердої речовини (індивідуальний діастереомер).

Приклад 10a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂ обчислене: 436, знайдене: 437 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83–7,77 (м, 1H), 7,57–7,50 (м, 2H), 4,09–4,02 (м, 1H), 3,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,58–3,51 (м, 2H), 3,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,21 (ддд, J=12,9, 9,3, 3,2 Гц, 1H), 3,13 (ддд, J=12,9, 9,4, 3,0 Гц, 1H), 2,89 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,78 (ддд, J=13,3, 9,5, 3,6 Гц, 1H), 1,66 (ддд, J=13,1, 9,1, 3,7 Гц, 1H), 1,57–1,52 (м, 1H), 1,52–1,47 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 10b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂ обчислене: 436, знайдене: 437 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83–7,77 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,57–7,50 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,09–4,02 (м, 1H), 3,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,58–3,51 (м, 2H), 3,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,22 (ддд, J=13, 9,5, 2,5 Гц, 1H), 3,12 (ддд, J=13,0, 9,5, 2,5 Гц, 1H), 2,89 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,78 (ддд, J=13,2, 9,5, 3,7 Гц, 1H), 1,66 (ддд, J=13,2, 9,5, 3,7 Гц, 1H), 1,58–1,46 (м, 2H), 1,28 (ушир.с, 2H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Метод В
 Стадія 1: 1-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл
 трифторметансульфонат



5

У суміш 3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону (Приклад 10, Метод А, Стадія 1) (100 г, 351 ммоль) і DIPEA (183 мл, 1,05 моль) у ДХМ (1,00 л) краплями додавали Tf₂O (116 мл, 701 ммоль, 116 мл) при -25°C. Отриману суміш перемішували при -25°C ~ -20°C протягом 1 години й при 20°C протягом 18 годин. Дві партії реакційної суміші поєднували. У суміш додавали воду (1 л), отриману суміш екстрагували дихлорметаном (1 л×2). Об'єднані органічні шари промивали 1М HCl (1 л, водн.), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (EtOAc у петролейному ефірі, 20%), одержуючи суміш діастереомерів (144 г, 336 ммоль, 47,8% вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. Отриману суміш діастереомерів розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії (стовпчик: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×50 мм, 10 мкм); рухлива фаза: [Neu-IPA]; В%: 15%-15%, 2,9 хв, 1100 хв), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (56,4 г, 18%, ee=99,5%) у вигляді коричневої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₃H₉Cl₂F₃N₂O₄S обчислене: 416, знайдене: 417 [M+H]⁺.

20

Стадія 2: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 10b)

У розчин (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-аміну (23,3 г, 95,6 ммоль, 1,05 екв., 2HCl) у ДМФА (50,0 мл) додавали DIPEA (47,1 г, 364 ммоль, 63,5 мл) і розчин 1-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2,5-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-іл трифторметансульфоната (38,0 г, 91,1 ммоль, 1,00 екв.) у ДМФА (200 мл) при 0°C. Отриману суміш перемішували при 15°C протягом 18 годин і додавали (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-амін (1,11 г, 4,55 ммоль, 2HCl). Отриману суміш перемішували при 25°C протягом 15 годин. Реакційну суміш упарювали за зниженого тиску. Додавали K₂CO₃ (15%, 500 мл, водн.), і водну фазу екстрагували дихлорметаном (200 мл×3). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO₂, MeOH у ДХМ, від 5 до 20%), потім методом обернено-фазної колонкової хроматографії (0,1% NH₃·H₂O, MeCN: H₂O (65:35)). Залишок розчиняли в гарячому MeOH (250 мл), в отриманий розчин додавали активоване вугілля (2,70 г), і суміш перемішували при 60°C протягом 15 хвилин. Суміш фільтрували й упарювали за зниженого тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку Приклад 10b (26,5 г, 66,5%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

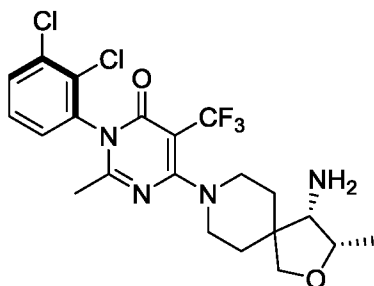
30

35

Приклад 11

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метил-5-(трифторметил)піримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль

40



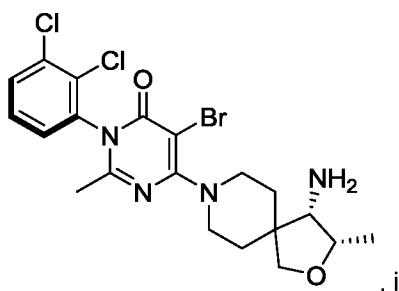
45

Суспензію 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-хлор-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (Приклад 9) (35 мг, 0,083 ммоль), ТФОК (9,6 мкл, 0,12 ммоль) і біс(((трифторметил)сульфініл) окси)цинку (55 мг, 0,16 ммоль) у ДХЕ (591 мкл)

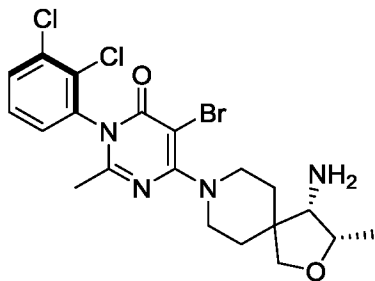
обробляли в ультразвуковій лазні, одержуючи однорідну суспензію, потім охолоджували до 0°C і додавали краплями трет-бутилгідропероксид (34 мкл, 0,25 ммоль). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували 2 години. Додавали воду (1 мл), шари розділяли, і водний шар екстрагували дихлорметаном (1 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Рухлива фаза: А=0,1% ТФОК/Н₂О, В=0,1% ТФОК/МеСН₃; Градієнт: В=20-50%; 20 хв; Столпчик: ХВridge С18, 5 мкм, 19 мм х 150 мм), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (15 мг, 30% вихід) у вигляді білої твердої речовини (єдиний діастереомер): MS (ES⁺) для C₂₁H₂₃Cl₂F₃N₄O₂ обчислене: 490, знайдене: 491 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90 (с, 3H), 7,84 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,63–7,56 (м, 2H), 4,24–4,17 (м, 1H), 3,96 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,91–3,83 (м, 2H), 3,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,50–3,44 (м, перекривання з Н₂О, 1H), 3,32–3,16 (м, перекривання з Н₂О, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,78 (д, J=13,8 Гц, 3H), 1,61 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,21 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Приклад 12a і 12b

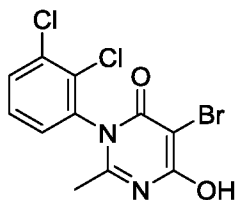
6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-бром-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 12a):



6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-бром-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 12b):



Стадія 1: 5-бром-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-он



У розчин 3-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (Приклад 1, стадія 2) (540 мг, 2 ммоль) у ДХМ (8 мл) додавали розчин NBS (356 мг, 2 ммоль) у ДХМ (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (680 мг, 97,1%). MS (ES⁺) для C₁₁H₇BrCl₂N₂O₂ обчислене: 350, знайдене: 351[M+H]⁺.

Сполука зі Стадії 1 може існувати у вигляді суміші 5-бром-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 5-бром-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

Стадія 2: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-бром-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 12a) і 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-бром-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 12b).

12b)

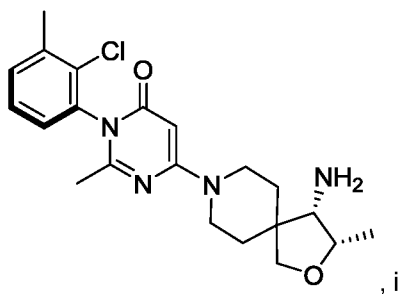
5-бром-3-(2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-он (80 мг, 0,23 ммоль), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-амін (67 мг, 0,27 ммоль), BOP (121 мг, 0,27 ммоль) і DBU (174 мг, 1,14 ммоль) в MeCN (2 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Суміш упарювали й очищали методом преп-ВЕРХ (NH₄HCO₃), одержуючи твердий продукт. Отриману суміш діастереомерів розділяли методом хіральної надкритичної рідинної хроматографії (Рухлива фаза: CO₂/ метанол (0,2% MEA)=30/70; Швидкість потоку: 80 г/хв; 5 хв; Температура стовпчика: 35°C; Протитиск: 100 бар; Стовпчик: AD 20*250мм, 10мкм (Daicel), одержуючи Приклад 12a у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 16%) і Приклад 12b у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 13%).

Приклад 12a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-бром-3-(S_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₀H₂₃BrCl₂N₄O₂ обчислене: 500, 502, знайдене: 501, 503 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,83 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,09–4,02 (м, 1H), 3,93–3,82 (м, 2H), 3,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,50–3,36 (м, 3H), 2,91 (д, J=5,1 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,86–1,78 (м, 1H), 1,68–1,59 (м, 1H), 1,61–1,47 (м, 2H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

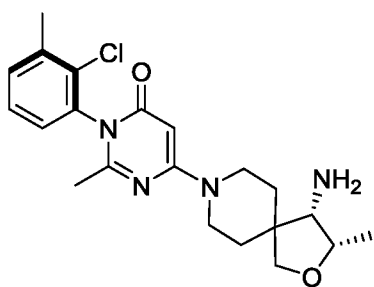
Приклад 12b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-бром-3-(R_a)-(2,3-дихлорфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₀H₂₃BrCl₂N₄O₂ обчислене: 500, 502, знайдене: 501, 503 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,83 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,10–4,00 (м, 1H), 3,94–3,82 (м, 2H), 3,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,53–3,36 (м, 3H), 2,91 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,81 (ддд, J=13,0, 9,3, 3,4 Гц, 1H), 1,69 (ддд, J=12,9, 9,1, 3,6 Гц, 1H), 1,61–1,46 (м, 2H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 13a і 13b

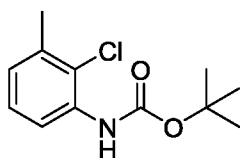
6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 13a):



6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 13b):



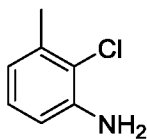
Стадія 1: Трет-бутил 2-хлор-3-метилфенілкарбамат



Суміш 1-бром-2-хлор-3-метилбензолу (4,0 г, 19,6 ммоль), Pd₂dba₃ (1014 мг, 0,98 ммоль), Xantphos (566 мг, 0,98 ммоль), трет-бутилкарбамата (3,41 г, 29,4 ммоль) і Cs₂CO₃ (9,58 г, 29,4 ммоль) у диоксані (120 мл) перемішували при 110°C протягом 2 годин і потім охолоджували до

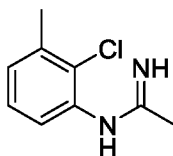
кімнатної температури. Додавали воду (150 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (150 мл×2). Органічний шар сушили й упарювали. Залишок очищали методом колонкової флеш-хроматографії (PE, 100%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (4,2 г, 89%). MS (ES+) для $C_{12}H_{16}ClNO_2$ обчислене: 241, знайдене: 187 [M-55+H]⁺.

5 Стадія 2: 2-хлор-3-метиланілін



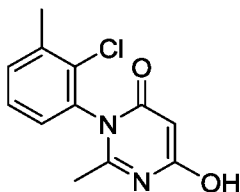
10 Суміш трет-бутил 2-хлор-3-метилфенілкарбамата (4,2 г, 17,4 ммоль) і 2M HCl (40 мл в MeOH) перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Суміш упарювали, промивали діетиловим ефіром (40 мл) і сушили у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2,3 г, 93%). MS (ES+) для C_7H_8ClN обчислене: 141, знайдене: 142 [M+H]⁺.

15 Стадія 3: N-(2-хлор-3-метилфеніл)ацетимідамід



20 Суміш 2-хлор-3-метиланіліна (1,4 г, 9,93 ммоль) в HCl (1н. розчин в CH_3CN , 15 мл) нагрівали при 120°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і осад на фільтрі промивали діетиловим ефіром (15 мл). Осад на фільтрі сушили у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 66%). MS (ES+) для $C_9H_{11}ClN_2$ обчислене: 182, знайдене: 183 [M+H]⁺.

Стадія 4: 3-(2-хлор-3-метилфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-он



25

30 У розчин N-(2-хлор-3-метилфеніл)ацетимідаміду (1,2 г, 6,6 ммоль) в 2-метоксиетан-1-олі (12 мл) додавали діетилмалонат (4,22 г, 26,36 ммоль) і CH_3ONa/CH_3OH (4M, 6,6 мл, 26 ммоль). Суміш нагрівали при 120°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (50 мл), і водну фазу промивали діетиловим ефіром (50 мл). Водний шар підкисляли до pH~2 додаванням 6 г. HCl і екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Органічний шар сушили й упарювали. Залишок промивали етилацетатом, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (300 мг, 18%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES+) для $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ обчислене: 250, знайдене: 251 [M+H]⁺.

35 Сполука зі Стадії 4 може існувати у вигляді суміші 3-(S_a) (2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(R_a) (2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

40 Стадія 5: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 13a) і 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 13b)

45 У суспензії 3-(2-хлор-3-метилфеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (150 мг, 0,6 ммоль) і (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-аміну дигідрохлориду (173 мг, 0,72 ммоль) в MeCN (3 мл) додавали DBU (183 мг, 1,2 ммоль) і BOP (318 мг, 0,72 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Суміш упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали методом преп-ВЕРХ (А: вода (0,05% ТФОК, В: ACN), 18-28% В за 10 хвилин, зупинка через 15 хвилин. Столпчик: Sunfire prep C18 10 мкм, OBD 19*250мм), одержуючи зазначену в заголовку трифторацетатну сіль Приклад 13a, (40 мг, 25%) і

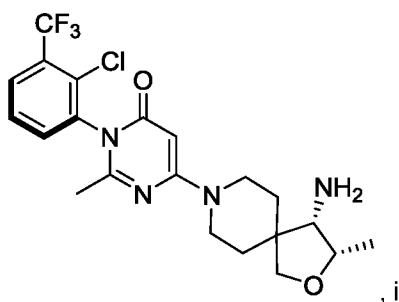
зазначену в заголовку трифторацетатну сіль Приклад 13b (60 мг, 38%).

Приклад 13a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль: MS (ES⁺) для C₂₃H₂₈ClF₃N₄O₄ обчислене: 402, знайдене: 403 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 3H), 7,49-7,48 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,29-7,28 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,21-4,19 (м, 2H), 3,87-3,85 (м, 1H), 3,70-3,68 (м, 1H), 3,41-3,39 (м, 2H), 3,05-3,02 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,69-1,68 (м, 3H), 1,55-1,53 (м, 1H), 1,21-1,20 (д, J = 7 Гц, 3H).

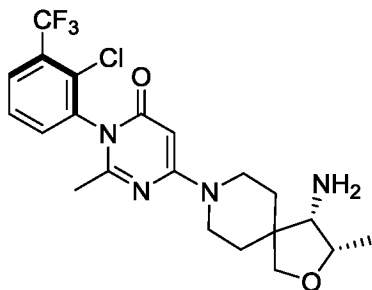
Приклад 13b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-хлор-3-метилфеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль: MS (ES⁺) для C₂₃H₂₈ClF₃N₄O₄ обчислене: 402, знайдене: 403 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,01(с, 3H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,29-7,28 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,22-4,19 (м, 2H), 3,88-3,86 (м, 2H), 3,69-3,68 (м, 1H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,06-3,00 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,71-1,68 (м, 3H), 1,54-1,51 (м, 1H), 1,22-1,21 (д, J = 6 Гц, 3H).

Приклад 14a і 14b

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 14a):



6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 14b):



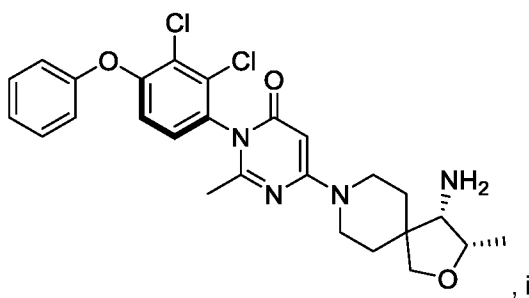
Приклади 14a і 14b синтезували способами, які були аналогічні способам синтезу, що використовувалися в Прикладах 13a і 13b, і в цілому можуть бути отримані способами, описаними в даному тексті. Ці Приклади можуть бути отримані у вигляді вільних основ або у вигляді трифторацетатних солей.

Приклад 14a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль: MS (ES⁺) для C₂₁H₂₄ClF₃N₄O₂ обчислене: 456, знайдене: 457 [M+H]⁺.

Приклад 14b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль: MS (ES⁺) для C₂₁H₂₄ClF₃N₄O₂ обчислене: 456, знайдене: 457 [M+H]⁺.

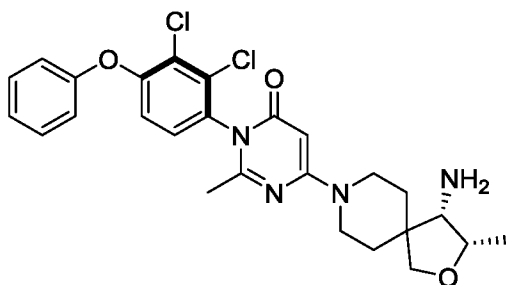
Приклад 15a і 15b

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 15a):

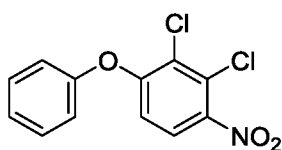


6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 15b):

5



Стадія 1: 2,3-дихлор-1-нітро-4-феноксibenзол



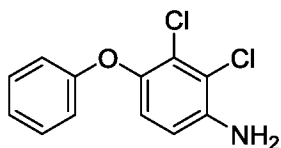
10

У розчин фенолу (1,1 г, 12 ммоль) у сухому N,N-диметилформаміді (15 мл) додавали NaN (520 мг, 13 ммоль, 60%) невеликими порціями при 0°C, і отриману суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин. Додавали 2,3-дихлор-1-фтор-4-нітробензол (2,1 г, 10 ммоль), суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Суміш очищали методом хроматографії на силікагелі (EtOAc у петролейному ефірі, від 0 до 15%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,0 г, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ES+) для C₁₂H₇Cl₂NO₃ обчислено 282; знайдено: 283.

15

Стадія 2: 2,3-дихлор-4-феноксианілін

20

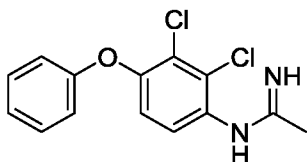


2,3-дихлор-1-нітро-4-феноксibenзол (1,8 г, 6,4 ммоль) і SnCl₂·2H₂O (14,3 г, 64 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при 85°C протягом 5 годин. Отриману суміш доводили до pH>9 додаванням насиченого водяного розчину NaHCO₃, твердий осад відфільтровували й промивали етилацетатом (50 мл×3). Органічну фазу сушили, упарювали за зниженого тиску й очищали методом хроматографії на силікагелі (EtOAc у петролейному ефірі, від 0 до 40%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 73%) у вигляді коричневої твердої речовини. MS (ES+) для C₁₂H₉Cl₂NO обчислено 252; знайдено: 253.

25

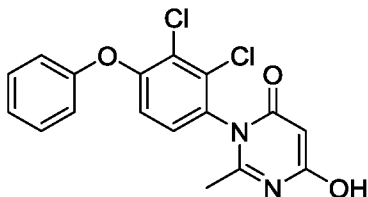
30

Стадія 3: N-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)ацетимідамід



2,3-дихлор-4-феноксианілін (1,0 г, 3,9 ммоль) в HCl/MeCN (1M, 20 мл) нагрівали в герметично закритій пробірці при 120°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, твердий осад відфільтровували й промивали ацетонітрилом (5 мл), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,9 г, 70%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES+) для C₁₄H₁₂Cl₂N₂ обчислено 293, знайдено: 294.

Стадія 4: 3-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-он



Реакцію проводили за методикою, описаною для Прикладу 1, Стадія 2, Метод В, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,5 г, 54 %) у вигляді коричневої твердої речовини. MS (ES+) для C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₃ обчислено 361; знайдено 362.

Сполука зі Стадії 4 може існувати у вигляді суміші 3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

Стадія 5: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 15a) і 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 15b)

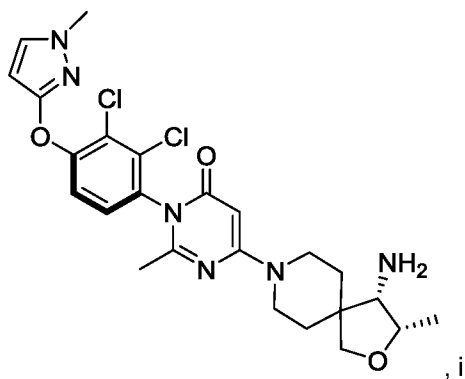
Реакцію проводили за методикою, описаною для Прикладі 2, Стадія 1. Отриману суміш діастереомерів розділяли методом хіральної надкритичної рідинної хроматографії (співрозчинник: MeOH (0,2% метанол-аміак), Столпчик: AD-H, 4,6 x 100 мм), одержуючи зазначені в заголовку сполуки Приклад 15a (25 мг, 18%) і 15b (27 мг, 19%).

Приклад 15a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES+) для C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃ обчислене: 514, знайдено: 515 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44 (м, 2H), 7,37 (дд, J=9, 2 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9, 1 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9, 2 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,88 (д, J=9 Гц, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,73 (д, J=9 Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,03 (д, J=5 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,83-1,67 (м, 4H), 1,23 (д, J=6 Гц, 3H).

Приклад 15b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-феноксифеніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES+) для C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃ обчислено 514; знайдено: 515 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,51-7,41 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,6, 0,8 Гц, 2H), 7,07 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 5,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,07 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,42 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,14 (д, J=3,9 Гц, 3H), 1,89-1,61 (м, 4H), 1,23 (дд, J=11,7, 6,4 Гц, 3H).

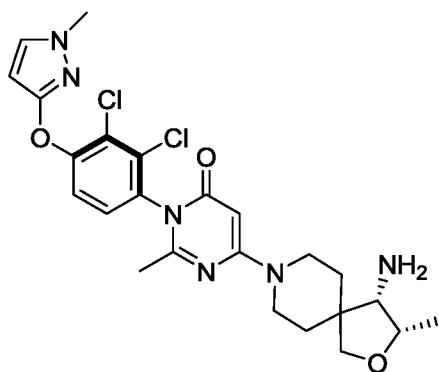
Приклад 16a і 16b

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 16a):



6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль (Приклад 16b):

5



Приклади 16a і 16b синтезували способами, які були аналогічні способам синтезу, що використовувалися в Прикладах 15a і 15b, і в цілому можуть бути отримані способами, описаними в даному тексті. Ці Приклади можуть бути отримані у вигляді вільних основ або у вигляді трифторацетатних солей.

10

Приклад 16a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль: MS (ES⁺) для C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ обчислене: 518, знайдене: 519 [M+H]⁺.

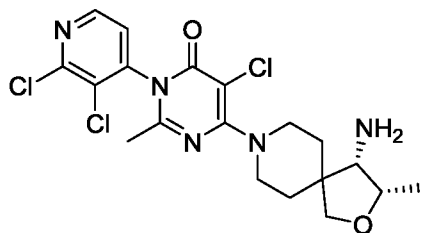
15

Приклад 16b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону трифторацетатна сіль: MS (ES⁺) для C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ обчислене: 518, знайдене: 519 [M+H]⁺.

Приклад 17

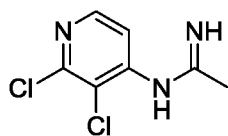
6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-хлор-3-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он

20



Стадія 1: N-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)ацетимідамід

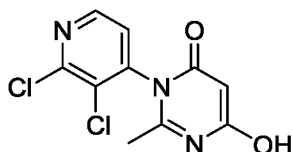
25



У розчин 2,3-дихлор-4-йодпіридину (1 г, 3,6 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали ацетимідамід

гідрохлорид (345 мг, 3,65 ммоль), Cs_2CO_3 (2,4 г, 7,4 ммоль) і $\text{Cu}(\text{I})\text{I}$ (70 мг, 0,36 ммоль), і отриману суміш перемішували при 90°C протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли ацетонітрилом (20 мл), фільтрували через целіт, і фільтрат упарювали за зниженого тиску, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді сірої твердої речовини (0,83 г, 100%).

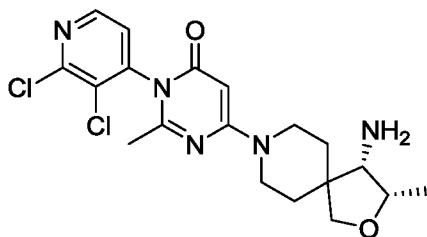
5 Стадія 2: 3-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-он



10 У суспензію N-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)ацетимідаміду (1) (500 мг, 2,45 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали біс(2,4,6-трихлорфеніл)малонат (1,2 г, 2,6 ммоль), і отриману суміш перемішували при 90°C протягом 2 годин. Видаляли леткі компоненти за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (20 мл) і промивали водою (5 мл). Шари розділяли, і органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували й упарювали за зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % MeOH у ДХМ), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (280 мг, 42% вихід) у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини. MS (ES+) для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ обчислене: 271, знайдене: 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Сполука зі Стадії 2 може існувати у вигляді суміші 3-(R_a)-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(S_a)-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

Стадія 3: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он



25 До 3-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-6-гідрокси-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (100 мг, 0,37 ммоль), (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-4-аміну дигідрохлориду (89 мг, 0,37 ммоль), ВОР (244 мг, 0,551 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали DBU (0,11 мл, 0,73 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Рухлива фаза: $\text{A}=0,1\%$ ТФОК/ H_2O , $\text{B}=0,1\%$ ТФОК/ MeCN ; Градієнт: $\text{B}=10-50\%$; 20 хв; Столпчик: C18), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (92 мг, 0,22 ммоль, 59% вихід) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ обчислене: 423, знайдене: 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Сполука зі Стадії 3 може існувати у вигляді суміші 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

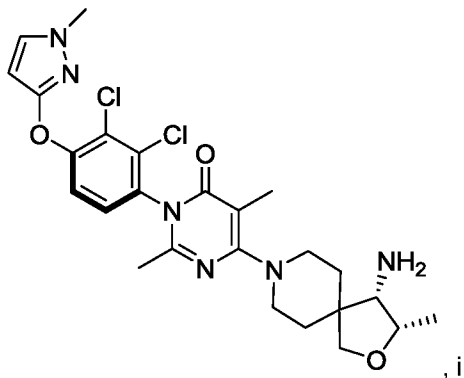
Стадія 4: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-хлор-3-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он

40 У ємність завантажували 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-он (40 мг, 0,047 ммоль), NCS (15 мг, 0,11 ммоль) і ДХМ (1,0 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 хвилин. Видаляли леткі компоненти за зниженого тиску. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Рухлива фаза: $\text{A}=0,1\%$ ТФОК/ H_2O , $\text{B}=0,1\%$ ТФОК/ MeCN ; Градієнт: $\text{B}=10-40\%$; 20 хв; Столпчик: C18), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (12 мг, 0,026 ммоль, 11% вихід) у вигляді білого порошку. MS (ES+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ обчислене: 457, знайдене: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (д, $\text{J}=5,0$ Гц, 1 H); 7,94 (м, 2 H); 7,82 (м, 1H); 4,16-4,26 (м, 2 H); 3,86 (м, 1 H); 3,71 (д, $\text{J}=10$ Гц, 1 H); 3,17-3,26 (м, 3 H); 2,81 (д, $\text{J}=10,68$ Гц, 1 H), 2,06 (с, 3H), 1,73-1,81 (м, 3 H), 1,62 (м, 1 H), 1,22 (д, $\text{J}=5,0$ Гц, 3 H).

Сполука із Прикладу 17 може існувати у вигляді суміші 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-хлор-3-(S_a)-(2,3-дихлорпіридин-4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону й 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-хлор-3-(R_a)-(2, 4-іл)-2-метилпіримідин-4(3H)-ону.

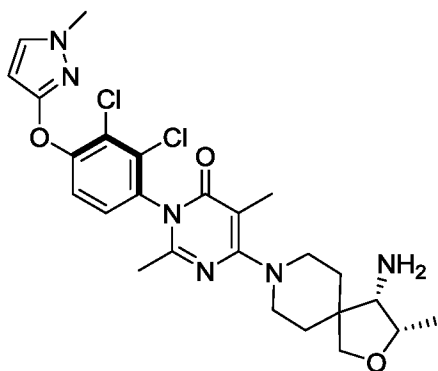
5 Приклад 18a і 18b

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси) феніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 18a):



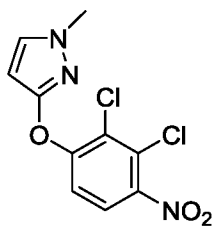
10

6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси) феніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 18b):



15

Стадія 1: 3-(2,3-дихлор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-піразол

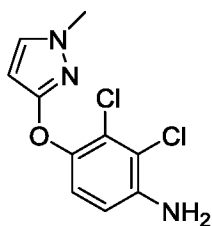


20

Суміш 2,3-дихлор-1-фтор-4-нітробензолу (1,3 г, 6,2 ммоль), 1-метил-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону (729 мг, 7,4 ммоль), K₂CO₃ (1,7 г, 12,4 ммоль) в MeCN (30 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і екстрагували етилацетатом (100 мл×3). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували й упарювали, і залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (EtOAc у петролейному ефірі, 10%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,5 г, 84%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₀H₇Cl₂N₃O₃ обчислене: 287; знайдене: 288 [M+H]⁺.

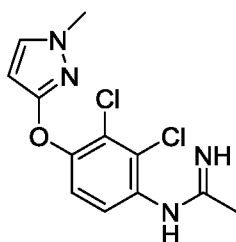
25

Стадія 2: 2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси) анілін



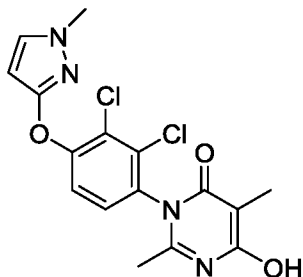
У розчин 3-(2,3-дихлор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-піразолу (1,5 г, 5,2 ммоль) в AcOH (10 мл) додавали Fe (1,4 г, 26 ммоль). Отриману суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду (60 мл) і екстрагували етилацетатом (100 мл×3). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували й упарювали. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (EtOAc у петролейному ефірі, 50%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 90%) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₀H₉Cl₂N₃O обчислене: 257, знайдене: 258[M+H]⁺.

Стадія 3: N-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)ацетимідамід



Суміш 2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)аніліну (1,2 г, 4,7 ммоль) в HCl/CH₃CN (1 M, 10 мл) перемішували в герметично закритій пробірці при 120°C протягом 24 годин. Суміш упарювали й залишок промивали діетиловим ефіром (10 мл). Осад відфільтровували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 86%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₂H₁₂Cl₂N₄O обчислене: 298, знайдене: 299[M+H]⁺.

Стадія 4: 3-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он



У розчин диетил 2-метилмалоната (1,4 г, 8,0 ммоль) в EtOH (6 мл) додавали CH₃ONa/CH₃OH (4 M, 2 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хвилин. Додавали N-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)ацетимідамід (600 мг, 2 ммоль) і суміш перемішували при 120°C протягом 4 годин. Суміш виливали у воду (30 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (30 мл×2). Значення pH водного шару доводили до pH 5 додаванням AcOH і екстрагували етилацетатом (80 мл×3). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували й упарювали. Сирий продукт промивали діетиловим ефіром (10 мл), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (320 мг, 42%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₃ обчислене: 380, знайдене: 381 [M+H]⁺.

Сполука зі Стадії 4 може існувати у вигляді суміші 3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону.

Стадія 5: 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 18a) і 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 18b)

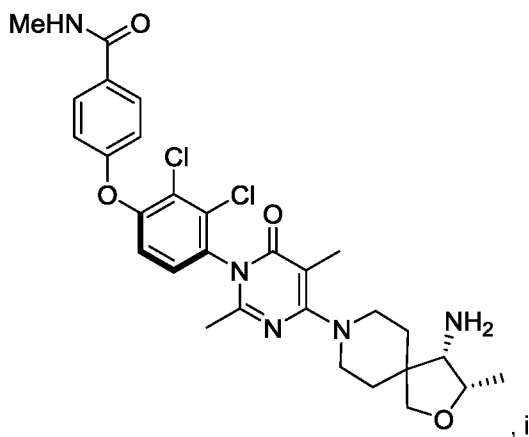
У суспензію 3-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону (100 мг, 0,26 ммоль) і (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5] декан-4-амін дигідрохлориду (126 мг, 0,52 ммоль) в MeCN (8 мл) додавали DBU (395 мг, 2,6 ммоль) і ВОР (230 мг, 0,52 ммоль), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 48 годин. Суміш упарювали за зниженого тиску й залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Рухлива фаза: А=0,05% ТФОК/Н₂О, В=MeCN; Градієнт: В=21-31%; 10 хв; Столпчик: С18) і розділяли діастереомери, використовуючи колонкові Chiralpak OZ (20×250 мм) з СО₂ і 0,2%-ний аміак у метанолі (45:55) у якості елюента, швидкість потоку 80 г/хв, УФ-Детектування (214 нм), одержуючи Приклад 18a (7 мг, 5%) і Приклад 18b (9 мг, 7%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 18a. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(S_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₃ обчислене: 532 знайдене: 533 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,46 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,14-7,23 (м, 2H), 5,84 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,12-4,15 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 1H), 3,62-3,68 (м, 6H), 3,17-3,20 (м, 3H), 2,95-2,96 (м, 1H), 1,99 (с, 3 H), 1,90 (с, 3 H), 1,57-1,78 (м, 4H), 1,18 (с, 1 H), 1,12 (д, J=6 Гц, 3H).

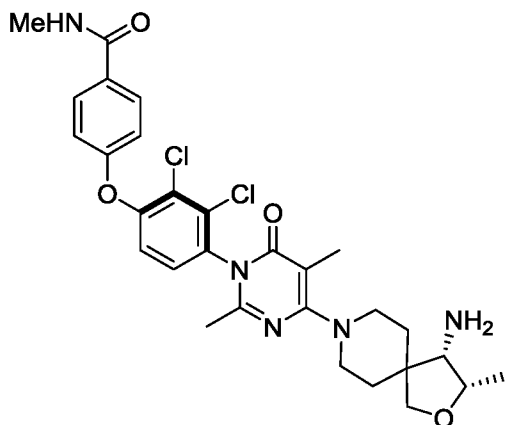
Приклад 18b. 6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-3-(R_a)-(2,3-дихлор-4-((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)феніл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₃ обчислене: 532 знайдене: 533 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 5,96 (д, J=3 Гц, 1H), 4,24-4,26 (м, 1H), 3,83-3,89 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 6H), 3,18-3,29 (м, 3H), 3,05-3,06 (м, 1H), 2,69 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,66-1,88 (м, 4H), 1,23 (д, J=7 Гц, 3H).

Приклад 19a і 19b

4-(4-(4-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5] декан-8-іл)-2,5-диметил-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)-(S_a)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамід (Приклад 19a):



4-(4-(4-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5] декан-8-іл)-2,5-диметил-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)-(R_a)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамід (Приклад 19b):



Приклади 19a і 19b синтезували способами, які були аналогічні способам синтезу, що використовувалися в Прикладах 15a і 15b, і в цілому можуть бути отримані способами,

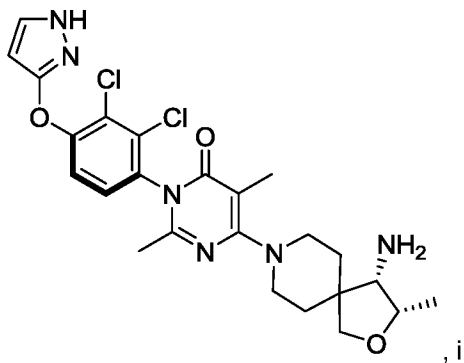
описаними в даному тексті. Ці Приклади можуть бути отримані у вигляді вільних основ або у вигляді трифторацетатних солей.

Приклад 19a. 4-(4-(4-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметил-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)-(S_a)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамід: MS (ES⁺) для C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₄ обчислене: 585, знайдене: 586 [M+H]⁺.

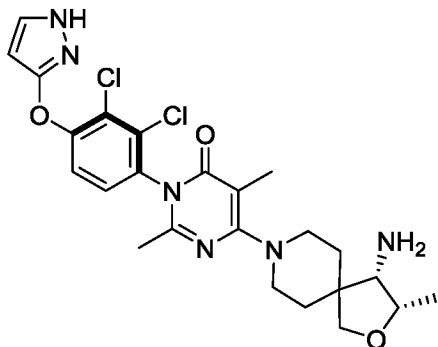
Приклад 19b. 4-(4-(4-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметил-6-оксопіримідин-1(6H)-іл)-(R_a)-(2,3-дихлорфенокси)-N-метилбензамід: MS (ES⁺) для C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₄ обчислене: 585, знайдене: 586 [M+H]⁺.

Приклад 20a і 20b

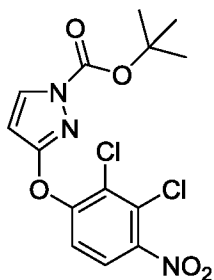
3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(S_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 20a):



3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(R_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 20b):

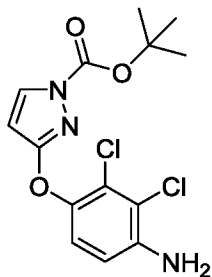


Стадія 1: трет-бутил 3-(2,3-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



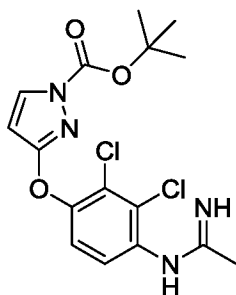
Суміш трет-бутил 3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-1-карбоксилату (687 мг, 3,73 ммоль), 2,3-дихлор-1-фтор-4-нітробензолу (650 мг, 3,11 ммоль) і K₂CO₃ (858 мг, 6,22 ммоль) у ДМСО (10 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин. Додавали воду (20 мл), і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували й очищали методом колонкової хроматографії (EtOAc у петролейному ефірі; від 20 до 50%), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (800 мг, 67%) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (ES⁺) для C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₅ обчислене: 373, знайдене: 318 [M-56+H]⁺.

Стадія 2: трет-бутил 3-(4-аміно-2,3-дихлорфенокси)-1H-піразол-1-карбоксилат



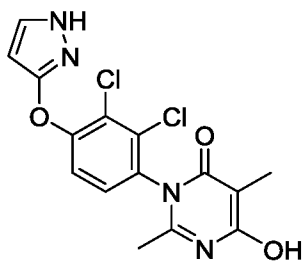
Суспензію трет-бутил 3-(2,3-дихлор-4-нітрофенокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,2 г, 3,2 ммоль), Pt/C (200 mg) в EtOH (100 мл) перемішували в атмосфері водню за кімнатної температури 16 годин. Суміш фільтрували, і фільтрат упарювали, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (1,1 г, 100%) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (ESI+) для $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_3$ обчислене: 343, знайдене: 288 $[M-56+H]^+$.

Стадія 3: N-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-2,3-дихлорфеніл)ацетимідамід



Суміш трет-бутил 3-(4-аміно-2,3-дихлорфенокси)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,1 г, 3,2 ммоль) в HCl/CH₃CN (1M, 20 мл) перемішували в герметично закритій пробірці при 110°C протягом 4 годин. Суміш упарювали, одержуючи сирий N-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-2,3-дихлорфеніл)ацетимідамід. MS (ESI+) для $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O$ обчислене: 284, знайдене: 285 $[M+H]^+$.

Стадія 4: 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он



У суміш N-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-2,3-дихлорфеніл)ацетимідаміду (600 мг, 2,11 ммоль) діетил 2-метилмалонату (1,84 г, 10,6 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали CH₃ONa/CH₃OH (4 M, 2,64 мл). Суміш перемішували при 110°C протягом 5 годин. Суміш упарювали й розчиняли залишок у воді (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (20 мл) і доводили значення pH до 5 додаванням 6н. HCl. Випадав осад, його відфільтровували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (300 мг, 38,7%) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (ESI+) для $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O_3$ обчислене: 366, знайдене: 367 $[M+H]^+$.

Сполука зі Стадії 4 може існувати у вигляді суміші 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(S_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону й 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(R_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-гідрокси-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-ону.

Стадія 5: 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(S_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 20a) і 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(R_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он (Приклад 20b)

Експеримент проводили за методикою, описаною для Прикладів 18a і 18b, стадія 5. Суміш

розділяли на колонку Chiralpak OZ (20×250 мм) з CO₂ і 0,2%-ним аміаком у метанолі (50:50) у якості елюента, швидкість потоку 80 г/хв, УФ-детектування (214 нм), одержуючи Приклад 20a (15 мг, 11%) і Приклад 20b (13 мг, 11%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 20a. 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(S_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ обчислене: 518, знайдене: 519 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (д, J=0,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,12–3,99 (м, 1H), 3,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,60–3,52 (м, 2H), 3,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,23–3,07 (м, 2H), 2,93 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,81–1,74 (м, 1H), 1,70–1,63 (м, 1H), 1,59–1,47 (м, 2H), 1,23 (с, 1H), 1,09 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Приклад 20b. 3-(4-((1H-піразол-3-іл)окси)-(R_a)-2,3-дихлорфеніл)-6-((3S,4S)-4-аміно-3-метил-2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,5-диметилпіримідин-4(3H)-он: MS (ES⁺) для C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ обчислене: 518, знайдене: 519 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,57 (с, 1H), 7,81–7,75 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,05 (т, J=2,1 Гц, 1H), 4,10–4,01 (м, 1H), 3,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,61–3,51 (м, 2H), 3,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,23–3,18 (м, 1H), 3,15–3,06 (м, 1H), 2,93 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,80–1,75 (м, 1H), 1,70–1,63 (м, 1H), 1,58–1,48 (м, 2H), 1,32–1,19 (м, 2H), 1,09 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Приклад 21. Тест біологічної активності

Активність сполук, описаних у Прикладах у даній заявці, як інгібіторів RTPN11 проілюстрована в описаних нижче тестах.

RTPN11 ферментний аналіз

Рекомбінантний повнорозмірний людський RTPN11 білок дикого типу й E76K мутантний клонували, експресували (система E. coli) і виділяли із двостадійним очищенням, використовуючи Ni-афінну хроматографію й потім S75 гель-проникаючу хроматографію.

Фосфатазну активність повнорозмірного RTPN11(RTPN11-WT) ферменту дикого типу або RTPN11-E76K мутантного ферменту заміряли з використанням флуорогенного 6,8-дифтор-4-метилумбеліферилфосфату (DiFMUP; Molecular Probes) у якості субстрату. Фермент (250 пМ) інкубували з концентраціями тестованих сполук, що збільшуються, або без додавання сполук у буфері для проведення аналізу (62,5 мМ HEPES, 125 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 1,25 мМ TECP, 0,1% BSA) протягом 30 хвилин за кімнатної температури. Реакції ініціювали додаванням DiFMUP (50 мкМ) за кімнатної температури в 384-ячковому чорному планшеті з фінальним обсягом реакційної суміші 20 мкл, у буфері для проведення аналізу. Через 1 годину заміряли сигнал флуоресценції DiFMUP (Ex:340/Em:460) за допомогою планшет-ридера Envision. Аналізували криві залежності відповіді від дози за допомогою програми аналізу регресійної кривої IC₅₀ (GeneData Screener). Криві нормалізували за результатами контрольних зразків без інгібітору (верхній) і без субстрату (нижній). Отримані результати наведені нижче в таблиці 2.

Таблиця 2

Біологічна активність в інгібуванні
RTPN11-E76K мутантного ферменту

Приклад #	IC ₅₀ , нМ
1	510
2a	7047
2b	122
3	310
4	480
5	1172
6	203
7a	>10000
7b	153
8	360
9	45
10a	2583
10b	28
11	366
12a	3457
12b	20
13a	7500

13b	186
14a	>1000
14b	703
15a	>1000
15b	148
16a	9552
16b	92
17	618
18a	511
18b	3
19b	12
20b	5

Аналіз таргетованого ERK фосфорилування (фосфо-ERK)

Клітини KYSE-520 (10000 клітин на лунку) поміщали в 384-ямковий планшет в 20 мкл середовища (RPMI-1640, без фенолового червоного, містить 10% ембріональної бичачої сироватки) і інкубували 16 годин при 37°C, 5% CO₂. ДМСО (контроль) або концентрації тестованих сполук, що збільшуються, розводили в середовищі, додавали в 384-ямковий планшет (10 мкл на лунку, фінальна концентрація ДМСО 1%), і потім клітини інкубували з тестованими сполуками 2 години. Концентрацію фосфо-ERK вимірювали за допомогою набору "TR-FRET based phospho-ERK1/2 HTRF kit" (CisBio, 64ERKPEH) згідно з рекомендаціями виробника, і вимірювали інтенсивність сигналу флуоресценції при 665 нм і 620 нм за допомогою планшет-ридера Synergy Neo. Аналізували криві залежності відповіді від дози за допомогою програми аналізу регресійної кривої IC₅₀ (GeneData Screener). Криві нормалізували за результатами контрольних зразків без інгібітору (верхній) і з 1 мкМ селуметиніба (нижній). Деякі сполуки за даним винаходом показали IC₅₀<1 мкМ.

Аналіз утворення колоній

Клітини KYSE-520 (2000 клітин на лунку) поміщали в 6-ямковий планшет, що містить 2 мл середовища (RPMI-1640, містить 10% ембріональної бичачої сироватки), у присутності ДМСО (контроль; 1% фінальна концентрація) або концентрацій тестованої сполуки, що збільшуються. Після 14 днів інкубування при 37°C у зволоженому інкубаторі з 5% CO₂, колонії фіксували й фарбували розчином з 0,1% кристалічного фіолетового й 15% етанолу. Проводили зчитування планшетів і підрахунок площі колоній, потім нормалізовували за ДМСО за допомогою додатка ImageJ, Colony Area (Guzmán, Camilo, Plos one 2014). Деякі сполуки за даним винаходом показали IC₅₀<1 мкМ).

Протипухлинну ефективність in vivo для Прикладу 2b оцінювали на мишах NSG (NOD scid gamma) з підшкірно імплантованими KYSE520 ксенотрансплантатами. Приклад 2b вводили через шлунковий зонд один раз на добу протягом 21 дня в дозуваннях 300 мг/кг, 50 мг/кг, 15 мг/кг і 5 мг/кг. Приклад 2b продемонстрував дозозалежне інгібування росту пухлини в KYSE520 ксенотрансплантатної моделі при стерпнім дозуванні, результати показані на фіг. 1.

Протипухлинну ефективність in vivo для Прикладу 10b оцінювали на мишах NSG з підшкірно імплантованими KYSE520 ксенотрансплантатами. Приклад 10b вводили через шлунковий зонд один раз на добу протягом 21 дня в дозуваннях 200 мг/кг, 150 мг/кг, 100 мг/кг, 30 мг/кг, 10 мг/кг і 3 мг/кг. Приклад 10b продемонстрував дозозалежне інгібування росту пухлини в KYSE520 ксенотрансплантатній моделі при допустимому дозуванні, результати показані на Фіг. 2.

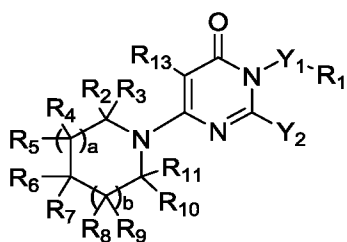
Усі посилання, патенти або заявки на патенти, США або міжнародні, процитовані в даній заявці, включені в даний текст у повному обсязі за допомогою посилання. У випадку яких-небудь протиріч, пріоритетною є інформація, наведена в даній заявці.

З наведеного вище опису кваліфікованому фахівцеві будуть легко зрозумілі відмітні характеристики даного винаходу, і він може зробити різні зміни й модифікації даного винаходу, не виходячи за рамки суті й обсягу винаходу, для його адаптації до різних областей застосування й умов.

Варіанти здійснення

Для додаткової ілюстрації нижче наведені додаткові необмежуючі варіанти здійснення даного винаходу.

Варіант здійснення 1 є сполука, яка має формулу I



(II)

або її сіль, складний ефір або проліки, де:

підрядковий індекс a рівний 0 або 1;

підрядковий індекс b рівний 0 або 1;

Y₁ є прямий зв'язок або CR₁₇R₁₈;

Y₂ обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, аміно-групи, C₁₋₄алкілC(O)O-, C₁₋₄алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

R₁ обраний із групи, яка складається з C₆₋₁₀арилу, C₃₋₈циклоалкілу, C₃₋₈циклоалкенілу й 5-10-членної гетероарильної групи, що містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обрані з N, C(O), O і S; зазначений арил або гетероарил в R₁ необов'язково заміщений 1-5 R₁₂ групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу, C₃₋₈циклоалкілу, C₃₋₈циклоалкенілу, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄ і S(O)₂R₁₄;

R₂, R₃, R₁₀ і R₁₁ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

R₄, R₅, R₈ і R₉ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, аміно-групи, гідрокси-групи, C₃₋₈циклоалкілу, галогену й C₁₋₄ алкіламіно-групи;

R₆ обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C₁₋₄аміноалкілу й C₁₋₄ алкіламіно-групи;

R₇ обраний із групи, яка складається з атома водню, амідно-групи, ціано-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₃₋₆циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

або R₆ і R₇ разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить 0-3 гетероатомів або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S(O)_m;

підрядковий індекс m рівний 0, 1 або 2;

зазначене насичене або ненасичене кільце, утворене R₆ і R₇, є незаміщеним або заміщене 1-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

будь-які дві групи з R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ і R₁₁ можуть формувати 5-6-членне кільце, яке містить 0-2 гетероатоми у якості вершин циклу, обрані з N, O і S;

будь-які дві групи з R₂, R₄, R₆, R₈ і R₁₀ можуть формувати прямий зв'язок або 1- або 2-атомний вуглецевий місток;

R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P, гетероарилу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P; де підрядковий індекс q є ціле число від 0 до 6; і де арил, гетероарил, гетероцикліл і циклоалкіл заміщено 0-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, -OH, -NH₂, -OR₂₁, галогену, ціано-групи й оксо-групи;

R₁₄, R₁₅ і R₁₆ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу, C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з амідно-групи, аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋

4галогеналкілу, C₁₋₄ галогеналкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи і C₁₋₄аміноалкілу;

R₁₇ і R₁₈ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу й CF₃;

R₁₉ і R₂₀ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу й C₃₋₆циклоалкілу; і

5 кожний R₂₁ незалежно обраний із групи, яка складається з атома водню, -ОН, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу й C₃₋₆циклоалкілу.

Варіант здійснення 2 є сполука за варіантом здійснення 1, де:

підрядковий індекс a рівний 0 або 1;

підрядковий індекс b рівний 0 або 1;

10 Y₁ є прямий зв'язок або CR₁₇R₁₈;

Y₂ обраний із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, аміно-групи, C₁₋₄алкілC(O)O-, C₁₋₄алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

R₁ обраний із групи, яка складається з C₆₋₁₀арилу, C₃₋₈циклоалкілу, C₃₋₈циклоалкенілу й 5-10-членної гетероарильної групи, яка містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обрані з N, C(O), O і S; зазначений арил або гетероарил в R₁ необов'язково заміщений 1-5 R₁₂ групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси-групи, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу, C₃₋₈циклоалкілу, C₃₋₈циклоалкенілу, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄ і S(O)₂R₁₄;

20 R₂, R₃, R₁₀ і R₁₁ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу й C₃₋₈циклоалкілу;

R₄, R₅, R₈ і R₉ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси-групи, аміно-групи, гідрокси-групи, C₃₋₈циклоалкілу, галогену й C₁₋₄алкіламіно-групи;

R₆ обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C₁₋₄аміноалкілу й C₁₋₄алкіламіно-групи;

R₇ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з амідно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄гідроксиалкілу, C₃₋₆циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси-групи, C₁₋₄алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

або R₆ і R₇ разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне насичене або ненасичене кільце, що містить 0-3 гетероатомів або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S(O)_m;

підрядковий індекс m рівний 0, 1 або 2;

зазначене насичене кільце, утворене R₆ і R₇, є незаміщеним або заміщене 1-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄галогеналкокси-групи, C₁₋₄алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу;

будь-які дві групи з R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ і R₁₁ можуть формувати 5-6-членне кільце, що містить 0-2 гетероатоми у якості вершин циклу, обрані з N, O і S;

будь-які дві групи з R₂, R₄, R₆, R₈ і R₁₀ можуть формувати прямий зв'язок або 1- або 2-атомний вуглецевий місток;

45 R₁₃ обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, ціано-групи, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₁₋₆дигідроксиалкілу, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -ОН, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P, гетероарилу, що містить 1-5 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O, S і P; де підрядковий індекс q є ціле число від 0 до 6; і де арил, гетероарил, гетероцикліл і циклоалкіл заміщено 0-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C₁₋₄алкілу, -ОН, -NH₂, -OR₂₁, галогену, ціано-групи й оксо-групи;

55 R₁₄, R₁₅ і R₁₆ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу, C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₁₀арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C₁₋₄алкілу;

R₁₇ і R₁₈ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₄алкілу й CF₃;

60 R₁₉ і R₂₀ кожний незалежно обрані із групи, яка складається з атома водню, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆гідроксиалкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу й C₃₋₆циклоалкілу; і

кожний R_{21} незалежно обраний із групи, яка складається з атома водню, -ОН, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу й C_{3-6} циклоалкілу.

Варіант здійснення 3 є сполука за варіантом здійснення 1 або 2, де підрядкові індекси a і b кожний рівні 1.

5 Варіант здійснення 4 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-3, де Y_1 є прямий зв'язок.

Варіант здійснення 5 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-4, де Y_2 є C_{1-4} алкіл.

Варіант здійснення 6 є сполука за варіантом здійснення 5, де Y_2 є метил.

Варіант здійснення 7 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-6, де

10 R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} гідроксиалкілу, C_{1-6} дигідроксиалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, 3- або 6-членного гетероциклілу, що містить 1-3 гетероатомів у якості вершин циклу, обраних з N, O і S; де гетероцикліл і циклоалкіл заміщено 0-3 групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, -ОН, -NH₂, -OR₂₁, галогену, ціано-групи й оксо-групи.

15 Варіант здійснення 8 є сполука за варіантом здійснення 7, де R_{13} обраний із групи, яка складається з атома водню, галогену, C_{1-6} алкілу й C_{1-6} галогеналкілу.

Варіант здійснення 9 є сполука за варіантом здійснення 8, де R_{13} є атом водню, Cl, Br, метил або CF₃.

Варіант здійснення 10 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-9, де

20 R_1 обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу й 5-9-членної гетероарильної групи, яка містить 1-4 гетероатоми або груп як вершин циклу, незалежно обрані з N, C(O), O і S; і необов'язково заміщений 1-5 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{3-8} циклоалкенілу, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄ і S(O)₂R₁₄.

Варіант здійснення 11 є сполука за варіантом здійснення 10, де

30 R_1 є феніл або 5-6-членна гетероарильна група, яка містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обрані з N, O і S; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 R_{12} групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} аміноалкілу й OR₁₄.

35 Варіант здійснення 12 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} і R_{11} є атом водню.

Варіант здійснення 13 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-12, де:

R_6 обраний із групи, яка складається з аміно-групи, C_{1-4} аміноалкілу й C_{1-4} алкіламіно-групи; і

40 R_7 обраний із групи, яка складається з атома водню, амідно-групи, ціано-групи, галогену й гідрокси-групи, або обраний із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} гідроксиалкілу, C_{3-6} циклоалкілу, фенілу й 5- або 6-членного гетероарилу, будь-який з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, трифторметилу, трифторметокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} алкокси-групи.

Варіант здійснення 14 є сполука за варіантом здійснення 13, де

45 R_6 є аміно-група або амінометил; і

R_7 обраний із групи, яка складається з гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу й C_{1-4} гідроксиалкілу.

Варіант здійснення 15 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-12, де

50 R_6 і R_7 разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке містить 1-3 гетероатомів або груп як вершин циклу, незалежно обраних з N, C(O), O і S(O)_m, і необов'язково заміщене однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу.

Варіант здійснення 16 є сполука за варіантом здійснення 15, де

55 R_6 і R_7 разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 4-6-членне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатомів у якості вершин циклу, незалежно обраних з N і O, і необов'язково заміщене однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу.

Варіант здійснення 17 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-12, де

60 R_6 і R_7 разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне

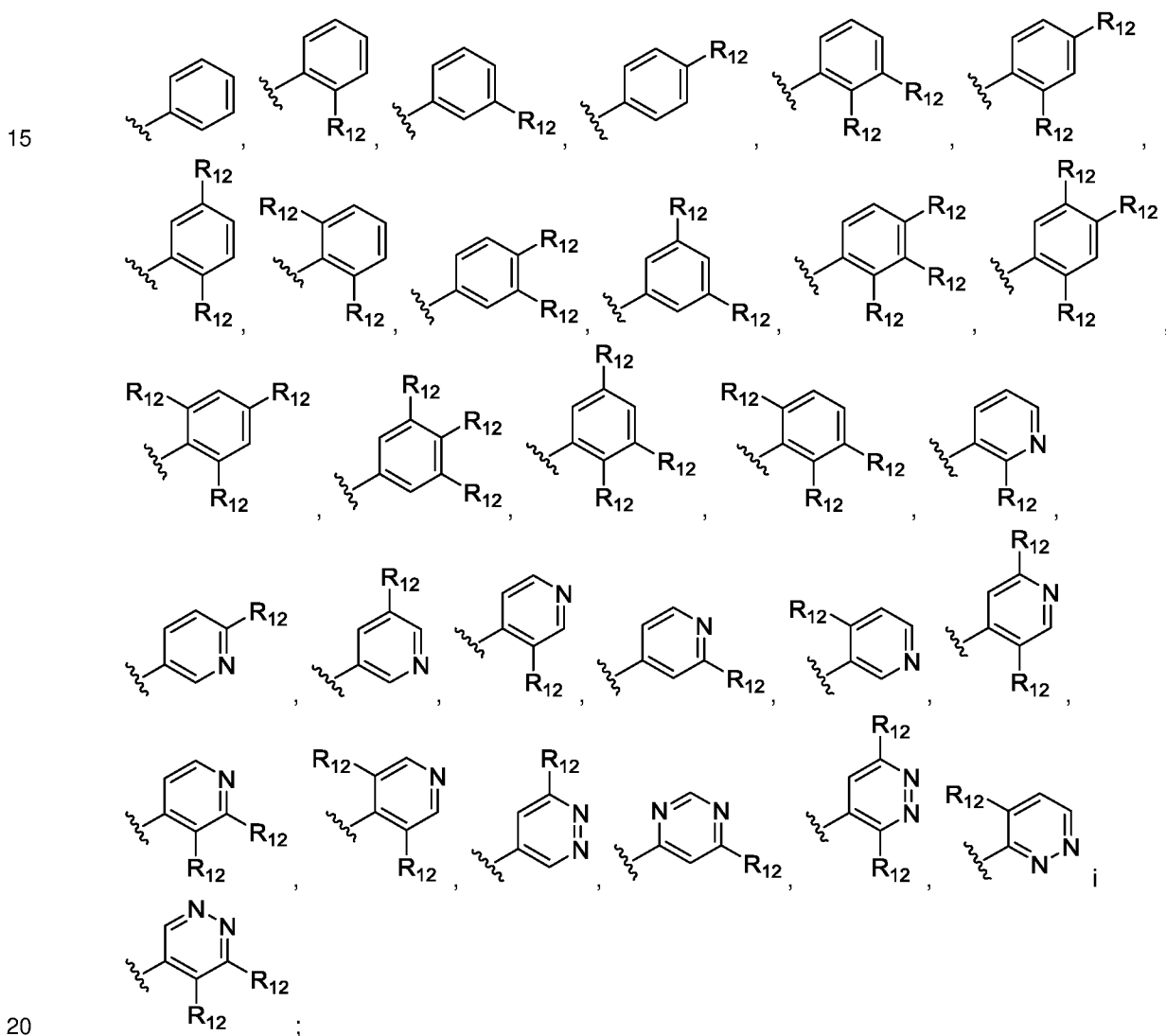
циклоалکیلне кільце, необов'язково заміщене однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи й C₁₋₄аміноалкілу.

Варіант здійснення 18 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-17, де

5 R₁ обраний із групи, яка складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу й 1,2,4-триазинілу; і необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами R₁₂, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄алкіл)аміно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄ аміноалкілу й OR₁₄.

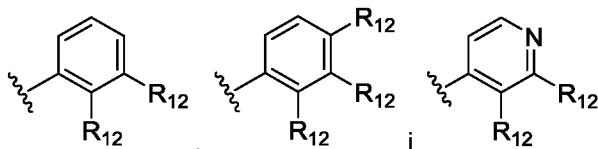
10 Варіант здійснення 19 є сполука за варіантом здійснення 18, де R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 1–3 групами R₁₂.

Варіант здійснення 20 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-18, де R₁ обраний із групи, яка складається з:



кожний R₁₂ незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C₁₋₄ алкіламіно-групи, ди(C₁₋₄алкіл)аміно-групи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄ алкокси-групи, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу й OR₁₄.

25 Варіант здійснення 21 є сполука за варіантом здійснення 20, де R₁ обраний із групи, яка складається з:

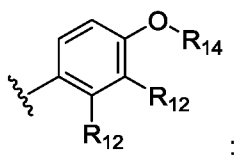


Варіант здійснення 22 є сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-21, де R_{14} обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково

Варіант здійснення 23 є сполука за варіантом здійснення 22, де R_{14} є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обрані з N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу.

Варіант здійснення 24 є сполука за варіантом здійснення 1, де R_{14} обраний із групи, яка складається з C_{6-10} арилу й 5-10-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, аміно-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкокси-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи й C_{1-4} аміноалкілу.

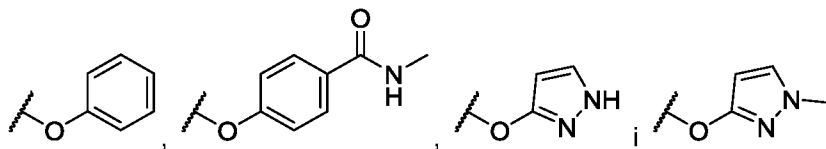
Варіант здійснення 25 є сполука за варіантом здійснення 1, де R_1 є



кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з галогену, гідрокси-групи, аміно-групи, C_{1-4} алкіламіно-групи, ди(C_{1-4} алкіл)аміно-групи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси-групи, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} аміноалкілу; і

R_{14} є феніл або 5-6-членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми у якості вершин циклу, незалежно обраних з N, O і S, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно обраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідо-групи, галогену, гідрокси-групи, ціано-групи й C_{1-4} алкілу.

Варіант здійснення 26 є сполука за варіантом здійснення 1, де кожний R_{12} незалежно обраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,



Варіант здійснення 28 є сполука за варіантом здійснення 1 або 2 для використання як лікарського засобу.

Варіант здійснення 29 є сполука за варіантом здійснення 1 або 2 для використання в лікуванні захворювання, викликаного однією або більше мутаціями RPTN11.

Варіант здійснення 30 є сполука за варіантом здійснення 1 або 2 для використання в лікуванні раку.

Варіант здійснення 31 є сполука за варіантом здійснення 30, де рак обраний із групи, яка складається з лейкозу, меланоми, раку грудей і раку кишечника.

Варіант здійснення 32 є сполука за варіантом здійснення 1 або 2 для використання у виробництві лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання або патологічного стану, що полегшується при інгібуванні RPTN11.

Варіант здійснення 33 є фармацевтична композиція, яка містить сполуку за варіантом здійснення 1 або 2 разом з фармацевтично прийнятним носієм.

Варіант здійснення 34 є спосіб інгібування RPTN11, що включає контакт RPTN11 зі сполукою за варіантом здійснення 1 або 2.

Варіант здійснення 35 є спосіб лікування RPTN11-опосередкованого захворювання, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за варіантом здійснення 1 або 2 пацієнтові, який цього потребує.

Варіант здійснення 36 є спосіб за варіантом здійснення 35, де захворювання є рак.

Варіант здійснення 37 є спосіб за варіантом здійснення 36, де рак обраний із групи, яка складається з раку грудей, раку кишечника, лейкозу й меланоми.

Варіант здійснення 38 є спосіб лікування RTPN11-опосередкованого захворювання, який включає введення:

a. терапевтично ефективної кількості сполуки за варіантом здійснення 1 або 2; і

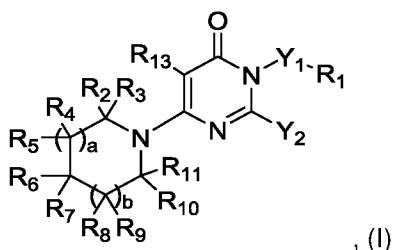
b. іншого терапевтичного агента.

Варіант здійснення 39 є спосіб за варіантом здійснення 38, де захворювання є рак.

Варіант здійснення 40 є спосіб за варіантом здійснення 39, де рак обраний із групи, яка складається з раку грудей, раку кишечника, лейкозу й меланоми.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка має формулу I



гідроксигрупи, ціаногрупи, C₁₋₄алкіли, C₁₋₄алкоксигрупи, C₁₋₄галогеналкіли, C₁₋₄галогеналкоксигрупи, C₁₋₄алкіламіногрупи і C₁₋₄аміноалкіли;

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y₂ - метил.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₁₃ є атом водню, Cl, Br, метил або CF₃.

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, R₁₀ і R₁₁ є атомом водню.

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

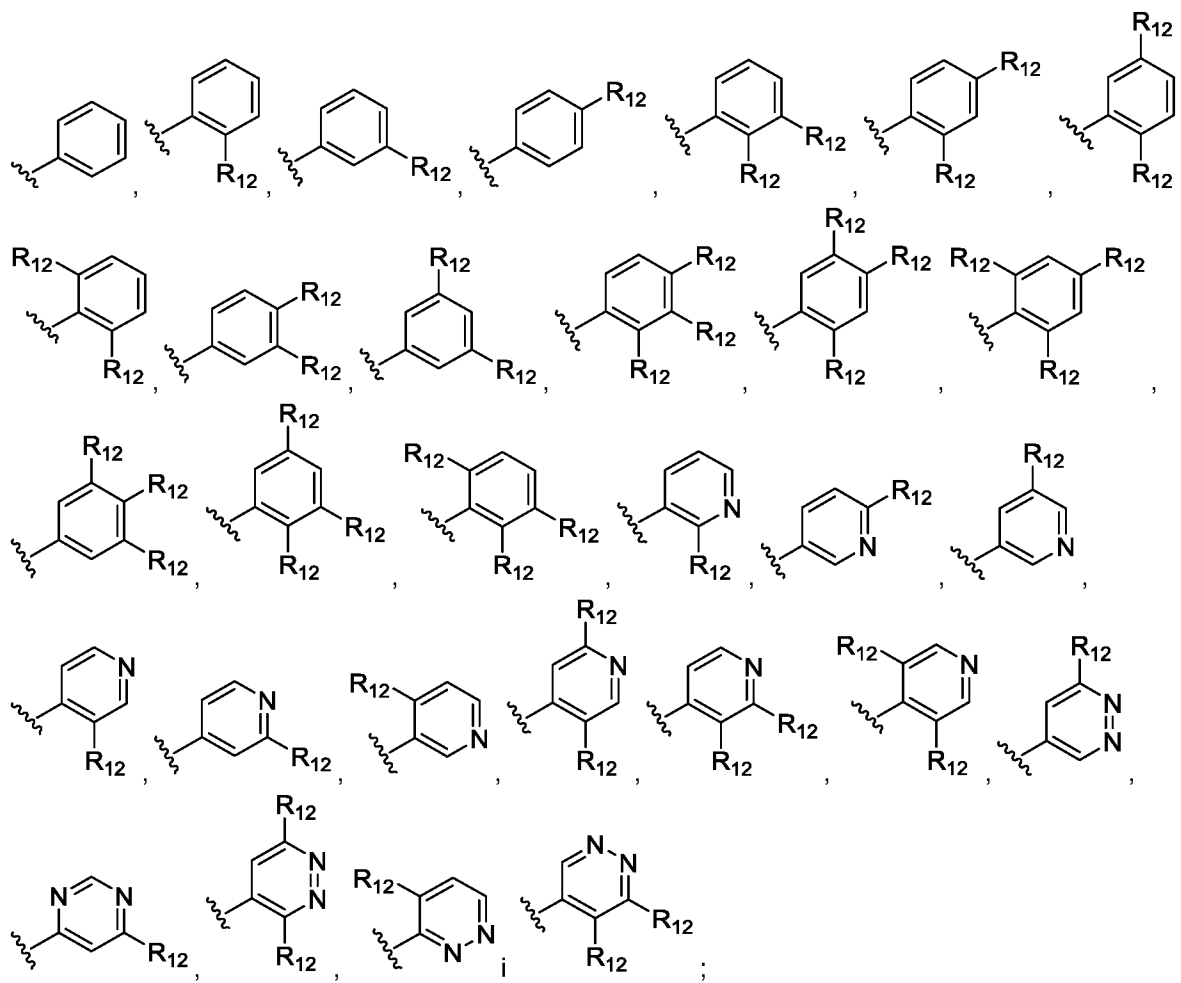
R₆ і R₇ разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 3-7-членне насичене або ненасичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми або групи, незалежно вибрані з N, C(O), O і S(O)_m, і незаміщене або заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними із групи, яка складається з аміногрупи, галогену, гідроксигрупи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкоксигрупи, C₁₋₄алкіламіногрупи й C₁₋₄аміноалкілу.

6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R₆ і R₇ разом з атомом вуглецю, до якого вони обидва приєднані, формують 4-6-членне насичене кільце, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, і незаміщене або заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними із групи, яка складається з аміногрупи, галогену, гідроксигрупи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкоксигрупи, C₁₋₄алкіламіногрупи й C₁₋₄аміноалкілу.

7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₁ є феніл або піридил, кожний з яких заміщений 1-3 групами R₁₂, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, C₁₋₄алкіламіногрупи, ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкоксигрупи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋₄аміноалкілу та OR₁₄.

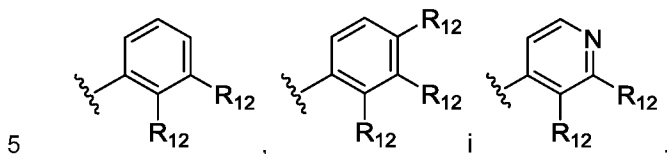
8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R₁ вибраний із групи, яка складається з:



кожний R₁₂ незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, C₁₋₄алкіламіногрупи, ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, C₁₋₄алкілу, C₁₋₄алкоксигрупи, C₁₋₄галогеналкілу, C₁₋

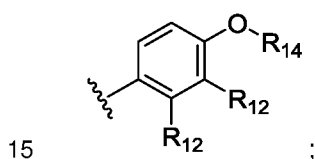
4аміноалкілу й OR_{14} .

9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_1 вибраний із групи, яка складається з:



10. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_{14} вибраний із групи, яка складається з фенілу й 5-6-членного гетероарилу, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S, кожний з яких незаміщений або заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідогрупи, аміногрупи, галогену, гідроксигрупи, ціаногрупи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксигрупи, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} галогеналкоксигрупи, C_{1-4} алкіламіногрупи й C_{1-4} аміноалкілу.

11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_1 є

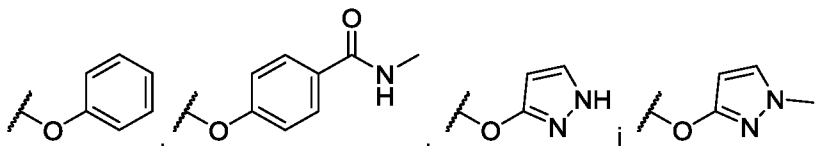


кожний R_{12} незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, гідроксигрупи, аміногрупи, C_{1-4} алкіламіногрупи, ді(C_{1-4} алкіл)аміногрупи, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкоксигрупи, C_{1-4} галогеналкілу й C_{1-4} аміноалкілу; і

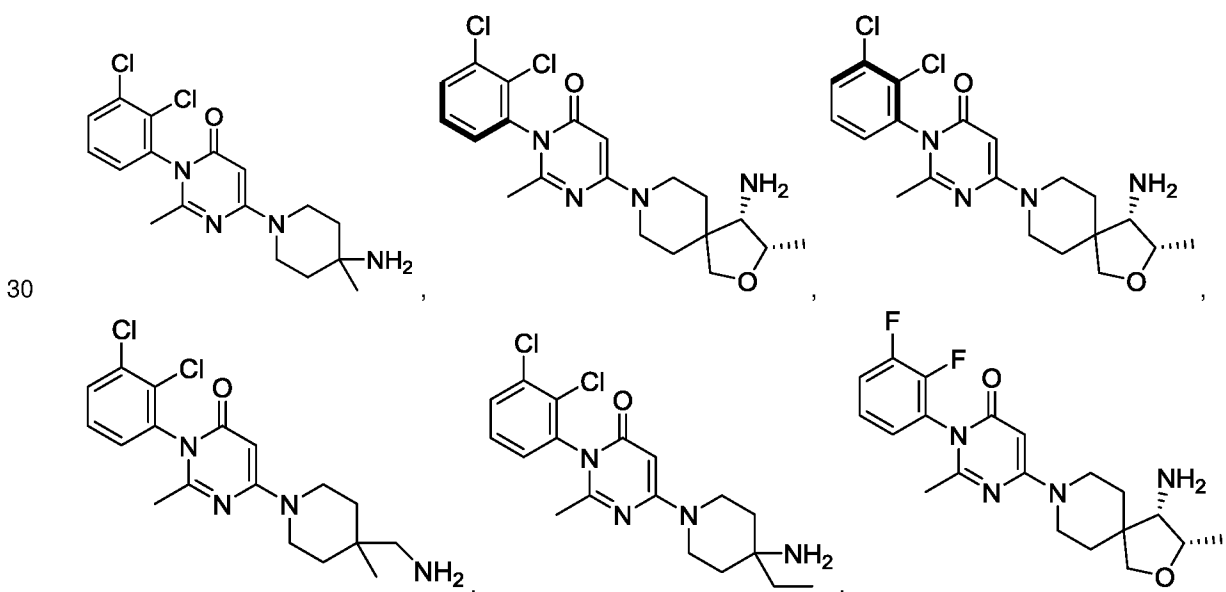
20 R_{14} є феніл або 5-6 членний гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S, кожний з яких незаміщений або заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними із групи, яка складається з C_{1-4} алкіламідогрупи, галогену, гідроксигрупи, ціаногрупи й C_{1-4} алкілу.

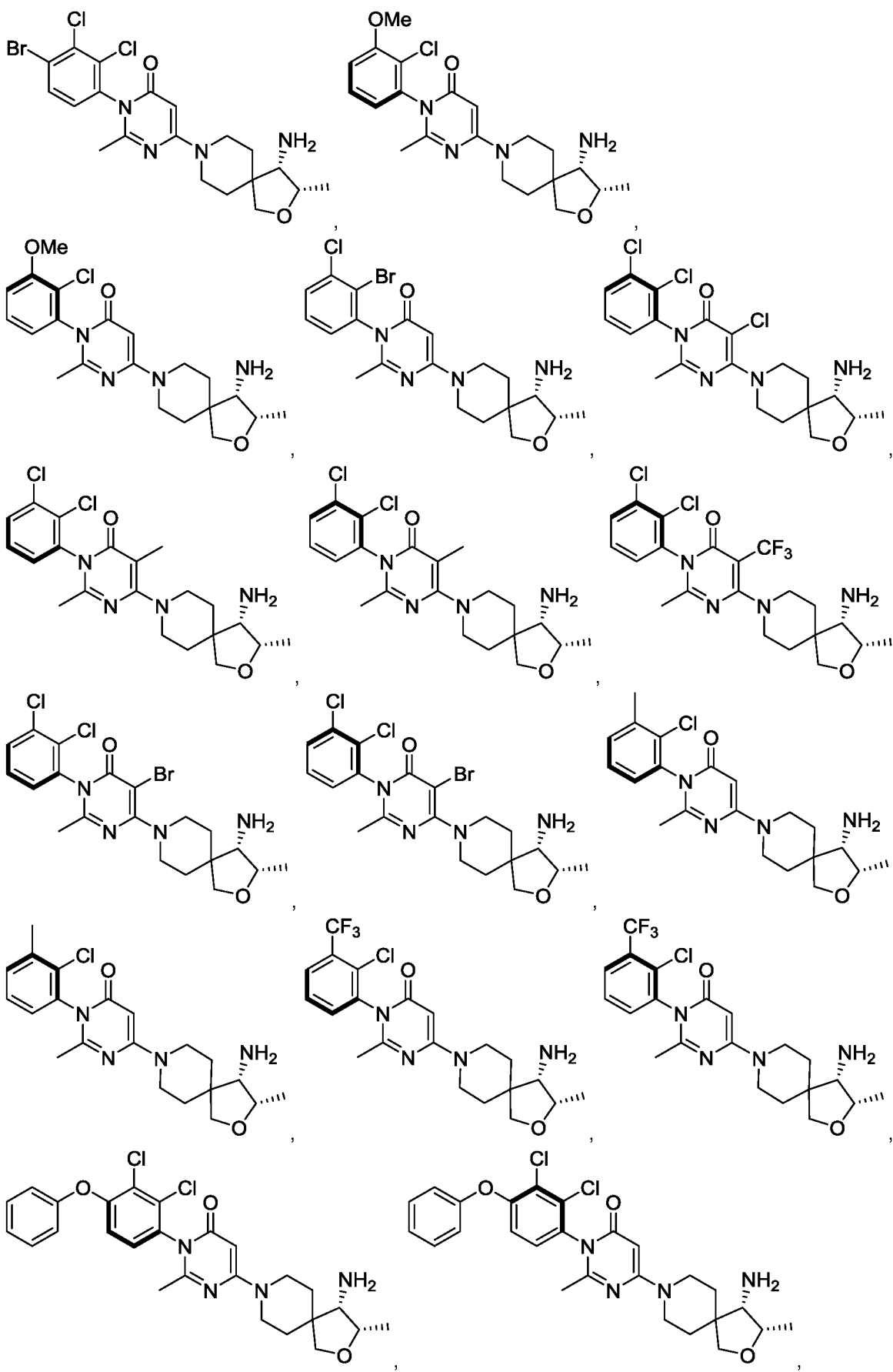
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R_{12} незалежно вибраний із групи, яка складається з F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,

25

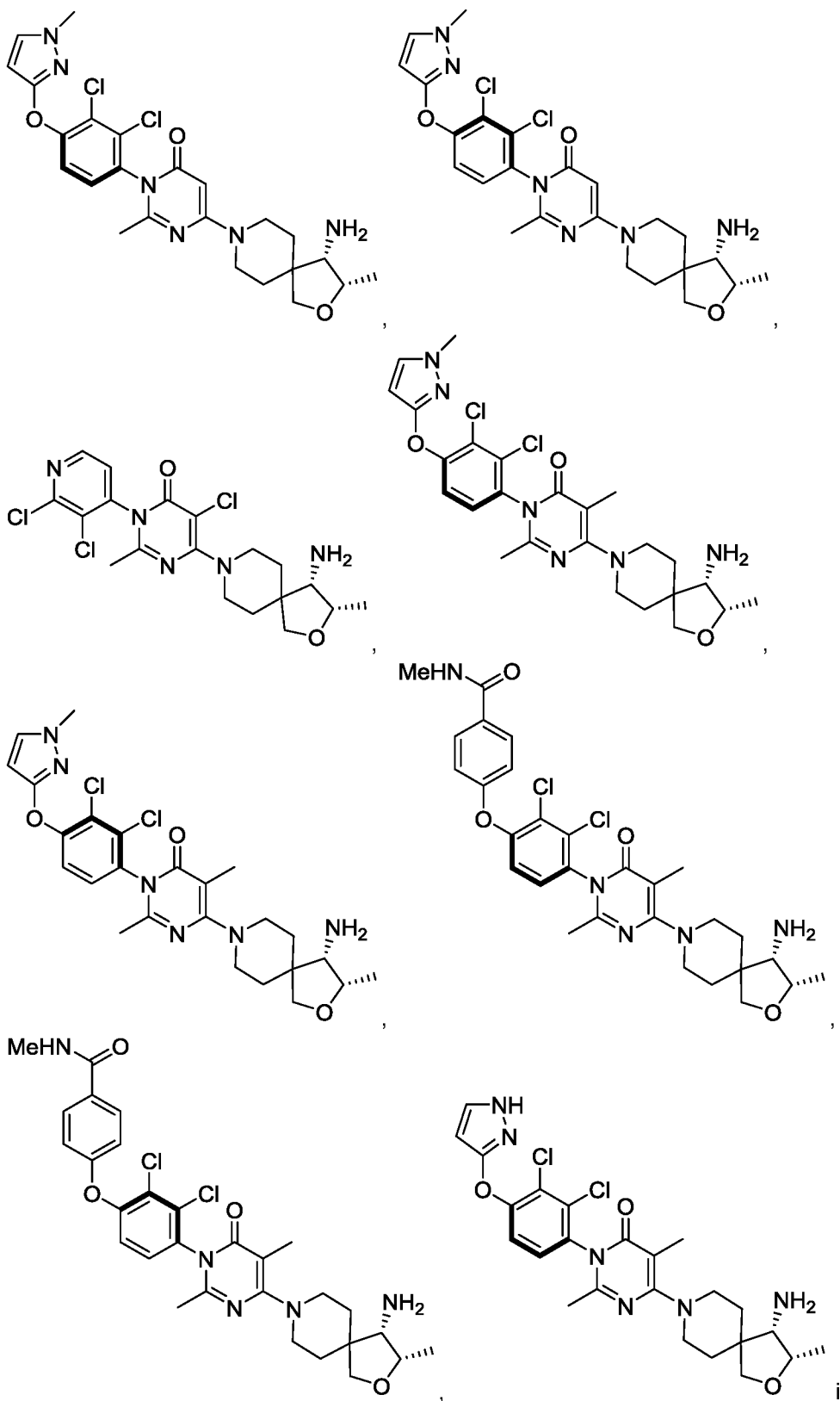


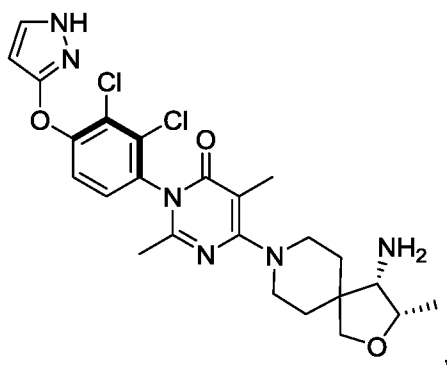
13. Сполука за п. 1, яка має структуру, вибрану із групи, яка складається з:





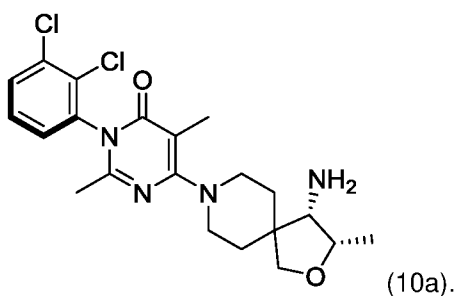
5



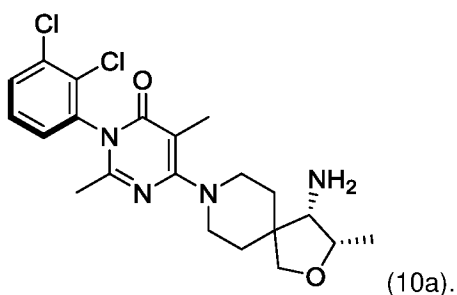


або її фармацевтично прийнятна сіль.
14. Сполука, представлена формулою

5

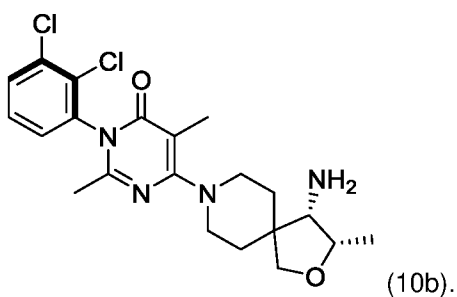


15. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки, де сполука представлена формулою:

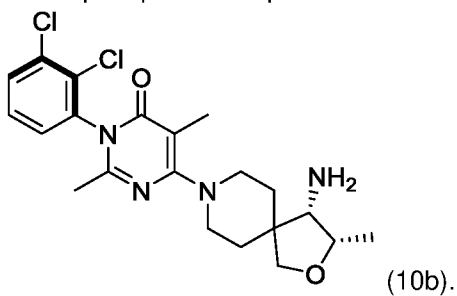


10

16. Сполука, представлена формулою



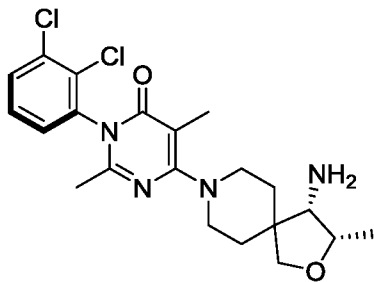
17. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки, де сполука представлена формулою



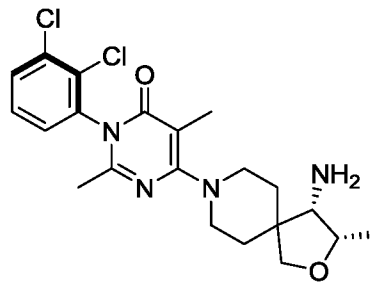
15

18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, де сполука представлена формулою



(10a) або



, (10b)

або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм.

20. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для лікування RTPN11-опосередкованого захворювання, де RTPN11-опосередковане захворювання являє собою синдром Нунан, синдром Леопард або рак, вибраний з групи, що складається з раку грудей, раку кишечника, раку легенів, раку стравоходу, раку шлунка, лейкозу та меланоми.

21. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі та іншого терапевтичного агента для лікування RTPN11-опосередкованого захворювання, де RTPN11-опосередковане захворювання являє собою синдром Нунан, синдром Леопард або рак, вибраний з групи, що складається з раку грудей, раку кишечника, раку легенів, раку стравоходу, раку шлунка, лейкозу та меланоми.

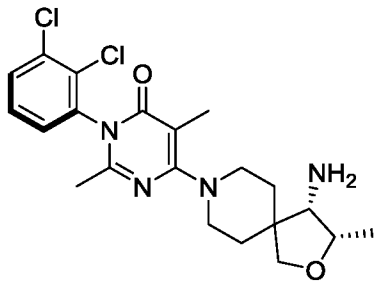
22. Застосування за п. 20 або 21, де рак являє собою рак кишечника.

23. Застосування за п. 22, де рак являє собою колоректальний рак.

24. Застосування за п. 20 або 21, де рак є раком легень.

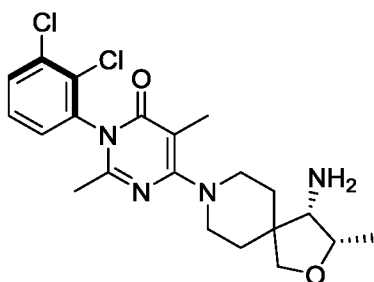
25. Застосування за п. 23, де рак являє собою недрібноклітинний рак легень.

26. Застосування за п. 20 або 21, де сполука представлена формулою



(10a).

27. Застосування за п. 20 або 21, де сполука представлена формулою



(10b).

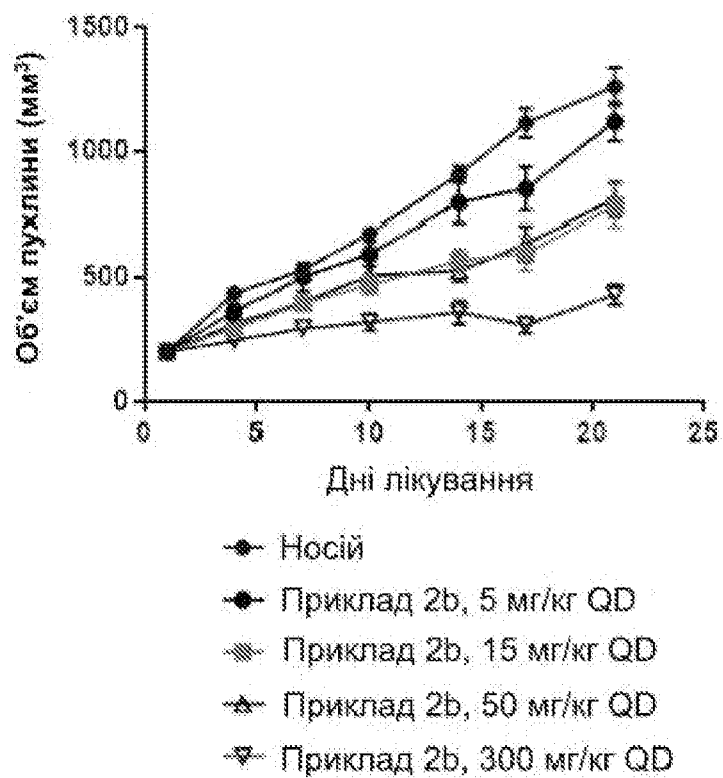


Fig. 1

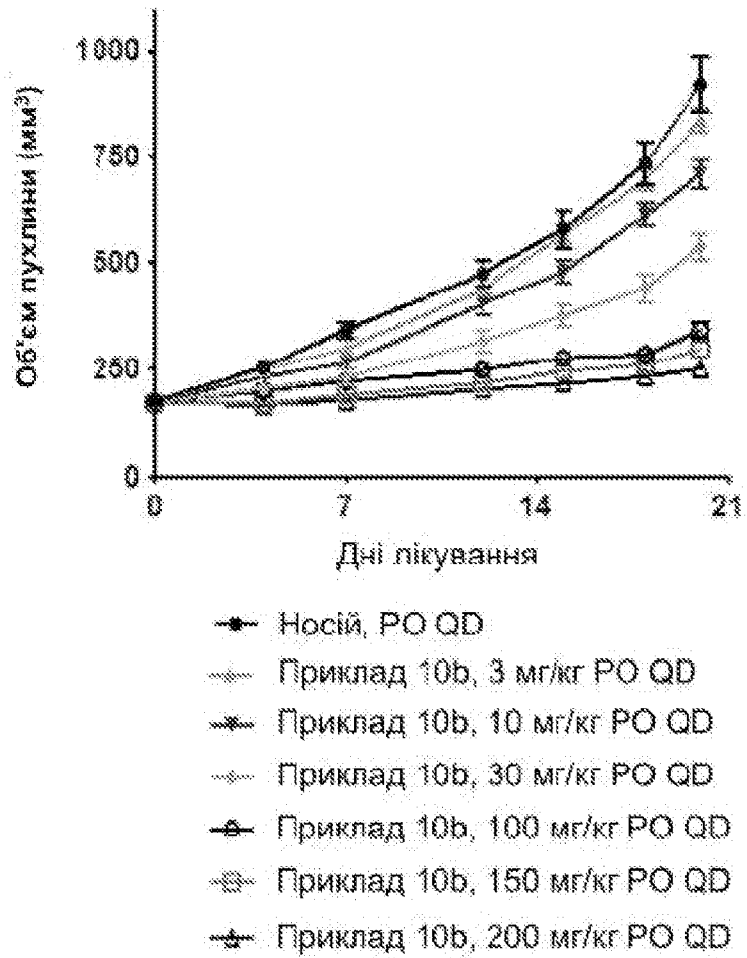


Fig. 2