

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНУ ЗАЯВКУ

Дана заявка претендує на пріоритет міжнародної патентної заявки PCT/CN2019/085494, поданої 5 травня 2019 р. Повний зміст вищезазначеної заявки у повному обсязі включений до даного документа шляхом посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Циклінзалежні кінази (CDK) являють собою сімейство протеїнкіназ, вперше виявлених у зв'язку з їх роллю в регуляції клітинного циклу. З того часу було встановлено, що вони відіграють роль у регулюванні низки інших біологічних функцій, таких як транскрипція, обробка мРНК і диференціювання нервових клітин.

CDK являють собою відносно невеликі білки з молекулярною масою приблизно 34-40 кДа. Вони в основному складаються з кіназного домену, і по суті неактивні, коли не перебувають у комплексі з класом регуляторних білків, які називаються циклінами. Рівні CDK залишаються відносно постійними протягом всього клітинного циклу, і більша частина їх регуляції є посттрансляційною, у першу чергу за рахунок зв'язування з циклінами.

Як і у всіх кіназ, активний сайт або сайт зв'язування АТФ, CDK являє собою щілину між невеликою часткою на аміно-кінці та більшою часткою на карбокси-кінці. Структура CDK2 людини показала, що CDK мають модифікований сайт зв'язування АТФ, який може регулюватися за допомогою зв'язування з цикліном. Фосфорилування CDK-активуючою кіназою (CAK) за Thr 161 на Т-петлі збільшує активність комплексу. Без цикліну гнучка петля, яка називається петлею активації або Т-петлею, блокує щілину, і положення декількох ключових амінокислотних залишків не є оптимальним для зв'язування АТФ. З цикліном дві альфа-спіралі змінюють положення, дозволяючи забезпечити зв'язування АТФ. Одна з них, спіраль L12, яка йде безпосередньо перед Т-петлею у первинній послідовності, стає бета-ланцюгом і допомагає перебудувати Т-петлю так, що вона більше не блокує активний сайт. Інша альфа-спіраль, яка називається спіраллю PSTAIRE, перебудовує та допомагає змінити положення ключових амінокислотних залишків в активному сайті.

Таким чином, тільки комплекс циклін-CDK має діючу кіназну активність, і більшість відомих комплексів циклін-CDK регулюють проходження через клітинний цикл. CDK поширені повсюдно у всіх відомих еукаріотів, і їх регуляторна функція в клітинному циклі еволюційно консервативною. Наприклад, дріжджові клітини можуть нормально проліферувати, якщо їх ген CDK замінений гомологічним геном людини. CDK здійснюють свою регуляторну функцію, фосфорилуючи свої субстрати за певними специфічними залишками серину та треоніну та консенсусною послідовністю [S/T]PX[K/R], де S/T є мішенню Ser або Thr для фосфорилування, Р являє собою пролін, Х являє собою будь-яку амінокислоту, К являє собою лізин і R являє собою аргінін.

У клітинах тварин є щонайменше дев'ять різних CDK, чотири з яких (CDK1, 2, 3 і 4) безпосередньо беруть участь у регуляції клітинного циклу. У клітинах ссавців CDK1 та його партнери за зв'язуванням циклін A2 і B1 самі по собі можуть керувати клітинним циклом. Комплекси циклін-CDK більше ранньої фази клітинного циклу можуть допомогти активувати комплекси циклін-CDK на більше пізній фазі.

Одна й та сама CDK може утворювати комплекси з різними циклінами для регулювання різних фаз клітинного циклу. Наприклад, CDK2 може утворювати комплекс із цикліном D або E для регулювання фази G1; утворювати комплекс із цикліном A або E для регулювання фази S; й утворювати комплекс із цикліном A для регулювання фази G2. Між тим, CDK4 та CDK6 можуть утворювати комплекси з циклінами D1, D2 та D3.

Високогомологічні циклін-залежні кінази (CDKs) CDK4 та CDK6 у комбінації з цикліном D є ключовими регуляторами переходу через точку рестрикції R між фазами G1 (зростання) та S (реплікація ДНК) клітинного циклу. CDK4/6 виявляють свої ефекти за допомогою фосфорилування білка ретинобластоми (pRb). Після фосфорилування pRb втрачає свій інгібуючий ефект на транскрипцію генів, що сприяють входженню в S-фазу.

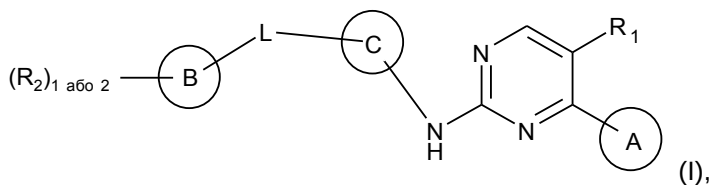
Навпаки, специфічне інгібування активності кінази CDK4/6 ендogenousним модулятором білка p16^{INK4} або низькомолекулярними інгібіторами призводить до гіпофосфорильованого pRb та зупинки клітин у точці рестрикції G1. В якості основного механізму регуляції точки рестрикції G1 шлях, регульований цими кіназами, змінюється в широкому спектрі пухлин людини, і, таким чином, інгібування CDK4/CDK6 у цих пухлинах має терапевтичний ефект, запобігаючи поділу клітин.

Зберігається потреба у забезпеченні інгібіторів CDK4/6, які можна застосовувати для лікування порушень проліферації клітин, таких як рак.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному документі описані сполуки формул (I), (II-A) - (II-J) та сполуки з наведених прикладів (що у сукупності називаються у даному документі "сполуки згідно з даним винаходом"), які інгібують активність циклін-залежної кінази (CDK), наприклад CDK2, CDK4 та/або CDK6, й їх фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери.

Згідно з одним аспектом даного винаходу запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або її стереоізомер:



де R₁, R₂, кільце A, кільце B, кільце C і лінкер L є такими, як визначено у даному документі.

В одному варіанті здійснення сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер вибрані зі сполук, описаних у наведених у даному документі прикладах.

Також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер і фармацевтично прийнятний носій.

У даному документі додатково запропонований спосіб лікування раку у суб'єкта, що має цьому потребу, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості (1) сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятною солі або стереоізомеру; або (2) фармацевтично прийнятною композиції, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення рак вибраний з групи, що складається з колоректального раку, раку молочної залози (такого як за гормон-рецептор-позитивний, HER2/neu-негативний поширений або метастатичний рак молочної залози у жінок у постменопаузі), раку легені, раку передміхурової залози, гліобластоми, лімфоми з клітин мантиї, хронічного мієлоїдного лейкозу та гострого мієлоїдного лейкозу.

У деяких варіантах здійснення способів згідно з даним винаходом рак можна лікувати шляхом інгібування активності циклін-залежної кінази (CDK), наприклад, CDK2, CDK4 і/або CDK6.

У деяких варіантах здійснення способів згідно з даним винаходом рак являє собою карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирки, епідермісу, печінки, легені, стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, носа, голови та шиї, передміхурової залози чи шкіри; гематопоетичну пухлину лімфоїдної лінії; гематопоетичну пухлину мієлоїдної лінії; фолікулярний рак щитовидної залози; пухлину мезенхімального походження; пухлину центральної чи периферичної нервової системи; меланому; семіному; тератоканциному; остеосаркому; пігментну ксеродермію; кератоканциному; фолікулярний рак щитовидної залози; чи саркому Капоші.

У деяких варіантах здійснення способів згідно з даним винаходом сполуки згідно з даним винаходом вводять з будь-яким з описаних у даному документі других терапевтичних агентів, які також лікують той самий вид раку.

У даному винаході також запропоновано застосування сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятною солі або стереоізомеру, або фармацевтичної композиції, що містить їх, у будь-якому зі способів згідно з даним винаходом, описаних вище. В одному варіанті здійснення запропонована сполука згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, або фармацевтична композиція, що містить їх, для застосування у будь-якому зі способів згідно з даним винаходом, описаних вище. У другому варіанті здійснення запропоновано застосування сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятною солі або стереоізомеру, або фармацевтичної композиції, що містить їх, для отримання лікарського засобу для будь-якого з описаних способів згідно з даним винаходом.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

1. Огляд

У даному винаході запропонована сполука згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії, такий як терапія раку.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичного складу, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

У даному винаході запропонована сполука згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні раку. Зокрема, зазначені ракові захворювання можуть являти собою будь-яке з ракових захворювань, описаних нижче у даному документі, таких як колоректальний рак, рак молочної залози (включаючи ER⁺HER2⁻ поширений, метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози у дорослої жінки або жінки у постменопаузі), рак легені, особливо недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), рак передміхурової залози, гліобластома, лімфома з клітин мантиї (MCL), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML) і гострий мієлоїдний лейкоз (AML).

У даному винаході також пропонується спосіб лікування раку, вибраного з групи, що складається з колоректального раку, раку молочної залози (включаючи ER⁺HER2⁻ поширений, метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози у дорослої жінки або жінки у постменопаузі), раку легені, особливо недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), раку передміхурової залози, гліобластоми, лімфоми з клітин мантиї, хронічного мієлоїдного лейкозу та гострого мієлоїдного лейкозу у ссавця, який включає

введення ссавцю, що має потребу в такому лікуванні, ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, у даному винаході запропоноване застосування сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування раку. Зокрема, зазначені ракові захворювання вибрані з групи, що складається з колоректального раку, раку молочної залози (включаючи ER⁺HER2⁺ поширений, метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози у дорослої жінки або жінки у постменопаузі), раку легені, особливо недрібноклітинної раку легені (НДРЛ), раку передміхурової залози, гліобластоми, лімфоми з клітин мантиї, хронічного мієлоїдного лейкозу та гострого мієлоїдного лейкозу.

Крім того, у даному винаході запропонований фармацевтичний склад для застосування в терапії, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину. У даному винаході також запропонований фармацевтичний склад для лікування колоректального раку, молочної залози (включаючи ER⁺HER2⁺ поширений, метастатичний або рецидивуючий рак грудей у дорослої жінки або жінки у постменопаузі), раку легені, особливо недрібноклітинного раку легень (НДРЛ), раку передміхурової залози, гліобластоми, лімфоми з клітин мантиї, хронічного мієлоїдного лейкозу та гострого мієлоїдного лейкозу, причому зазначений склад містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

Показання до лікування захворювання та потенційний другий терапевтичний агент, що застосовується для комбінованої терапії, більше докладно описані в розділах нижче.

Слід розуміти, що будь-який варіант здійснення, описаний у даному документі, включаючи ті, які описані тільки в одному з розділів нижче або тільки у прикладах, може бути поєднаний з будь-яким одним або більше додатковими варіантами здійснення винаходу, за виключенням випадків, коли це явно не обумовлено або іншим чином неприйнятне/незастосовне.

2. Визначення

Термін "гало" або "галоген" в контексті даного документа означає галоген і включає хлор, фтор, бром і йод.

Термін "алкіл", що використовується окремо або як частина більшого фрагмента, такого як "алкокси" або "галогеналкіл" тощо, означає насичений аліфатичний одновалентний вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом. Якщо не вказано інше, алкільна група має 1-4 атоми вуглецю, тобто (C₁-C₄)алкіл. У контексті даного документа термін "(C₁-C₄)алкільна" група означає радикал, що має від 1 до 4 атомів вуглецю в лінійному або розгалуженому розташуванні. Приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил.

Термін "алкеніл" означає одновалентний вуглеводневий радикал з розгалуженим або прямим ланцюгом, що містить щонайменше один подвійний зв'язок. Алкеніл може бути моно- або поліненасиченим і може існувати в E- або Z-конфігурації. Якщо не вказано інше, алкенільна група має 2-6 атомів вуглецю, тобто (C₂-C₆)алкеніл. Наприклад, "(C₂-C₆)алкеніл" означає радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю в лінійному або розгалуженому розташуванні.

Термін "алкініл" означає одновалентний вуглеводневий радикал з розгалуженим або прямим ланцюгом, що містить щонайменше один потрійний зв'язок. Якщо не вказано інше, алкінільна група зазвичай має 2-6 атомів вуглецю, тобто (C₂-C₆)алкініл. Наприклад, "(C₂-C₆)алкініл" означає радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю в лінійному або розгалуженому розташуванні.

Термін "алкокси" означає алкільний радикал, приєднаний через атом що зв'язує кисень, представлений -O-алкілом. Наприклад, "(C₁-C₄)алкокси" включає метокси, етокси, пропокси та буюкси.

Терміни "галогеналкіл" та "галогеналкокси" означають алкіл або алкокси, залежно від обставин, заміщений одним або більше атомами галогену. Приклади галогеналкілу включають, але не обмежуються ними, трифторметил, трихлорметил, пентафторетил і подібні.

Терміни "гідроксиалкіл" та "гідроксиалкокси" означають алкіл або алкокси, залежно від обставин, заміщений однією або більше гідроксигрупами.

В контексті даного документа термін "циклоалкіл" включає насичені циклічні, біциклічні, трициклічні або поліциклічні вуглеводневі групи, які мають від 3 до 14 атомів вуглецю, що містять вказану кількість кілець та атомів вуглецю (наприклад, C₃-C₁₄ моноциклічні, C₄-C₁₄ біциклічний, C₅-C₁₄ трициклічний або C₆-C₁₄ поліциклічний циклоалкіл). У деяких варіантах здійснення "циклоалкіл" являє собою моноциклічний циклоалкіл. Приклади моноциклічних циклоалкільних груп включають циклопентил (C₅), циклогексил (C₆), циклопропіл (C₃), циклобутил (C₄), циклогептил (C₇) та циклооктил (C₈). У деяких варіантах здійснення "циклоалкіл" являє собою біциклічний циклоалкіл. Приклади біциклічних циклоалкілів включають біцикло[1.1.0]бутан (C₄), біцикло[1.1.1]пентан (C₅), спіро[2.2]пентан (C₅), біцикло[2.1.0]пентан (C₅), біцикло[2.1.1]гексан (C₆), біцикло[3.3.3]ундекан (C₁₁), декагідронафталін (C₁₀), біцикло[4.3.2]ундекан (C₁₁), спіро[5.5]ундекан (C₁₁) і біцикло[4.3.3]додекан (C₁₂). У деяких варіантах здійснення "циклоалкіл" являє собою трициклічний циклоалкіл. Приклади трициклічних циклоалкілів включають адамантин (C₁₂). Якщо не зазначено інше, "циклоалкіл" має від трьох до шести атомів

вуглецю.

Термін "арильна група", що використовується окремо або як частина більшого фрагмента, такого як "аралкіл", "аралкокси" або "арилоксиалкіл", означає карбоциклічне ароматичне кільце. Термін "арил" може використовуватися взаємозамінно з термінами "арильне кільце", "карбоциклічне ароматичне кільце", "арильна група" та "карбоциклічна ароматична група". Арильна група зазвичай має від шести до чотирнадцяти кільцевих атомів. Приклади включають феніл, нафтил, антраценіл, 1,2-дигідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, флуореніл, інданіл, інденіл і подібні. "Заміщена арильна група" заміщена на будь-якому одному або більше заміщаємих кільцевих атомів, які являють собою кільцевий атом вуглецю, зв'язаний з воднем.

Термін "гетероциклічна група" або "гетероциклічна група" означає моноциклічне неароматичне кільце з 3–10 членами, що містить від 1 до 4 гетероатомів у кільці, або поліциклічне кільце з кільцем, що складається з 7–20 членів та від 1 до 4 гетероатомів, де зазначене поліциклічне кільце має одне або більше моноциклічних неароматичних гетероциклічних кілець, конденсованих з одним або більше ароматичними або гетероароматичними кільцями. Кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, четвертинного азоту, окисненого азоту (наприклад, NO); кисню; і сірки, включаючи сульфоксид та сульфон. В одному варіанті здійснення гетероциклічна група являє собою біциклічне кільце, що має моноциклічне неароматичне гетероциклічне кільце, конденсоване з фенільною групою. Типова поліциклічна гетероциклічна група включає тетрагідроізохінолініл (такий як 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл і 2-метил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл), ізоіндолініл (такий як 2-етилізоіндолін-5-іл, 2-метилізоіндолін-5-іл), індолініл, тетрагідробензо[*f*]оксазепініл (такий як 2,3,4,5-тетрагідробензо[*f*][1,4]оксазепін-7-іл). Термін "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклічний", незалежно від того, насичений або частково ненасичений, також відноситься до кілець, які є необов'язково заміщеними. У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група являє собою 3-14-членну неароматичну систему кілець, що містить кільцеві атоми вуглецю та 1-4 кільцевих гетероатомів, де кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню та сірки ("3-14-членний гетероцикліл").

Термін "гетероарил", "гетероароматичний", "гетероарильне кільце", "гетероарильна група", "гетероароматичне кільце" та "гетероароматична група", що використовуються окремо або як частина більшого фрагмента, як у "гетероаралкілі" або "гетероарилалкокси", відноситься до ароматичних кільцевих груп, що мають від п'яти до чотирнадцяти кільцевих атомів, вибраних з вуглецю та щонайменше одного (зазвичай від 1 до 4, частіше 1 або 2) гетероатомів (наприклад, кисню, азоту або сірки). "Гетероарил" включає моноциклічні кільця та поліциклічні кільця, в яких моноциклічне гетероароматичне кільце конденсоване з одним або більше іншими карбоциклічними ароматичними або гетероароматичними кільцями. Таким чином, "5-14-членний гетероарил" включає моноциклічні, біциклічні або трициклічні кільцеві системи.

Приклади моноциклічних 5-6-членних гетероарильних груп включають фураніл (наприклад, 2-фураніл, 3-фураніл), імідазоліл (наприклад, N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл), ізоксазоліл (наприклад, ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 2-оксадіазоліл, 5-оксадіазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), піразоліл (наприклад, 3-піразоліл, 4-піразоліл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл), піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), триазоліл (наприклад, 2-триазоліл, 5-триазоліл), тетразоліл (наприклад, тетразоліл), тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), піримідиніл, піридиніл і піридазиніл. Приклади поліциклічних ароматичних гетероарильних груп включають карбазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, індоліл, хінолініл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, ізохінолініл, індоліл, ізоіндоліл, акридиніл або бензизоксазоліл. "Заміщена гетероарильна група" заміщена на будь-якому одному або більше замісними кільцевих атомів, які являють собою атом вуглецю або кільцевий атом азоту, зв'язаний з воднем.

Термін "мостикова біциклічна група" відноситься до системи кілець, яка включає два кільця, що мають щонайменше три сусідніх кільцевих атоми.

У контексті даного опису багатого фрагментів (наприклад, алкіл, алкілен, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл) називаються або "заміщеними", або "необов'язково заміщеними". Коли фрагмент модифікований одним із цих термінів, якщо не зазначено інше, це означає, що будь-яка частина фрагмента, яка відома фахівцю в даній галузі як доступна для заміщення, може бути заміщена, що включає один або більше замісників. Якщо є присутнім більше одного замісника, кожний замісник може бути вибраний незалежно. Такі засоби заміщення добре відомі в даній галузі й/або описані у даному документі. Необов'язкові замісники можуть являти собою будь-які замісники, які підходять для приєднання до фрагмента.

Якщо підходящі замісники не перераховані конкретно, приклади замісників включають, але не обмежуються ними: (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)гідроксіалкіл, (C₁-C₅)галогеналкіл, (C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₅)галоалкокси, галоген, гідроксил, ціано, аміно, -CN, -NO₂, -OR^{c1}, -NR^{a1}R^{b1}, -S(O)_iR^{a1}, -NR^{a1}S(O)_iR^{b1}, -

$S(O)_iNR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-OC(=O)OR^{a1}$, $-C(=S)OR^{a1}$, $-O(C=S)R^{a1}$, $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{b1}$, $-C(=S)NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=S)R^{a1}$, $NR^{a1}C(=S)R^{b1}$, $-O(C=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}(C=S)OR^{b1}$, $-O(C=S)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}(C=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}(C=S)NR^{a1}R^{b1}$, феніл або 5-6-членний гетероарил. Кожен R^{a1} і кожен R^{b1} незалежно вибрані з $-H$ і (C_1-C_5) алкілу, необов'язково заміщеного гідроксилом або (C_1-C_3) алкокси; R^{c1} являє собою H , (C_1-C_5) галогеналкіл або (C_1-C_5) алкіл, де (C_1-C_5) алкіл необов'язково заміщений гідроксилом або (C_1-C_3) алкокси.

Сполуки, описані у даному документі, можуть містити один або більше центрів асиметрії та, таким чином, можуть існувати у різних стереоізомерних формах, наприклад, енантіомерах і/або діастереомерах. Наприклад, сполуки, описані у даному документі, можуть бути у формі окремого енантіомера, діастереомера або геометричного ізомера або можуть бути у формі суміші стереоізомерів, включаючи рацемічні суміші та суміші, збагачені одним або більше стереоізомерами.

Суміші енантіомерів і діастереомерів можуть бути розділені на складові їх енантіомери або стереоізомери добре відомими способами, такими як газова хроматографія на хіральній фазі, вискоєфективна рідинна хроматографія на хіральній фазі, кристалізація сполуки у вигляді хірального сольового комплексу або кристалізація сполуки у хіральному розчиннику. Енантіомери та діастереомери також можуть бути отримані з використанням діастереомерно або енантіомерно чистих проміжних сполук, реагентів та каталізаторів добре відомими способами асиметричного синтезу. Див., Наприклад, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); і Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, стор. 268 (EL Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Коли сполука позначена за допомогою назви або структури, яка відноситься до одного енантіомеру, то, якщо не зазначено інше, сполука має оптичну чистоту щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % або 99,9 % (й їй також називають "енантіомерно чистою"). Оптична чистота являє собою відношення маси в суміші позначеної за допомогою назви або зображеного енантіомера до загальної маси в суміші обох енантіомерів.

Коли стереохімія описаної сполуки позначена за допомогою назви або зображена за допомогою структури, і позначена за допомогою назви або зображена структура включає більше ніж один стереоізомер (наприклад, у випадку пари діастереомерів), то слід розуміти, що включені один із описаних стереоізомерів або будь-яка суміш описаних стереоізомерів. Крім того, слід розуміти, що стереоізомерна чистота позначених за допомогою назви або зображених стереоізомерів становить щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % або 99,9 % за масою. Стереоізомерна чистота в даному випадку визначається відношенням загальної ваги в суміші позначених за допомогою назви або структури стереоізомерів до загальної ваги суміші всіх стереоізомерів.

Коли геометричний ізомер позначений за допомогою назви або структури, то слід розуміти, що ізомерна чистота позначеного за допомогою назви або зображеного геометричного ізомеру становить щонайменше 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % або 99,9 % за масою. Чистота геометричного ізомеру визначається відношенням маси позначеного за допомогою назви або зображеного геометричного ізомеру в суміші до загальної маси обох геометричних ізомерів суміші.

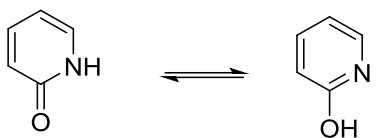
Рацемічна суміш означає наявність 50 % одного енантіомеру та 50 % відповідного іншого енантіомеру. У даний винахід включені всі енантіомерно чисті, енантіомерно збагачені, діастереомерно чисті, діастереомерно збагачені та рацемічні суміші та діастереомерні суміші сполук згідно з даним винаходом.

Сполуки, описані у даному документі, можуть також включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються у проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій та дейтерій.

Слід розуміти, що в сполуці, що синтезується, відбувається деяка зміна природного ізотопного вмісту в залежності від походження хімічних матеріалів, що використовуються в синтезі. Таким чином, препарат сполуки, описаної у даному документі, за своєю природою буде містити невелику кількість дейтерованих ізотопологів. Незважаючи на цю зміну, концентрація стабільних ізотопів водню та вуглецю в ізотопах у природі невелика та несуттєва у порівнянні зі ступенем стабільного ізотопного заміщення у сполуках згідно з даним винаходом. Див., наприклад, Wada, E et al., *Seikagaku*, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119:725.

Сполуки, описані у даному документі, можуть існувати в різних таутомерних формах. Термін "таутоміри" або "таутоміри" відноситься до двох або більше взаємоперетворюваних сполук/замісників, що виникають в результаті щонайменше однієї формальної міграції атому водню та щонайменше однієї зміни валентності (наприклад, одинарний зв'язок у подвійний зв'язок, потрійний зв'язок у одинарний зв'язок чи навпаки). Приклади таутомеризацій включають таутомеризації кето-енолу, амід-іміду, лактам-лактиму, енамін-іміну, та енамін-(інший енамін). Дані ідеї охоплюють сполуки у формі таутомерів, які включають форми, не зображені структурно. Всі такі ізомерні форми таких сполук включені в явному вигляді. Якщо таутомер сполуки є ароматичним, ця сполука є ароматичною. Аналогічно, якщо таутомер сполуки являє собою гетероарил, ця сполука являє собою гетероарил.

У деяких випадках таутомерні форми описаних сполук існують, у вигляді таутомерних структур, наведених нижче:



Слід розуміти, що коли сполука тут представлена структурною формулою або позначена тут хімічною назвою, всі інші таутомерні форми, які можуть існувати для сполуки, охоплюються структурною формулою.

Сполуки, згідно з даним винаходом, можуть існувати у вільній формі для лікування або, при необхідності, у формі фармацевтично прийнятної солі.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до тих солей, які в рамках здорового медичного висновку підходять для використання в контакт з тканинами людини та тварин, не маючи надмірної токсичності, не викликають подразнення, алергічної реакції і тому подібне, та мають адекватний коефіцієнт співвідношення користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі, наприклад Berge et al. докладно описують фармацевтично прийнятні солі J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включеному у даний документ в якості посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук згідно з даним винаходом включають солі, отримані з відповідних неорганічних та органічних кислот та основ. Прикладами фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот є солі аміногрупи, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або маленова кислота, або з використанням інших методів, відомих у даній галузі, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфарат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідріодид, 2-гідроксипропансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, солі валеріанової кислоти та подібні. Солі, отримані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію та солі $N^+(C_{1-4} \text{ алкіл})_4^+$. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають натрій, літій, калій, кальцій, магній та подібні. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають, при необхідності, катіони амонію, четвертинного амонію та аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат й арилсульфонат.

Такі фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот та звичайна методологія їх одержання добре відомі у даній галузі. Див, наприклад, Stahl et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCH/Wiley-VCH, 2002); Bighley et al., в "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology." Swarbrick and Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong, 1995, стор. 453-499; Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 (1): 1977.

Терміни "композиція" та "склад" використовуються взаємозамінно.

"Суб'єкт" являє собою ссавця, переважно людину, але також може являти собою тварину, яка потребує ветеринарного лікування, наприклад домашні тварини (наприклад, собаки, кішки та тому подібне), сільськогосподарські тварини (наприклад, корови, вівці, свині, коні та тому подібне) та лабораторні тварини (наприклад, щури, миші, морські свинки та тому подібне).

Термін "вводити", "застосування" або "введення" відноситься до способів введення сполуки згідно з даним винаходом або її композиції суб'єкту або на нього. Ці способи включають, але не обмежуються ними, внутрішньосуглобові (у суглоби), внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньопухлинні, внутрішньошкірні, внутрішньочеревні, підшкірні, пероральні, місцеві, інтратекальні, інгаляційні, трансдермальні, ректальні та тому подібні. Способи введення, які можна використовувати з агентами та способами, описаними у даному документі, можна знайти, наприклад, у Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, поточне видання.; Pergamon; та Remington's, Pharmaceutical Sciences (поточне видання), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Терміни "лікування", "лікувати" та "лікуючий" відносяться до усунення, полегшення або пригнічення прогресування захворювання описаного у даному документі. У деяких варіантах здійснення лікування може бути призначене після розвитку або спостереження однієї або більше ознак або симптомів

захворювання (тобто терапевтичне лікування). В інших варіантах здійснення лікування може бути призначене за відсутності ознак чи симптомів захворювання. Наприклад, лікування може бути призначене сприйнятливому суб'єкту до появи симптомів (тобто профілактичне лікування) (наприклад, з урахуванням історії симптомів та/або з урахуванням впливу патогену). Лікування також можна продовжити після зникнення симптомів, наприклад, щоб відкласти або запобігти рецидиву.

Терміни "стан", "захворювання" та "розлад" використовуються взаємозамінно.

Як правило, ефективна кількість сполуки, описаної у даному документі, варіюється в залежності від різних факторів, таких як конкретний лікарський засіб або сполука, фармацевтичний склад, шлях введення, тип захворювання або розладу, особи суб'єкта або реципієнта, що піддається лікуванню, та тому подібне; проте може бути визначено звичайним чином фахівцем у даній галузі. Ефективна кількість сполуки згідно з даним винаходом може бути легко визначена середнім спеціалістом звичайними методами, відомими у даній галузі.

Термін "ефективна кількість" означає кількість при введенні суб'єкту, що призводить до сприятливих або бажаних результатів, включаючи клінічні результати, наприклад, інгібує, пригнічує або зменшує симптоми стану, який лікують у суб'єкта порівняно з контролем. Наприклад, ефективна кількість може бути надана у стандартній лікарській формі (наприклад, від 1 мг до приблизно 50 г на день, наприклад, від 1 мг до приблизно 5 г на день).

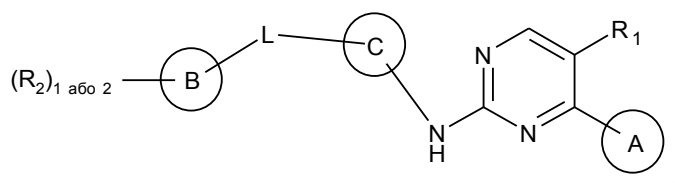
"Терапевтично ефективна кількість" являє собою кількість, ефективну для детектованого знищення або інгібування росту або розповсюдження ракових клітин; розміру чи кількості пухлин; або іншого показника рівня, стадії, прогресування або тяжкості раку. Точна необхідна кількість варіюватиметься від суб'єкта до суб'єкта, залежно від біологічного виду, віку та загального стану суб'єкта, тяжкості захворювання, конкретного протиракового агента, способу його введення, комбінованого лікування з іншими видами лікування та подібного.

Загальні хімічні терміни, які використовуються у наведених вище формулах, мають свої звичайні значення.

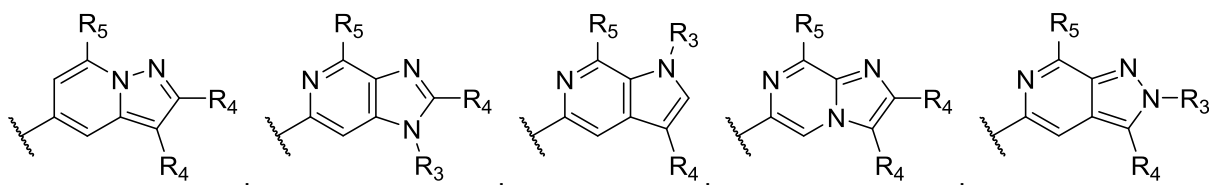
В контексті даного документа "год." відноситься до години або годин, "хв" відноситься до хвилини або хвилин, "Cdk" або "CDK" відноситься до циклінзалежної кінази, "pRb" відноситься до білка ретинобластоми, "MCL" відноситься до мантийноклітинної лімфоми, "AML" відноситься до гострого мієлоїдного лейкозу, "CML" відноситься до хронічного мієлоїдного лейкозу, "Bos" відноситься до N-трет-бутоксикарбонілу, "EA" відноситься до етилацетату, "DXMM" відноситься до дихлорметану, "DMCO" відноситься до диметилсульфоксиду, "DMA" відноситься до диметилацетаміду, "ТГФ" відноситься до тетрагідрофурану, "MtBE" відноситься до метил-трет-бутилового ефіру, "TEA" відноситься до триетиламіну, "ФС" відноситься до фетальної бичачої сироватки, "ФСБ" відноситься до фосфатно-сольового буферу, "БСА" означає бичачий сироватковий альбумін, "КТ" означає кімнатну температуру, "мг/кг" означає міліграми на кілограм, "po" означає per os (перорально), "qd" означає дозування один раз на день, "BEPX" означає рідинну хроматографію високого тиску, "q2d" означає разову дозу кожні 2 дні, "q2dx10" означає разову дозу кожні 2 дні, помножену на 10, "VSMC" відноситься до гладком'язової клітини судин і "XRD" відносяться до дифракції рентгенівських променів.

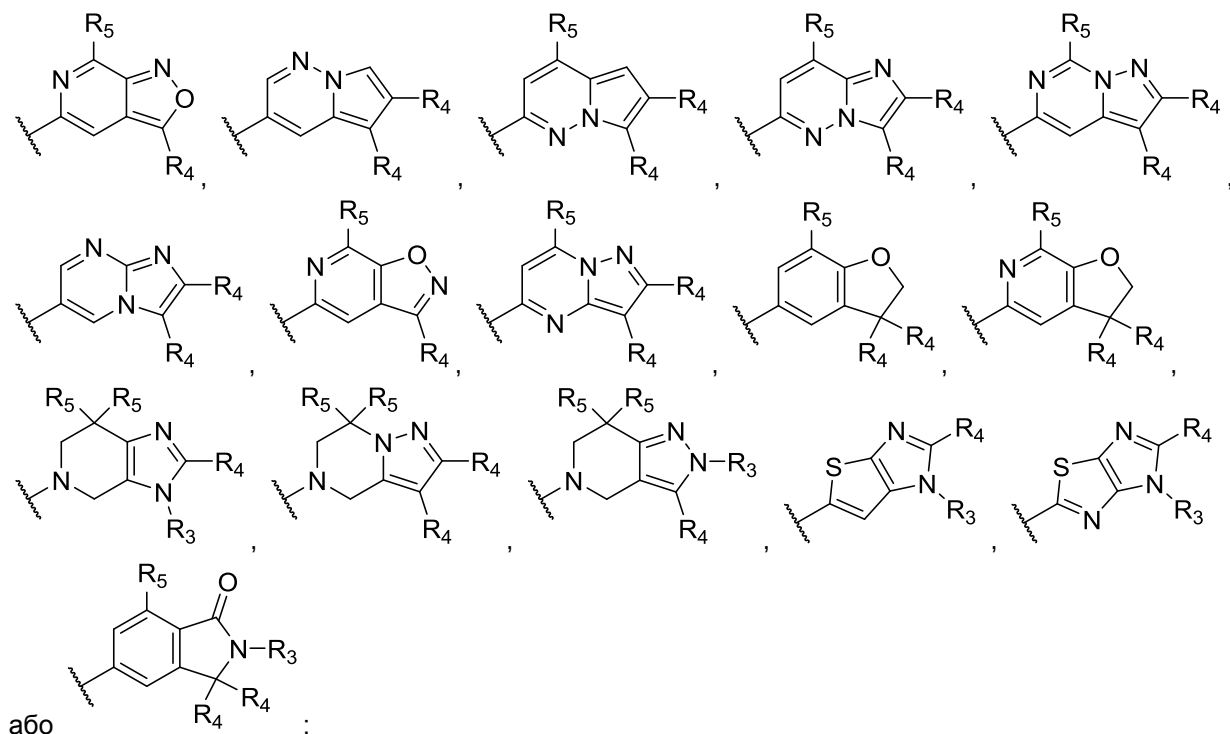
3. Сполуки

У першому варіанті здійснення даного винаходу запропонована сполука, представлена структурною формулою (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце А являє собою





кільце В являє собою зв'язок, 3-10-членний гетероцикліл або 5-10-членний гетероарил;
 кільце С являє собою 5-6-членний гетероарил, 5-10-членний гетероцикліл, феніл, 5-10-членну місткову біциклічну групу, кожна з яких необов'язково заміщена одним або двома R_{12} ;
 лінкер L являє собою зв'язок, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qO-$, $-NR^a(CH_2)_q-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$ або $-S(O)_2-$;
 у кожному випадку R^a являє собою H або CH_3 ;

R_1 являє собою H, дейтерій, галоген, $-OH$, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} алкокси або C_{1-4} галогеналкокси;

у кожному випадку R_2 являє собою H, дейтерій, галоген, $-OH$, CN, C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, C_{2-8} алкініл, C_{1-8} алкокси, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nSR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_mR_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$, C_{3-8} циклоалкіл, 3-10-членний гетероцикліл, 6-14-членний арил, 5-14-членний гетероарил, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, представлений R_2 необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з дейтерію, галогену, CN, $-OH$, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, і NR_7R_8 ; або

коли кільце В являє собою 3-10-членний гетероцикліл, два R_2 , приєднані до одного і того самого кільцевого атома кільця В, можуть утворювати C_{3-6} циклоалкіл або 3-6-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з дейтерію, галогену, CN, $-OH$, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкокси і NR_7R_8 ;

у кожному випадку R_3 незалежно вибраний з H, дейтерію, C_{1-8} алкілу, C_{2-8} алкенілу, C_{2-8} алкінілу, C_{3-8} циклоалкілу або 3-10-членного гетероциклілу; де C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, C_{2-8} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл або 3-10-членний гетероцикліл, представлений R_3 , необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з дейтерію, галогену, CN, $-OH$, C_{1-8} алкілу та C_{1-8} галогеналкілу;

у кожному випадку R_4 незалежно вибраний з H, дейтерію, галогену, CN, C_{1-8} алкілу, C_{2-8} алкенілу, C_{2-8} алкінілу, C_{1-8} алкокси, $C(O)C_{1-8}$ алкілу, C_{3-8} циклоалкіл, або 3-10-членний гетероцикліл; де кожний C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, C_{2-8} алкініл, C_{1-8} алкокси, C_{3-8} циклоалкіл або 3-10-членний гетероцикліл, представлений R_4 , або в групі, яка представлена R_4 , необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з дейтерію, галогену, $-OH$, C_{1-8} алкілу та C_{1-8} галогеналкілу; або

дві групи R_4 , приєднані до одного і того ж кільцевого атома кільця А, утворюють C_{3-6} циклоалкіл або 3-6-членний гетероцикліл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з дейтерію, галогену, CN, $-OH$, C_{1-8} алкілу, C_{1-8} галогеналкілу, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкокси та NR_7R_8 ;

у кожному випадку R_5 являє собою H, дейтерій, галоген, $-OH$, CN, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $C(O)C_{1-4}$ алкіл або 3-6-членний гетероцикліл;

у кожному випадку R_6 незалежно являє собою H, C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, C_{2-8} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл, 3-10-членний гетероцикліл, 6-14-членний арил, 5-14-членний гетероарил, де кожен C_{1-8} алкіл, C_{2-8} алкеніл, C_{2-8} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл, 3-10-членний гетероцикліл, 6-14-членний арил, 5-14-членний гетероарил, представлений R_6 , необов'язково заміщений однією або більше групами,

вибраними з галогену, CN, -OH, C₁₋₄ алкилу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ алкокси та NR₇R₈;

у кожному випадку R₇ і R₈ незалежно являють собою H, C₁₋₄ алкіл або циклопропіл;

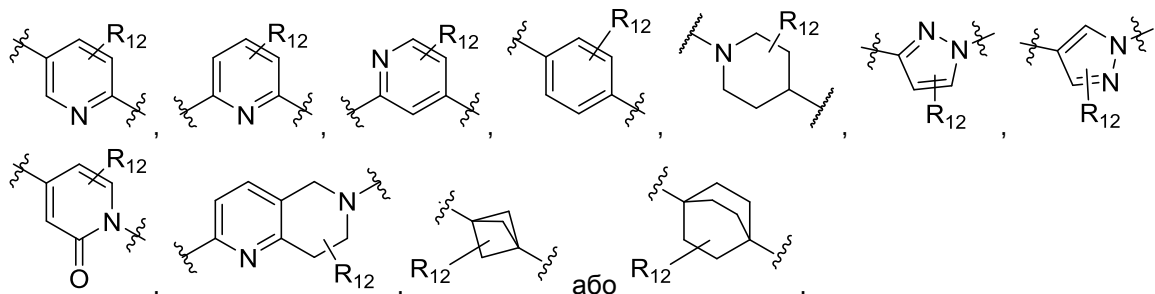
у кожному випадку R₁₂ являє собою H, дейтерій, галоген, -OH, CN, NH₂, C₁₋₈ алкіл, C₂₋₈ алкеніл, C₂₋₈ алкініл, C₁₋₈ алкокси, C₃₋₈ циклоалкіл або 3-10-членний гетероцикліл; де C₁₋₈ алкіл, C₂₋₈ алкеніл, C₂₋₈ алкініл, C₁₋₈ алкокси, C₃₋₈ циклоалкіл або 3-10-членний гетероцикліл, представлений R₁₂, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, CN, -OH, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу й C₁₋₄ алкокси;

q дорівнює 0, 1, або 2;

p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; i

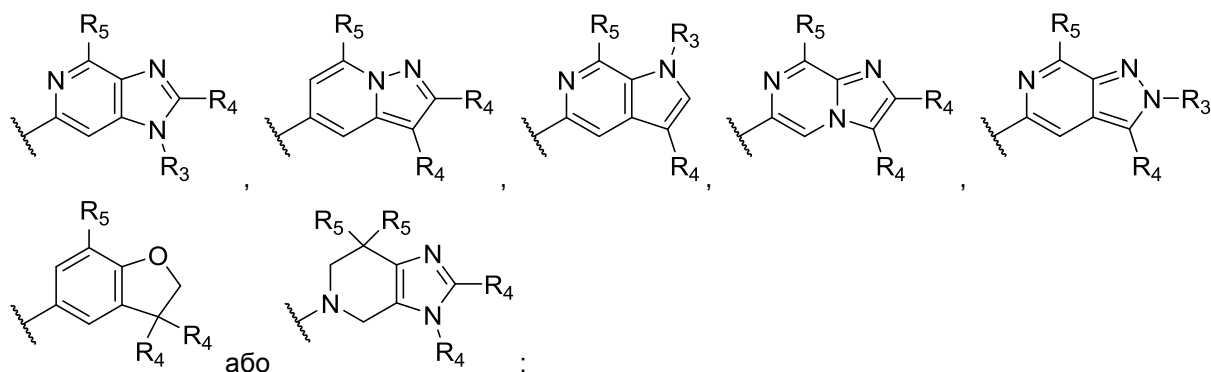
m дорівнює 0, 1 або 2.

У другому варіанті здійснення даного винаходу запропонована сполука, представлена структурною формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кільце С являє собою



й інші змінні такі, як визначено у першому варіанті здійснення.

У третьому варіанті здійснення даного винаходу запропонована сполука згідно з першим або другим варіантом здійснення або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де кільце А являє собою



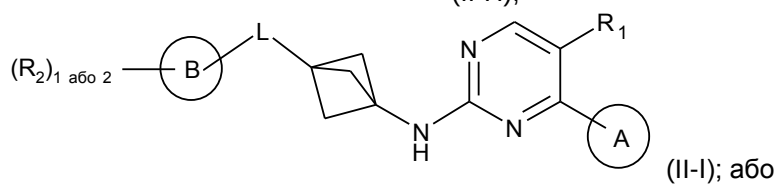
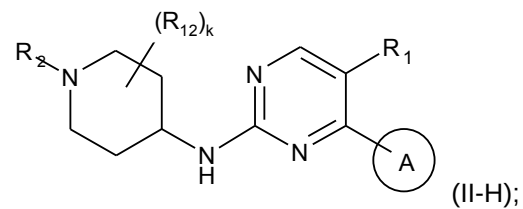
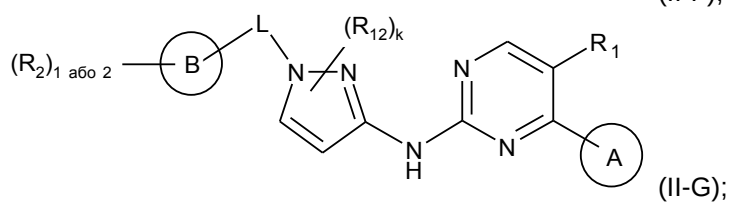
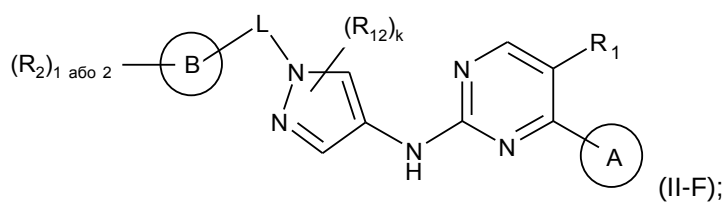
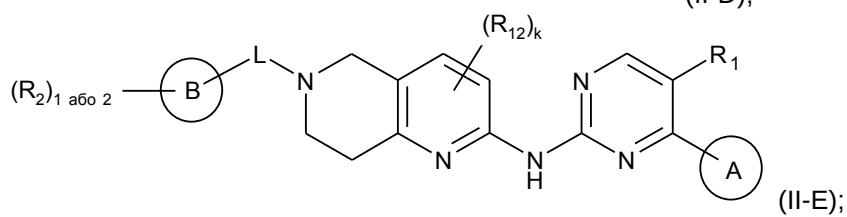
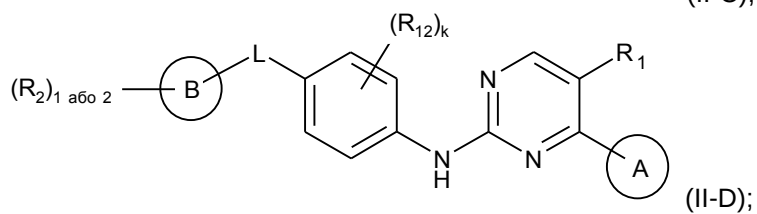
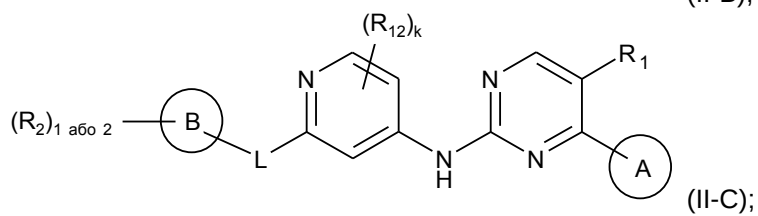
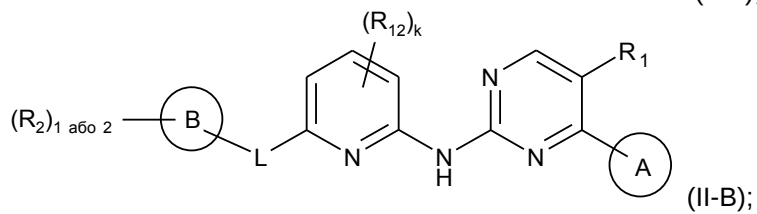
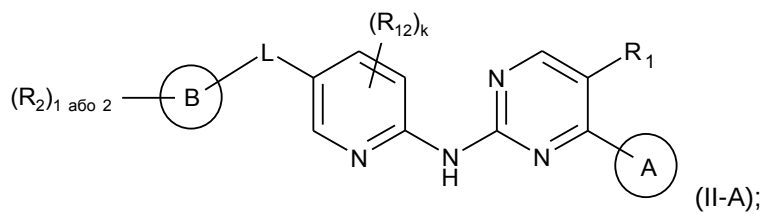
при цьому:

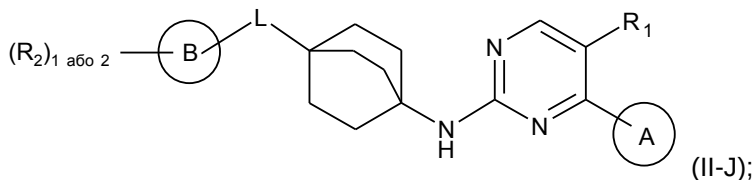
у кожному випадку R₃ являє собою H, дейтерій, C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений -OH, або C₃₋₆ циклоалкіл, необов'язково заміщений -OH;

у кожному випадку R₄ являє собою H, дейтерій, галоген, C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений фтором, C₂₋₄ алкеніл, C₃₋₆ циклоалкіл, необов'язково заміщений метилом, або 3-6-членний гетероцикліл; або дві групи R₄, приєднані до одного і того самого кільцевого атома кільця А, утворюють C₃₋₆ циклоалкіл або 3-6-членний гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, CN, -OH, C₁₋₂ алкіл, C₁₋₂ алкокси та NR₇R₈;

R₅ являє собою H, дейтерій, галоген, CN, -OH, C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси або C₁₋₄ галогеналкокси, а інші змінні є такими, як визначено у першому та/або другому варіанті здійснення.

У четвертому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I) представлена структурними формулами (II-A)-(II-J):





або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, де R_{12} являє собою H, F, Cl, CH_3 або CF_3 ; і к дорівнює 0, 1 або 2, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому та/або третьому варіанті(-ах) здійснення.

У п'ятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де L являє собою зв'язок, $-(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, або $-\text{S}(\text{O})_2-$, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому та/або четвертому варіанті(-ах) здійснення.

У шостому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A) - (II-J), або її фармацевтично прийнятну сіль, або стереоізомер, де кільце В являє собою 4-10-членний гетероциклі або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений однією або двома групами R_2 , й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому та/або п'ятому варіанті(-ах) здійснення винаходу.

У сьомому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де

у кожному випадку R_2 являє собою H, галоген, CN, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} гідроксialкіл, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_7\text{R}_8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NHR}_7$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, C_{3-8} циклоалкіл, 3-6-членний гетероциклі, феніл або 5-6-членний гетероарил; або

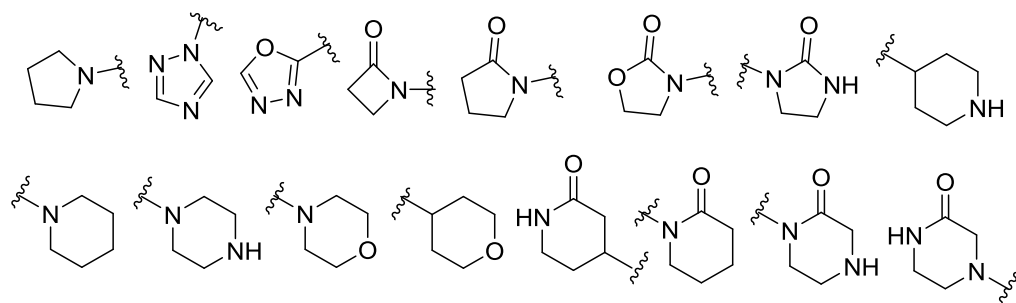
два R_2 , приєднані до одного і того самого кільцевого атома кільця В, утворюють 3-6 гетероциклі (коли кільце В являє собою 3-10-членний гетероциклі), необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з галогену, $-\text{OH}$, C_{1-2} алкілу, C_{1-2} галогеналкілу, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} галогеналкокси та NR_7R_8 ;

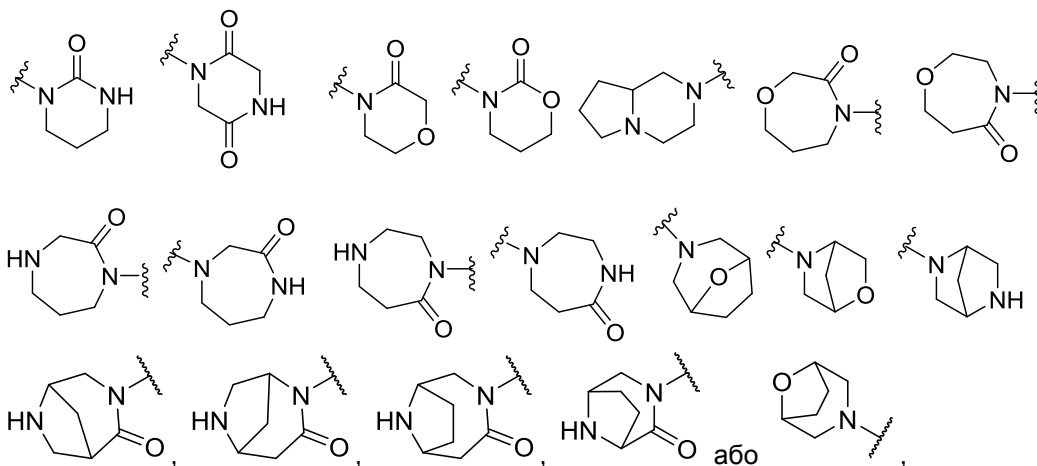
у кожному випадку R_6 незалежно являє собою H, C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклі, феніл, 5-6-членний гетероарил, де C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклі, феніл, 5-6-членний гетероарил, представлений R_6 , кожен необов'язково заміщений галогеном, CN, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} галогеналкілом, C_{1-4} алкокси або NR_7R_8 ; і

n дорівнює 0, 1 або 2, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому та/або шостому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У восьмому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R_1 являє собою H, F, Cl або CH_3 , й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому та/або сьомому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У дев'ятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце В являє собою

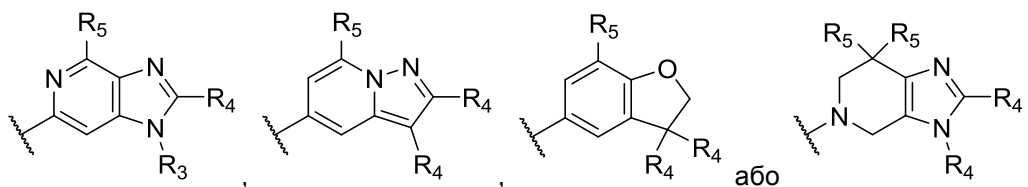




кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами R_2 , й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому та/або восьмому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У десятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де у кожному випадку R_2 являє собою H, галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, C_{1-4} гідроксialкіл, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ алкіл, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, C_{3-4} циклоалкіл або 3-6-членний гетероциклі; і n являє собою 0, 1 або 2; або два R_2 , приєднані до одного і того самого кільцевого атома кільця В, утворюють 3-6 гетероциклі, коли кільце В являє собою 4-7-членний гетероциклі, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому та/або дев'ятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

В одинадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце А являє собою



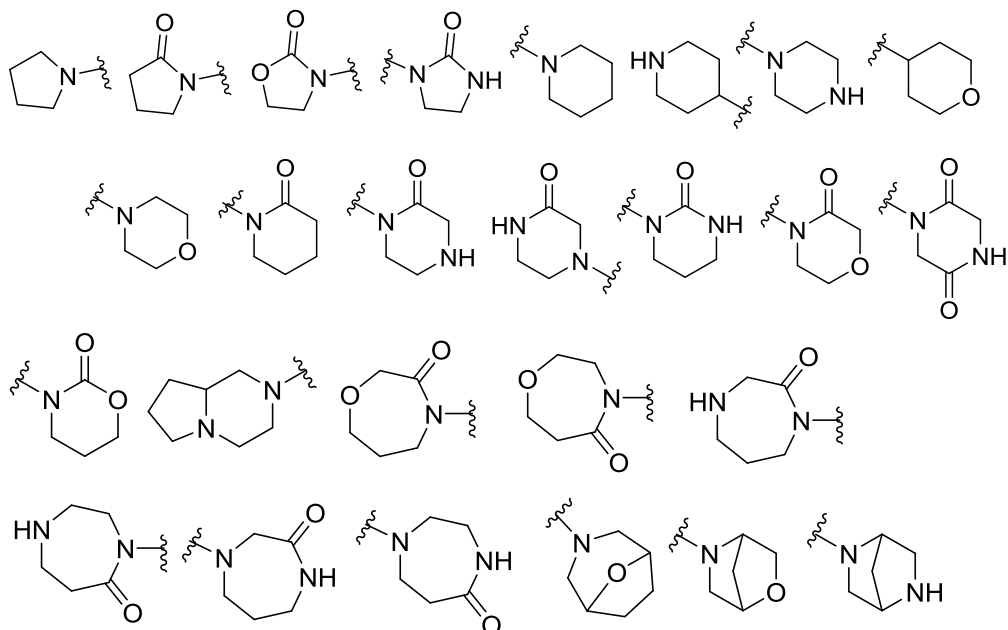
й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому та/або десятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У дванадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R_1 являє собою H або F, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому та/або одинадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У тринадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де у кожному випадку R_3 являє собою H, C_{1-3} алкіл, необов'язково заміщений -OH, або C_{3-6} циклоалкіл, необов'язково заміщений -OH; у кожному випадку R_4 являє собою H, галоген, C_{1-3} алкіл, C_{2-4} алкеніл, циклопентил, тетрагідро-2H-піраніл, 3,6-дигідро-2H-піраніл; й у кожному випадку R_5 являє собою H, F, CN, метокси, $OCHF_2$, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому та/або дванадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У чотирнадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де L являє собою зв'язок, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому та/або тринадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

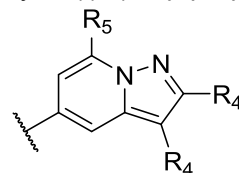
У п'ятнадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце В являє собою



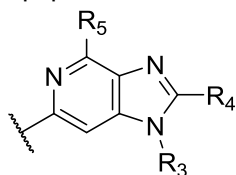
кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами R_2 , й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому та/або чотирнадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У шістнадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де у кожному випадку R_2 являє собою H, галоген, CN, C_{1-3} алкіл, C_{1-3} галогеналкіл, C_{1-3} гідроксіалкіл, NH_2 , $N(CH_3)_2$, NH-циклопропіл, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-3}$ алкіл, циклопропіл, азетидиніл, необов'язково заміщений F, оксетаніл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідро-2H-піраніл, або два R_2 , приєднаних до одного і того самого кільцевого атома кільця B, утворюють 2,5-піролідіндіоніл або 2-піролідоніл, коли кільце B являє собою піперидиніл; і n дорівнює 0, 1 або 2, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому та/або п'ятнадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У сімнадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J),



або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце A являє собою



або , й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому та/або шістнадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

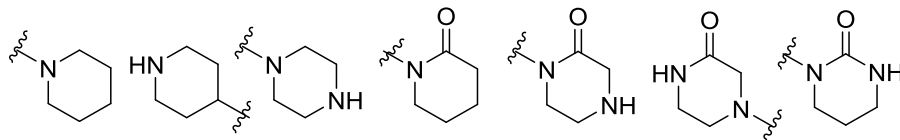
У вісімнадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де у кожному випадку R_3 являє собою H або C_{1-3} алкіл; у кожному випадку R_4 являє собою H або C_{1-3} алкіл; й у кожному випадку R_5 являє собою H, F або OMe, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому та/або сімнадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У дев'ятнадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R_1 являє собою H, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому,

восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому та/або вісімнадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У двадцятому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце С є незаміщеним, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому, вісімнадцятому та/або дев'ятнадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У двадцять першому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де кільце В являє собою



, кожний з яких необов'язково заміщений однією або двома групами R₂, й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому, вісімнадцятому, дев'ятнадцятому та/або двадцятому варіанті(ах) здійснення винаходу.

У двадцять другому варіанті здійснення даного винаходу сполука структурної формули (I), (II-A)-(II-J), або її фармацевтично прийнятна сіль, або стереоізомер, де R₂ являє собою H, галоген, CN, C₁₋₃ алкіл, C₁₋₃ галогеналкіл, C₁₋₃ гідроксialкіл, NH₂, N(CH₃)₂, NH-циклопропіл й інші змінні є такими, як визначено у першому, другому, третьому, четвертому, п'ятому, шостому, сьомому, восьмому, дев'ятому, десятому, одинадцятому, дванадцятому, тринадцятому, чотирнадцятому, п'ятнадцятому, шістнадцятому, сімнадцятому, вісімнадцятому, дев'ятнадцятому, двадцятому та/або двадцять першому варіанті(ах) здійснення винаходу.

В одному варіанті здійснення сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер вибирають зі сполук формул (I), (II-A)-(II-J) у прикладах.

Інший аспект даного винаходу відноситься до мічених сполук згідно з даним винаходом (радіоактивно-мічених, флуоресцентно-мічених і т.д.), які можуть бути використані не тільки в методах візуалізації, але також в аналізах, як *in vitro*, так й *in vivo*, для локалізації та кількісного визначення CDK у зразках тканин, включаючи тканини людини, та для ідентифікації лігандів CDK шляхом інгібування зв'язування міченої сполуки. Відповідно, даний винахід включає такі мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає ізотопно-мічені сполуки згідно з даним винаходом. "Ізотопна" або "радіоактивно мічена" сполука являє собою сполуку згідно з даним винаходом, в якій один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається у природі (тобто, природного походження). Підходящі радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, ²H (також написані як D для дейтерію), ³H (також написані як T для тритію), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I та ¹³¹I. Радіонуклід, що входить до складу справжніх радіоактивно мічених сполук, буде залежати від конкретного застосування такої радіоактивно міченої сполуки.

Даний винахід може додатково включати способи синтезу для включення радіоізотопів у сполуки згідно з даним винаходом. Способи синтезу для включення радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній галузі техніки, і рядовий фахівець у даній галузі техніки легко розпізнає методи, які застосовуються до сполук згідно з даним винаходом.

Мічена сполука згідно з даним винаходом може бути використана у скринінговому аналізі для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, нещодавно синтезовану або ідентифіковану сполуку (тобто сполука, що тестується), яка позначена, можна оцінити на предмет її здатності зв'язувати CDK шляхом відстеження зміни її концентрації при контакті з CDK, за допомогою відстеження мітки. Наприклад, сполука, що тестується (мічена), може бути оцінена на предмет її здатності знижувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язується з CDK (тобто стандартної сполуки). Відповідно, здатність сполуки, що тестується, конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з CDK напряму корелює з її афінністю зв'язування. І навпаки, у деяких інших скринінгових аналізах стандартна сполука є міченою, а сполуки, що тестуються, є неміченими. Відповідно, концентрацію міченої стандартної сполуки відстежують, щоб оцінити конкуренцію між стандартною сполукою та сполукою, що тестують, і таким чином встановлюють відносну афінність зв'язування сполуки, що тестується.

В одному варіанті здійснення, сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер, є такими де один або більше атомів водню замінені на дейтерій.

4. Хвороби, що піддаються лікуванню, та способи лікування

Деякі сполуки згідно з даним винаходом є селективними інгібіторами CDK2, CDK4 і/або CDK6 і,

отже, застосовні для лікування захворювання або порушення, що характеризується аномальною проліферацією клітин, яка може бути інгібована зниженою активністю комплексів CDK-циклін, що включають CDK2, CDK4 і/або CDK6.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом вибірково інгібують CDK4/6 у порівнянні з CDK2, при цьому відношення значень IC_{50} для останнього (CDK2) до першого (CDK4/6) становить щонайменше приблизно 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 800, 1000, 2000 або більше.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом вибірково інгібують CDK4 у порівнянні з CDK6, при цьому відношення значень IC_{50} для останнього (CDK6) до першого (CDK4) становить щонайменше приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 50 або більше.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом вибірково інгібують CDK2 у порівнянні з CDK4, при цьому відношення значень IC_{50} для останнього (CDK4) до першого (CDK2) становить щонайменше приблизно 2, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 60, 80, 100 або більше.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом інгібують CDK2/4/6 з аналогічними значеннями IC_{50} , наприклад, значеннями IC_{50} в межах 10-, 5-, 3- або 2-кратних. Такі сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування раку з ампліфікацією або підвищеною експресією цикліну D1 або E1 або E2.

CDK2 є каталітичною субодиницею комплексу CDK-циклін, активність якого обмежена фазою G1-S клітинного циклу, на якій клітини виробляють білки, необхідні для мітозу, і реплікують свою ДНК. CDK2 утворює комплекс із цикліном E або A. Циклін E зв'язує фазу CDK2 G1, яка необхідна для фазового переходу G1 до S. З іншого боку, зв'язування CDK2 із цикліном A необхідне для проходження S-фази.

Хоча CDK2 в основному є несуттєвим у клітинному циклі нормально функціонуючих клітин, він має вирішальне значення для аномальних процесів росту ракових клітин. Надекспресія цикліну E відбувається у багатьох пухлинних клітинах, внаслідок чого клітини стають залежними від CDK2 та цикліну E. Аномальна активність цикліну E спостерігається при раку молочної залози, легені, колоректальному раку, раку шлунка та кісток, а також при лейкозі та лімфомі. Аналогічним чином, аномальна експресія цикліну A2 асоційована з хромосомною нестабільністю та проліферацією пухлини, тоді як інгібування призводить до зниження росту пухлини. Таким чином, CDK2 та його партнери з зв'язування цикліну являють собою можливі терапевтичні мішені для нових протиракових терапевтичних засобів. Доклінічні моделі виявили попередній успіх в обмеженні росту пухлини, а також спостерігалось зниження побічних ефектів поточних хімотерапевтичних препаратів.

Наприклад, Caldon et al. (Mol Cancer Ther 11 (7): 1488-1499, 2012) повідомили, що циклін E2 включений у декілька профілів експресії генів, які передбачають прогресування захворювання при резистентному до тамоксифену або метастатичному раку молочної залози, а висока експресія CysE2 була характерна для люмінального B-подібного та HER2 підтипів раку молочної залози, і була сильним прогностичним фактором більше короткої виживаності без віддалених метастазів після ендокринної терапії. Крім того, клітини раку молочної залози, резистентні до тамоксифену (MCF-7 TAMR), надекспресували циклін E2; й експресія цикліну E1 або E2 у клітинах раку молочної залози T-47D надавала гостру антиестрогенну резистентність, що дозволяє припустити, що надекспресія цикліну E сприяє антиестрогенній резистентності клітин, резистентних до тамоксифену. Проліферація резистентних до тамоксифену клітин інгібувалася РНКі-опосередкованим нокдауном цикліну E1, цикліну E2 або CDK2. Крім того, ектопічна експресія цикліну E1 або E2 також знижувала чутливість до інгібування CDK4, але не CDK2. До того ж, інгібування CDK2 клітин, надекспресуючих E-циклін, і клітин, резистентних до тамоксифену, відновлювало чутливість до тамоксифену або інгібування CDK4.

Ці дані демонструють, що надекспресія цикліну E2 є потенційним механізмом резистентності як до ендокринної терапії, так і до інгібування CDK4, а інгібітори CDK2 можуть, у свою чергу, долати таку резистентність та можуть бути корисними в якості компонента комбінованої терапії при ендокринно-резистентних захворюваннях, оскільки вони ефективно інгібують надекспресію цикліну E1 та E2 у клітинах і підвищують ефективність інших терапевтичних засобів. Аналогічним чином, очікується, що розглядаємі сполуки, що мають потужну інгібуючу активність у відношенні як CDK2, так і CDK4, будуть ефективні проти ракових клітин, які є як нерезистентними, так і резистентними до ендокринної терапії або інгібування CDK4.

Таким чином, у деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можуть мати сильну інгібуючу дію у відношенні як CDK2, так і CDK4 (наприклад, незалежно <10 нМ, <5 нМ, <1 нМ рівня значень IC_{50}), і, таким чином, ефективні для лікування резистентного до тамоксифену або метастатичного раку молочної залози, такого як резистентний тамоксифен або метастатичний рак молочної залози з надекспресією CysE.

Значення IC_{50} сполук згідно з даним винаходом проти CDK2/4/6 можна виміряти, наприклад, за допомогою способів, описаних у Прикладах 1-3 (включених у даний документ за допомогою посилання).

Зокрема, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути застосовані при лікуванні раку. В інших варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом придатні для лікування хронічних запальних

захворювань, таких як артрит і муковісцидоз.

Таким чином, в одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування раку, зокрема раку, описаного у даному документі, у ссавця, який включає введення ссавцю, що має потребу в такому лікуванні, ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

У спорідненому аспекті даний винахід спрямований на застосування сполуки згідно з даним винаходом для отримання лікарського засобу для лікування раку, зокрема раку, описаного у даному документі.

В іншому спорідненому аспекті сполуки згідно з даним винаходом можуть бути використані для отримання лікарського засобу для лікування раку, зокрема раку, описаного у даному документі.

В іншому спорідненому аспекті даного винаходу запропонована сполука згідно з даним винаходом для застосування при лікуванні раку, зокрема раку, описаного у даному документі.

Відповідно до будь-якого з перелічених вище споріднених аспектів даного винаходу CDK4 і CDK6 можуть модулювати свої ефекти на клітинний цикл частково за допомогою фосфорилування pRb. Таким чином, деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть інгібувати фосфорилування pRb за допомогою інгібування активності CDK4/6 і, таким чином, інгібування проліферації клітин і/або росту пухлини при будь-якому типі раку, при якому клітини проліферують та містять функціональний інтактний ген Rb1, що кодує pRb.

Таким чином, у деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом придатні для лікування раку pRb⁺, такого як колоректальний рак, рак молочної залози, рак легень, рак передміхурової залози, хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз (Fry et al., *Mol. Cancer Ther.* 3(11):1427, 2004), лімфома з клітин мантії (Marzec et al., *Blood* 108(5):1744, 2006), рак яєчника (Kim et al., *Cancer Research* 54:605, 1994), рак підшлункової залози (Schutte et al., *Cancer Research* 57:3126, 1997), злоякісна меланома та метастатична злоякісна меланома (Maeldandsmo et al., *British Journal of Cancer* 73:909, 1996) у ссавців. Також очікується, що сполуки згідно з даним винаходом можуть бути застосовані при лікуванні рабдоміосаркоми (Saab et al., *Mol. Cancer Ther.* 5(5):1299, 2006) та множинної мієломи (Vaughn et al., *Cancer Res.* 66 (15): 7661, 2006), включаючи рецидивну рефрактерну множинну мієлому у ссавців (наприклад, людини).

Тим часом, Zhang et al. ([Nature dx.doi.org/10.1038/nature25015](https://doi.org/10.1038/nature25015), 2017) повідомили, що інгібування CDK4/6 *in vivo* може призвести до зниження фосфорилування й, отже, до посилення деградації ліганди Cullin 3^{SPOP} E3 (за допомогою APC/C^{Cdh1}), що, у свою чергу, призводить до підвищення рівнів PD-L1 на поверхні пухлинних клітин та зниження кількості пухлинно-інфільтруючих лімфоцитів (TIL) у пухлинах миші та у зразках первинного раку передміхурової залози людини. Іншими словами, інгібування CDK4/6 *in vivo* підвищує рівні білка PD-L1 та сприяє підвищенню стійкості до терапії імунними контрольними точками, націленої на PD-1 (білок запрограмованої загибелі клітин 1) та PD-L1 (ліганд для PD-1). З іншого боку, поєднання лікування інгібітором CDK4/6 з імунотерапією проти PD-1 посилює регресію пухлини та значно покращує загальне виживання у моделях пухлин на мишах.

Таким чином, у деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами імунних контрольних точок PD-1/PD-L1 для підвищення терапевтичної ефективності щодо раку в людини.

Інгібітори PD-1 і PD-L1, які можна застосовувати зі сполуками згідно з даним винаходом, відомі в даній галузі техніки. Інгібітори PD-1 включають моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючий фрагмент, специфічні для PD-1. Приклади інгібіторів PD-1 включають пембролізумаб (Кейтруда), ніволумаб (Опдиво) та цеміплімаб (Лібтайо). Інгібітори PD-L1 включають моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючий фрагмент, специфічні для PD-L1. Приклади інгібіторів PD-L1 включають атезолізумаб (Тецентрік), авелумаб (Бавенсіо) та дурвалумаб (Імфінзі).

Додатковий інгібітор імунних контрольних точок, який можна застосовувати зі сполуками згідно з даним винаходом для підвищення терапевтичної ефективності при ракових захворюваннях людини, включає моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, специфічні для CTLA-4, такі як іпілімумаб (Єрвой).

Додатковий інгібітор імунних контрольних точок, який можна застосовувати зі сполуками згідно з даним винаходом для підвищення терапевтичної ефективності при ракових захворюваннях людини, включає біспецифічні моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, специфічні для PD-1 і PD-L1, або комбінацію моноклональних антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, специфічних для PD-1 і PD-L1 або PD-1 і CTLA-4 і т.д.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібітором Тир-кінази, наприклад, інгібіторами рецепторної Тир-кінази (RTK), для підвищення терапевтичної ефективності при ракових захворюваннях людини. Приклади інгібіторів Тир-кінази включають інгібітори ALK (такі як кризотиніб, церитиніб, алектиніб, бригатиніб), інгібітори Bcr-Abl (такі як босутиніб, дазатиніб, іматиніб, нілотиніб, понатиніб), інгібітор BTK (наприклад, ібрутиніб), інгібітор c-Met (наприклад, кризотиніб, кабозантиніб), інгібітор EGFR (наприклад, гефітиніб, ерлотиніб, лапатиніб, вандетаніб, афатиніб, осимертиніб), інгібітор JAK (наприклад, руксолитиніб, тофацитиніб), інгібітор MEK1/2 (наприклад, траметиніб), інгібітор PDGFR (наприклад, акситиніб, гефітиніб, іматиніб,

ленватиніб, нінтеданіб, пазопаніб, регорафеніб, сорафеніб, сунітиніб), інгібітор RET (наприклад, вандетаніб), інгібітори кінази сімейства Src (наприклад, босутиніб, дазатиніб, понатиніб, вандетаніб) й інгібітори сімейства VEGFR (наприклад, акситиніб, ленватиніб, нінтеданіб, регорафеніб, пазопаніб, сорафеніб, сунітиніб).

Додаткові відповідні інгібітори кіназ, які можна застосовувати в комбінації з розглянутими сполуками, а також показання для лікування раку описані Bhullar et al., Molecular Cancer 17:48, 2018 (повний зміст якого включений до даного документа за допомогою посилання).

Додаткові інгібітори RTK включають моноклональні антитіла та їх антигензв'язуючі фрагменти, включаючи моноклональні антитіла проти EGFR, такі як цетуксимаб (ефективний для лікування, наприклад, раку легені, колоректального раку та раку голови та шиї), і моноклональні антитіла проти HER2, такі як трастузумаб (ефективний для лікування, наприклад, раку молочної залози).

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з антагоністом передачі сигналів гормональних рецепторів, таким як описані раніше для лікування раку молочної залози.

Ракові захворювання, що піддаються лікуванню сполуками згідно з даним винаходом, включають: неходжкінську лімфому; злоякісну мезотеліому; недрібноклітинний рак легені; холангіокарциному; саркому м'яких тканин; гліобластому; (рецидивуючу) пухлину головного мозку; метастази в головний мозок, вторинні по відношенню до гормон-рецептор-позитивного раку молочної залози, недрібноклітинну карциному легені, меланому (включаючи меланому, позитивну по відношенню до експресії циклу D1); (рецидивуючий або персистуючий) рак ендометрію; (рецидивуючу або метастатичну) плоскоклітинну карциному голови та шиї (HNSCC); гепатоцелюлярну карциному; плоскоклітинну карциному стравоходу (ПКР); аденокарцином стравоходу (ADC); нирково-клітинну карциному та уротеліальний рак.

У деяких варіантах здійснення ракові захворювання, що піддаються лікуванню, включають: карциному сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, нирки, епідермісу, печінки, легені (включаючи ДРЛ і НДРЛ), стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитовидної залози, носа, голови та шиї, передміхурової залози або шкіри; гематопоетичну пухлину лімфоїдної лінії; гематопоетичну пухлину мієлоїдної лінії; фолікулярний рак щитовидної залози; пухлину мезенхімального походження; пухлину центральної чи периферичної нервової системи; меланому; спадкову меланому; семеном; тератокарциному; остеосаркому; пігментну ксеродерму; кератоакантому; фолікулярний рак щитовидної залози; саркому Капоші, плоскоклітинний рак, саркому; або пухлину мезенхімального походження.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу гематопоетична пухлина лімфоїдної лінії являє собою лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, В-клітинну лімфому, Т-клітинну лімфому, множинну мієлому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, волосатоклітинну лімфому або лімфому Беркетта.

У деяких варіантах здійснення пухлина центральної або периферичної нервової системи являє собою астроцитому, нейробластому, гліому або шванному.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози, рак молочної залози, мультиформну гліобластому, Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (ALL) і лімфому з клітин мантиї.

У деяких варіантах здійснення рак вибраний з групи, що складається з: колоректального раку, лімфоми з клітин мантиї, раку молочної залози (включаючи поширений, метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози), раку підшлункової залози, раку яєчника, гліобластоми, гострого мієлоїдного лейкозу та раку легені, особливо НДРЛ.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою НДРЛ, рак підшлункової залози, рак яєчника або метастатичний рак молочної залози, і лікування включає введення ссавцю, що має в цьому потребу, терапевтично ефективною комбінації сполуки згідно з даним винаходом і гемцитабіну HCl.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою НДРЛ, рак підшлункової залози, рак яєчника або метастатичний рак молочної залози, де лікарський засіб, що містить сполуку згідно з даним винаходом, також включає гемцитабін HCl, або його слід вводити одночасно, окремо або послідовно з гемцитабіном HCl.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з іншими агентами для лікування НДРЛ, раку підшлункової залози, раку яєчника та метастатичного раку молочної залози. Наприклад, сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати в одночасній, роздільній або послідовній комбінації з гемцитабіном HCl при лікуванні НДРЛ, раку підшлункової залози, раку яєчника або метастатичного раку молочної залози.

У деяких варіантах здійснення рак вибраний з групи, що складається з колоректального раку, гліобластоми, гострого мієлоїдного лейкозу та раку легені.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою гліобластому або астроцитому, і для лікування застосовують терапевтично ефективну комбінацію згідно з даним винаходом та темозоломід. З'єднання згідно з даним винаходом можуть бути введені одночасно, окремо або послідовно з

темозоломідом.

Лікування раку молочної залози

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування раку молочної залози.

Рак молочної залози є значним тягарем для здоров'я у всьому світі, і тільки на його частку припадало ~ 7 % всіх смертей, пов'язаних з раком, у США в 2016 році. З усіх видів раку молочної залози близько 75 % діагностуються як гормон-рецептор-позитивний (HR⁺) рак молочної залози, який експресує рецептор естрогену (ER) та/або прогестероновий рецептор (PgR) й, як правило, залежить від сигнального шляху ER для зростання та виживання. Тобто рак молочної залози HR⁺ використовує біологічні функції шляху ER для стимулювання зростання, розвитку та прогресування раку молочної залози. Тим часом, залежність HR⁺ раку молочної залози від передачі сигналів ER зробила такий рак молочної залози терапевтичною мішенню для агентів ендокринної терапії, які націлені на сигнальний шлях естрогену, таких як інгібітори ароматази (AI; включаючи летрозол, анастрозол й ексеместан), селективні модулятори ER (тамоксифен) і селективні регулятори ER (фулвестрант) й інші.

Хоча ендокринна терапія становить основу лікування HR⁺ раку молочної залози, ефективність ендокринної терапії обмежена високими показниками як раніше існуючої резистентності *de novo*, так і резистентності, набутої під час лікування, через наявність альтернативного шляху виживання або "евакуації". Шлях ER та багато відомих шляхів евакуації діють через шлях циклін D-CDK4/6-інгібітор шляху CDK4 (INK4)-ретинобластома (Rb), сприяючи зростанню пухлини. Таким чином, націлювання як на ER, так і на шляху цикліну D-CDK4/6-INK4-Rb у комбінації зазвичай призводить до більше широкого інгібування росту пухлини та запобігає активації шляхів евакуації, виключаючи розвиток резистентності до ендокринної терапії. Див. Sammons et al., *Current Cancer Drug Targets* 17: 637-649, 2017.

Таким чином, у деяких варіантах здійснення раку молочної залози являє собою рак молочної залози pRb⁺. У деяких варіантах здійснення раку молочної залози являє собою гормон-рецептор (HR)-позитивний (наприклад, позитивний за рецептором естрогену (ER⁺), позитивний за рецептором прогестерону (PR⁺) або ER⁺PR⁺), HER2/неу-негативний рак, включаючи HR⁺HER2⁻ або ER⁺HER2⁻, поширений або метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози. У деяких варіантах здійснення HR⁺HER2⁻ або ER⁺HER2⁻ поширений, метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози зустрічається у дорослої жінки або жінки у постменопаузі.

У деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом застосовують або окремо, або разом з інгібітором ароматази (який інгібує вироблення естрогену) для лікування HR-позитивного, HER2-негативного поширеного або метастатичного або рецидивуючого раку молочної залози. У деяких варіантах здійснення інгібітор ароматази тимчасово інактивує ароматазу (наприклад, анастрозол (Arimidex®) і летрозол (Femara®)). У деяких варіантах здійснення інгібітор ароматази перманентно інактивує ароматазу (наприклад, екземестан (Aromasin®)).

У деяких варіантах здійснення, сполука(и) згідно з даним винаходом застосовують з сполукою, яка перешкоджає здатності естрогену стимулювати зростання клітин раку молочної залози, таким як селективний модулятор рецептора естрогену (SERM), який зв'язується з рецептором естрогену для запобігання зв'язування естрогену, таким як тамоксифен (Nolvadex®) і тореміфен (Fareston®). Тамоксифен понад 30 років використовується для лікування раку молочної залози типу HR⁺.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуку згідно з даним винаходом застосовують з чистим антиестрогеном, що не має активності агоніста естрогену, таким як фулвестрант (Faslodex®).

У деяких варіантах здійснення HR-позитивний, HER2-негативний розповсюджений або метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози зустрічається у жінки у постменопаузі. У деяких варіантах здійснення HR-позитивний, HER2-негативний поширений або метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози прогресував після прийому терапії, що змінює гормони пацієнта (наприклад, естрогену та/або прогестерону), або погіршився після лікування іншою гормональною терапією.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуку(-и) згідно з даним винаходом застосовують у пацієнта, який піддається абляції яєчника або переніс абляцію яєчника. У деяких варіантах здійснення абляцію яєчника проводять шляхом овариєктомії або променевої терапії.

У деяких варіантах здійснення сполуку(-и) згідно з даним винаходом застосовують зі сполукою, яка тимчасово пригнічує функцію яєчників (наприклад, вироблення естрогену та/або прогестерону). Така сполука включає агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH) або агоністи рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону (LH-RH), включаючи гозерелін (Zoladex®) і лейпролід (Lupron®).

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуку(-и) згідно з даним винаходом застосовують зі сполукою, яка інгібує CYP3A4, такою як ритонавір, індинавір, нелфінавір, саквінавір, кларитроміцин, телітроміцин, хлорамфенікол, кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, нефазодон, кобіцистат, аміодарон, апрепітант, верапаміл, дилтіазем, еритроміцин, флуконазол, міконазол, бергамотин, циметидин, ципрофлоксацин, циклоспорин, донедарон, флувоксамін, іматиніб, валеріана, бупренорфін, кафестол, цилостазол, фосапрепітант, габапентин, ломітапід, орфенадрин, ранітидин,

ранолазин, такролімус, тікагрелор, вальпроєва кислота, амлодипін, каннабідіол, дитіокарбамат, міфепристон, норфлораксацин, делавірдин, гестоден, мібефрадил, карамболи, розторопша плямиста, ніацинамід, гінкго білоба, піперин, ізоніазид і кверцетин.

У деяких варіантах здійснення сполуку(-и) згідно з даним винаходом застосовують з інгібітором IGF-1/IGF-2, таким як моноклональне антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент проти IGF-1/IGF-2. Приклади антитіл включають ксентузмаб, гуманізоване моноклональне антитіло проти IgG1.

У деяких варіантах здійснення сполуку(-и) згідно з даним винаходом застосовують зі сполукою, яка інгібує PI3K. Вважається, що інгібування PI3K знижує рівні цикліну D1 й інших циклінів G1-S, скасовує фосфорилування pRb й інгібує активацію транскрипційних програм S-фази. Типові інгібітори PI3K для застосування зі сполуками згідно з даним винаходом включають іделалісіб, копанлісіб, дувелісіб, тазелісіб, перифозин, бупарлісіб, альпелісіб, умбралісіб, копанлісіб, дактолісіб і воксталісіб.

У деяких варіантах здійснення ссавець, що підлягає лікуванню, являє собою людину, наприклад, дорослу жінку, яка має рак молочної залози (наприклад, жінку у постменопаузі або дорослу жінку, що має позитивний за рецептором гормону (HR), людський рецептор епідермального фактора росту 2 (HER2) - негативний поширений, метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози, що прогресує після прийому терапії, яка змінює гормони пацієнта).

Крім того, деякі сполуки за даним винаходом виявляють переважну властивість, яка полягає в тому, що вони здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Отже, такі сполуки здатні проникати в мозок і, таким чином, корисні при лікуванні первинних і метастатичних пухлин головного мозку, при яких клітини проліферують та містять функціональний інтактний ген Rb1. Приклади таких pRb⁺ пухлин головного мозку включають гліобластому, а також медулобластому й астроцитому (Lee et al., Science 235:1394, 1987).

Темозоломід являє собою цитотоксичний агент, який алкілує ДНК, що використовується для лікування пухлин головного мозку, включаючи гліобластому й астроцитому (Friedman et al., Clin. Cancer Res. 6(7):2585-2597, 2000), включаючи метастази у головному мозку від меланому, раку молочної залози і НДРЛ (Siena et al., Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/mdp343, 2009). Темозоломід взаємодіє з ДНК, викликаючи її хімічну модифікацію/пошкодження (Marchesi et al., Pharmacol. Res. 56(4):275-287, 2007). Таким чином, у деяких варіантах здійснення сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з темозоломідом для лікування первинних і метастатичних pRb⁺ пухлин головного мозку, таких як гліобластома й астроцитом, наприклад, якщо такі метастази походять від меланому, раку молочної залози або НДРЛ.

5. Фармацевтичні композиції

У даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, які містять будь-яку зі сполук, описаних у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль й один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин.

"Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" та "фармацевтично прийнятний носій" відносяться до речовини, яка сприяє складанню та/або введенню активного агента суб'єкту і/або його абсорбції суб'єктом і може бути включена в композиції згідно з даним винаходом без значного токсикологічного впливу на суб'єкта. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних носіїв і допоміжних речовин включають воду, NaCl, фізіологічні розчини, розчин Рінгера з лактатом, нормальну сахарозу, нормальну глюкозу, зв'язуючі речовини, наповнювачі, дезінтегранти, мастила, покриття, підсолоджувачі, ароматизатори, сольові розчини (наприклад, розчин Рінгера), спирти, олії, желатини, вуглеводи, такі як лактоза, амілоза або крохмаль, складні ефіри жирних кислот, гідроксиметилцелюлозу, полівінілпіролідін і барвники, і тому подібне. Такі препарати можна стерилізувати і, при необхідності, змішувати з допоміжними агентами, такими як змащувальні речовини, консерванти, стабілізатори, змочують агенти, емульгатори, солі для впливу на осмотичний тиск, буфери, барвники й/або ароматичні речовини та подібні, які не вступають в ушкоджуючу реакцію зі сполуками, запропонованими у даному документі, або не перешкоджають їх активності. Фахівцю в даній області техніки буде очевидно, що інші фармацевтичні носії та допоміжні речовини придатні для застосування з описаними сполуками.

Зазначені композиції додатково необов'язково містять один або більше додаткових терапевтичних агентів. Сполуку згідно з даним винаходом можна вводити пацієнту, що має в цьому потребу, в комбінації з введенням однієї або більше інших терапевтичних схем (наприклад, Gleevec або інших інгібіторів кінази, інтерферону, трансплантації кісткового мозку, інгібіторів фарнезилтрансферази, бісфосфонатів, талідоміду, противорокових вакцин, гормональної терапії, антитіл, радіації тощо). Наприклад, додаткові терапевтичні агенти для спільного введення або включення у фармацевтичну композицію зі сполукою згідно з даним винаходом можуть являти собою інший один або більше протиракових агентів.

Як описано у даному документі, композиції згідно з даним винаходом містять сполуку згідно з даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм, який у контексті даного документа включає будь-які можливі розчинники, розріджувачі або інший носій, дисперсійні або суспензійні добавки, поверхнево-активні агенти, ізотонічні агенти, згущувачі або емульгатори, консерванти, тверді

зв'язуючі речовини, змащувальні речовини та подібні, придатні для конкретної бажаної лікарської форми. У Remington's Pharmaceutical Sciences, п'ятнадцяте видання, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) розкриті різні носії, що використовуються при складанні фармацевтичних композицій, та відомі способи їх отримання. За винятком випадків, коли будь-яке звичайне середовище-носіє не сумісне зі сполуками згідно з даним винаходом, наприклад, тому що викликає якийсь небажаний біологічний ефект або іншим чином негативно взаємодіє з будь-яким іншим компонентом (-ами) фармацевтичної композиції, передбачається, що її застосування входить в обсяг даного винаходу. Деякі приклади матеріалів, які можуть бути фармацевтично прийнятними носіями, включають, але не обмежуються ними, цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза й ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; допоміжні речовини, такі як масло какао та воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія; сафлорова олія; кунжутна олія; оливкова олія; кукурудзяна олія та соєва олія; гліколі; такий пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат й етиллаурат; агар; буферні агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змащувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію та магнію стеарат, а також барвники, засоби розділення, покриваючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушки, консерванти й антиоксиданти також можуть бути присутніми в композиції.

6. Склади

Даний винахід також охоплює клас композицій, що містять активні сполуки згідно з даним винаходом у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та/або розріджувачами й/або ад'ювантами (у сукупності звані у даному документі "матеріалами-носіями") і, при необхідності, іншими активними інгредієнтами.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований фармацевтичний склад для лікування раку, зокрема раку, описаного у даному документі, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятим носієм.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований фармацевтичний склад для лікування раку, вибраного з групи, що складається з колоректального раку, лімфоми з клітин мантиї, раку молочної залози (включаючи ER+HER2- поширений або метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози у дорослої жінки або жінки у постменопаузі), гліобластоми, гострого мієлоїдного лейкозу та раку легень, особливо НДРЛ, причому зазначений склад містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятим носієм.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований фармацевтичний склад для лікування гліобластоми або астроцитоми, що містить сполуку згідно з даним винаходом і темозоломід разом з фармацевтично прийнятим носієм.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу також запропонований фармацевтичний склад, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та темозоломід разом з фармацевтично прийнятим носієм, розріджувачем або допоміжною речовиною.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований фармацевтичний склад для лікування НДРЛ, раку підшлункової залози, раку яєчника або метастатичного раку молочної залози (включаючи ER+HER2- поширений або метастатичний або рецидивуючий рак молочної залози у дорослої жінки або жінки у постменопаузі), причому зазначений склад містить сполуку згідно з даним винаходом і гемцитабін HCl разом з фармацевтично прийнятим носієм.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу також запропонований фармацевтичний склад, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та гемцитабін HCl разом з фармацевтично прийнятим носієм, розріджувачем або допоміжною речовиною.

Активні сполуки згідно з даним винаходом вводять будь-яким відповідним шляхом, переважно у формі фармацевтичної композиції, призначеної для зазначеного шляху введення, у дозуванні, ефективному для передбачуваного лікування. Сполуки та композиції згідно з даним винаходом можна, наприклад, вводити перорально, через слизові оболонки, місцево, ректально, легенево, наприклад, за допомогою інгаляційного спрею, або парентерально, у тому числі внутрішньосудинним, внутрішньовенним, внутрішньочеревинним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревинним й інфузійним способами, у стандартних лікарських формах, що містять звичайні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти та несучі середовища.

Фармацевтично активні сполуки згідно з даним винаходом можуть бути оброблені відповідно до звичайних фармацевтичних методів з одержанням лікарських засобів для введення пацієнтам, включаючи людину й інших ссавців.

Для перорального введення фармацевтична композиція може перебувати у формі, наприклад, таблетки, капсули, суспензії чи рідини. Фармацевтична композиція переважно виготовлена у формі одиниці дозування, що містить певну кількість активного інгредієнта.

Прикладами таких одиниць дозування є таблетки або капсули. Наприклад, відповідна добова доза

для людини або іншого ссавця може змінюватись в залежності від стану пацієнта й інших факторів, але, знову ж таки, може бути визначена з використанням звичайних методів.

Кількість сполук, які вводять, і режим дозування для лікування хворобливого стану за допомогою сполук і/або композицій згідно з даним винаходом залежить від множини факторів, включаючи вік, вагу, стать та медичний стан суб'єкта, тип захворювання, тяжкість захворювання, шлях і частоту введення та конкретну сполуку, що застосовується. Таким чином, схема дозування може значно варіювати, проте може бути визначена звичайним шляхом із застосуванням стандартних способів. Як згадувалося раніше, добова доза може бути введена за одне введення або може бути розділена між 2, 3, 4 або більше введеннями.

Для терапевтичних цілей активні сполуки згідно з даним винаходом зазвичай комбінують з одним або більше ад'ювантами, допоміжними речовинами або носіями, придатними для зазначеного шляху введення. При пероральному введенні сполуки можуть бути змішані з лактозою, сахарозою, порошком крохмалю, складними ефірами целюлози та алканових кислот, складними алкіловими ефірами целюлози, тальком, стеариноювою кислотою, магнію стеаратом, оксидом магнію, натрієвими та кальцієвими солями фосфорної та сірчаної кислот, желатином, аравійською камедю, альгінатом натрію, полівінілпіролідом та/або полівініловим спиртом, а потім таблетовані або інкапсульовані для зручності введення. Такі капсули або таблетки можуть містити склад з контрольованим вивільненням, який може бути наданий у вигляді дисперсії активної сполуки у гідроксипропілметилцелюлозі.

У разі шкірних захворювань може бути переважним наносити місцевий препарат сполук згідно з даним винаходом на уражену ділянку два-чотири рази на добу. Склади, придатні для місцевого застосування, включають рідкі або напіврідкі препарати, придатні для проникнення через шкіру (наприклад, рідкі мазі, лосьйони, мазі, креми або пасти) та краплі, придатні для введення в око, вухо чи ніс. Для місцевого застосування активний інгредієнт може становити від 0,001 % до 10 % мас./мас., наприклад, від 1 % до 2 % мас. складу, хоча він може містити до 10 % мас./мас., але переважно не більше 5 % мас./мас. і більше переважно від 0,1 % до 1 % складу.

Сполуки згідно з даним винаходом також можна вводити за допомогою трансдермального пристрою. Переважно черезшкірне введення здійснюють з використанням резервуарного пластиру або пластиру з пористою мембраною або пластиру з декількох твердих матриць. У будь-якому випадку активний агент доставляється - безперервно з резервуара або мікрокапсул через мембрану у проникний для активного агента клей, який знаходиться в контакт з шкірою або слизовою оболонкою реципієнта. Якщо активний агент всмоктується через шкіру, реципієнту вводять контрольований та заздалегідь визначений потік активного агента. У разі мікрокапсул інкапсулюючий агент також може діяти як мембрана. Масляна фаза емульсії згідно з даним винаходом може бути отримана з відомих інгредієнтів відомим чином.

Хоча фаза може містити лише емульгатор, вона може містити суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або олією або як з жиром, так і з олією. Переважно, гідрофільний емульгатор включений разом з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Також переважно включати як масло, так і жир. Разом емульгатор(-и) зі стабілізатором(-ами) або без нього складають так званий емульгуючий віск, і віск разом з маслом і жиром складають так звану емульгуючу мазеву основу, яка утворює маслянисту дисперговану фазу кремових складів. Емульгатори та стабілізатори емульсії, придатні для застосування у складі згідно з даним винаходом, включають Tween 60, Span 80, цетостеариловий спирт, миристиловий спирт, моностеарат гліцерину, лаурилсульфат натрію, гліцерилдистеарат, окремо або з воском, або інші матеріали, добре відомі в даній галузі техніки.

Вибір відповідних олій або жирів для складу заснований на досягненні бажаних косметичних властивостей, оскільки розчинність активної сполуки у більшості олій, які можуть використовуватися у фармацевтичних емульсійних складах, дуже низька. Таким чином, переважно, щоб крем був нежирним, не залишаючим плям і продуктом, що змивається, відповідної консистенції, щоб уникнути його витоків з тюбиків або інших контейнерів. Можна застосовувати прямі або розгалужені, моно- або двоосновні алкілові ефіри, такі як діізоадипінат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діефір кокосових жирних кислот, ізопропілміристан, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш ефірів з розгалуженим ланцюгом. Їх можна використовувати окремо або в комбінації в залежності від потрібних властивостей.

В якості альтернативи можна використовувати ліпіди з високою температурою плавлення, такі як білий м'який парафін і/або рідкий парафін, або інші мінеральні олії.

Склади, придатні для місцевого застосування в око, також містять очні краплі, в яких активні інгредієнти розчинені або суспендовані у відповідному носії, особливо у водному розчиннику для активних інгредієнтів.

Активні інгредієнти переважно присутні в таких складах у концентрації від 0,5 до 20 %, переважно від 0,5 до 10 % і, зокрема, приблизно 1,5 % мас./мас.

Склади для парентерального введення можуть бути у формі водних або неводних ізотонічних стерильних розчинів або суспензій для ін'єкцій. Такі розчини та суспензії можуть бути отримані зі стерильних порошків або гранул із застосуванням одного або більше носіїв або розріджувачів,

згаданих для застосування у складах для перорального введення, або із застосуванням інших відповідних диспергуючих або змочувальних агентів та суспендуючих агентів. Сполуки можуть бути розчинені у воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, етанолі, кукурудзяній олії, бавовняній олії, арахісовій олії, кунжутній олії, бензиловому спирті, хлориді натрію, трагакантовій камеді та/або різних буферах. Інші ад'юванти та способи введення добре та широко відомі у галузі фармацевтики. Активний інгредієнт також може бути введений шляхом ін'єкції у формі композиції з відповідними носіями, включаючи фізіологічний розчин, декстрозу або воду, або з циклодекстрином (тобто Каптизолом), солюбілізацією співрозчинником (тобто пропіленгліколем) або міцелярною солюбілізацією (тобто Tween 80).

Стерильний препарат для ін'єкцій може також являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. До прийнятних носіїв та розчинників, які можна використовувати, відносяться вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, в якості розчинника або суспендуючого середовища зазвичай застосовують стерильні нелеткі олії. Для цієї мети можна використовувати будь-яку м'яку нелетючу олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, знаходять застосування під час приготування препаратів для ін'єкцій.

Для легеневого введення фармацевтичну композицію можна вводити у формі аерозолю або за допомогою інгалятора, що містить аерозоль сухого порошку.

Супозиторії для ректального введення лікарського засобу можуть бути отримані шляхом змішування лікарського засобу з придатною не дратівливою допоміжною речовиною, такою як масло какао та поліетиленгліколі, які є твердими при звичайних температурах, але рідкими при ректальній температурі, отже, розплавляються у прямій кишці та вивільняють ліки.

Фармацевтичні композиції можуть бути піддані звичайним фармацевтичним операціям, таким як стерилізація, та/або можуть містити звичайні ад'юванти, такі як консерванти, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори, буфери і т.д. Пігулки та таблетки можуть бути додатково приготовлені з ентросолюбільними покриттями. Такі композиції можуть також містити ад'юванти, такі як змочувачі, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушки. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом містять сполуку формул, описаних у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль; додатковий агент, вибраний з інгібітора кінази (низькомолекулярний, поліпептидний, антитіло тощо), імунодепресанта, протиракового агента, противірусного агента, протизапального агента, протигрибкового агента, антибіотика або сполуки проти гіперпроліферації судин; і будь-який фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або несуче середовище.

Альтернативні композиції згідно з даним винаходом містять сполуку формул, описаних у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль; та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або несуче середовище. Такі композиції можуть необов'язково містити один або більше додаткових терапевтичних агентів, включаючи, наприклад, агенти, що інгібують кіназу (малі молекули, поліпептиди, антитіла тощо), імунодепресанти, протиракові агенти, противірусні агенти, протизапальні агенти, протигрибкові агенти, антибіотики або сполуки проти гіперпроліферації судин.

Термін "фармацевтично прийнятний носій або ад'ювант" відноситься до носія або ад'юванту, який можна вводити пацієнту разом зі сполукою згідно з даним винаходом, й який не порушує його фармакологічну активність й є нетоксичним при введенні в дозах, достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки. Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або несучі середовища, які можна використовувати в композиціях, описаних у даному документі, включають, але не обмежуються ними, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемульгуючі системи лікарської доставки (SEDDS), такі як д-атокоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, що використовуються у фармацевтичних лікарських формах, такі як Tween або інші подібні полімерні матриці для доставки, білки сироватки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, гідрофосфат динатрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилен-поліоксипропілен, поліетиленгліколь та вовняний жир. Циклодекстрини, такі як α -, β - і γ -циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропілциклодекстрини, або інші солюбілізовані похідні також можуть бути успішно використані для поліпшення доставки сполук формул, описаних у даному документі.

Фармацевтичні композиції можна вводити перорально у будь-якій перорально прийнятній стандартній дозованій лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, емульсії та водні суспензії, дисперсії та розчини. У разі таблеток для перорального застосування зазвичай використовувані носії включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають змащувальні агенти, такі як магнію стеарат. Для перорального введення у формі капсул

придатні розріджувачі включають лактозу та сушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії та/або емульсії вводяться перорально, активний інгредієнт може бути суспендований або розчинений в олійній фазі у поєднанні з емульгуючими та/або суспендуючими агентами.

За бажанням можуть бути додані певні підсолоджувачі, ароматизатори та/або барвники. Фармацевтичні композиції можуть включати склади, в яких використовуються ліпосоми або методи мікрокапсулювання, різні приклади яких відомі в даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції можна вводити за допомогою назального аерозолі або шляхом інгаляції. Такі композиції отримують згідно з методиками, добре відомими в галузі отримання фармацевтичних складів, і можуть бути приготовані у вигляді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших відповідних консервантів, промоторів абсорбції для покращення біодоступності, фторвуглеців й/або інших солюбілізуючих або диспергуючих агентів, приклади яких також добре відомі у даній галузі техніки.

7. Набори для лікування

Один аспект даного винаходу відноситься до набору для зручного й ефективного здійснення способів або застосувань відповідно до даного винаходу. Зазвичай, фармацевтична упаковка або набір включає один або більше контейнерів, заповнених одним або більше інгредієнтами фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом. Такі набори особливо підходять для доставки твердих пероральних форм, таких як таблетки або капсули. Такий набір переважно включає в себе ряд одиничних доз, а також може включати картку з дозами, орієнтованими у порядку їх ймовірного застосування. За бажанням може бути надана пам'ятка, наприклад, у формі цифр, літер або інших позначень або з календарною вставкою, що позначає дні у графіку лікування, в які можна вводити дози. Необов'язково, такий контейнер(-и) може супроводжуватися повідомленням у формі, запропонованій державним органом, що регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних продуктів, при цьому повідомлення відображає дозвіл агентства на виробництво, застосування або продаж для введення людині.

Наведені нижче типові приклади містять важливу додаткову інформацію, приклади та рекомендації, які можуть бути адаптовані до практичного застосування даного винаходу в його різних варіантах здійснення та їх еквівалентах. Зазначені приклади призначені для того, щоб допомогти проілюструвати даний винахід, і не призначені і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг даного винаходу. Дійсно, різні модифікації винаходу та багато додаткових варіантів його здійснення, на додаток до тих, які показані й описані у даному документі, будуть зрозумілі фахівцям у даній галузі техніки після ознайомлення з даним документом, включаючи наведені нижче приклади та посилання на наукову та патентну літературу, цитовану у даному документі.

Зміст цитованих посилань включений у даний документ за допомогою посилання, щоб проілюструвати рівень техніки.

Крім того, для цілей даного винаходу хімічні елементи визначені згідно з періодичною таблицею елементів, версія CAS, Довідник з хімії та фізики (Handbook of Chemistry and Physics), 75-е вид., внутрішня сторона обкладинки. Крім того, загальні принципи органічної хімії, а також конкретні функціональні групи та реакційна здатність описані у "Органічній хімії", авт. Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, та "Органічній хімії", авт. Morrison & Boyd (3-є вид.), повний зміст яких включений до даного документа за допомогою посилання.

8. Схеми синтезу

Сполуки Формули I можуть бути отримані середнім фахівцем у даній галузі техніки відповідно до визнаних у даній галузі техніки методик і способів. Більше конкретно, сполуки формули I можуть бути отримані, як зазначено у схемах, способах та прикладах, викладених нижче. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що окремі етапи в наступних схемах можуть змінюватись для отримання сполук Формули I. Реагенти та вихідні матеріали легко доступні середньому фахівцю в даній галузі техніки. Всі замісники, якщо не зазначено інше, мають вказані раніше значення.

ПРИКЛАДИ

Біологічний приклад 1. Аналіз на інгібування CDK4/CyclinD1

Ферментний аналіз CDK4 для визначення IC_{50} проводили наступним чином. Технологію виявлення мікрофлюїдних кіназ (Caliper) використовували для моніторингу фосфорилування пептидного субстрату за допомогою CDK4/CyclinD1. Загальний об'єм реакційної суміші становив 15 мкл, що містить буфер A (100 mM HEPES (pH 7,5), 0,1 % BSA, 0,01 % Triton X-100, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 10 мкМ натрію ортованадату, 10 мкМ бета-гліцерофосфату), 200 мкМ АТФ, 1 нМ CDK4/CyclinD1 (ThermoFisher, PR8064A), 1 мкМ FL-34 (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) та сполуку, яку тестують, у відповідних розведеннях у ДМСО. Усі компоненти додавали в 384-ямковий планшет (Corning, 4514) й інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію припиняли додаванням 15 мкл стоп-буфера (180 mM HEPES (pH 7,5), 20 mM EDTA, реагент Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Потім планшет завантажували в рідер Caliper EZ (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), і реакційні суміші, включаючи субстрат та продукт, переносили в мікрорідинний чіп для поділу та виявлення. Значення IC_{50} сполуки, яку тестують, визначали шляхом припасування кривих інгібування за

допомогою 4-параметричної сигмоїдальної моделі доза-відповідь з використанням програмного забезпечення Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Біологічний приклад 2. Аналіз на інгібування CDK6/CyclinD3

Ферментний аналіз CDK6 для визначення IC_{50} проводили наступним чином. Технологію виявлення мікрофлюїдних кіназ (Caliper) використовували для моніторингу фосфорилування пептидного субстрату за допомогою CDK6/CyclinD3. Загальний об'єм реакційної суміші становив 15 мкл, що містить буфер А (100 мМ HEPES (pH 7,5), 0,1 % BSA, 0,01 % Triton X-100, 1 мМ DTT, 10 мМ $MgCl_2$, 10 мкМ натрію ортованадату, 10 мкМ бета-гліцерофосфату), 300 мкМ АТФ, 2 нМ CDK6/CyclinD3 (Carna, 04-107), 1 мкМ FL-34 (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) і сполуку, яку тестують, у відповідних розведеннях в ДМСО. Всі компоненти додавали в 384-ямковий планшет (Corning, 4514) та інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію зупиняли додаванням 15 мкл стоп-буфера (180 мМ HEPES (pH 7,5), 20 мМ EDTA, реагент Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Потім планшет завантажували в рідер Caliper EZ (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), і реакційні суміші, включаючи субстрат та продукт, переносили в мікрорідинний чіп для поділу та виявлення. Значення IC_{50} сполуки, яку тестують, визначали шляхом припасування кривих інгібування за допомогою 4-параметричної сигмоїдальної моделі доза-відповідь з використанням програмного забезпечення Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Біологічний приклад 3. Аналіз на інгібування CDK2/CyclinE1

Ферментний аналіз CDK2 для визначення IC_{50} проводили наступним чином. Технологію виявлення мікрофлюїдних кіназ (Caliper) використовували для моніторингу фосфорилування пептидного субстрату за допомогою CDK2/CyclinE1. Загальний об'єм реакційної суміші становив 15 мкл, що містить буфер А (100 мМ HEPES (pH 7,5), 0,1 % BSA, 0,01 % Triton X-100, 1 мМ DTT, 10 мМ $MgCl_2$, 10 мкМ натрію ортованадату, 10 мкМ бета-гліцерофосфату), 100 мкМ АТФ, 5 нМ CDK2/CyclinE1 (SignalChem, C29-18G), 5 мкМ FL-18 (5-FAM-QSPKKG-NH₂) та тестована сполука у відповідних розведеннях у ДМСО. Всі компоненти додавали в 384-ямковий планшет (Corning, 4514) та інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію зупиняли додаванням 15 мкл стоп-буфера (180 мМ HEPES (pH 7,5), 20 мМ EDTA, реагент Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Планшет завантажували в рідер Caliper EZ (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), і реакційні суміші, включаючи субстрат та продукт, переносили в мікрорідинний чіп для поділу та виявлення. Значення IC_{50} сполуки, яку тестують, визначали шляхом припасування кривих інгібування за допомогою 4-параметричної сигмоїдальної моделі доза-відповідь з використанням програмного забезпечення Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Значення IC_{50} кожної наведеної в якості прикладу сполуки проти CDK2, CDK4 і CDK6 представлені у прикладах синтезу нижче. Значення IC_{50} позначені як "A", "B", "C" і "D" для значень, менших або 10 нМ; менших або рівних 100 нМ; менших чи рівних 1 мкМ; і більших, ніж 1 мкМ, відповідно.

Біологічний приклад 4. Аналіз антипроліферації в клітині T47D

T47D являє собою лінію клітин раку молочної залози людини, яка зазвичай використовується у біомедичних дослідженнях, що включають гормональну експресію ракових клітин. Клітини T47D відрізняються від інших клітин раку молочної залози людини тим, що їх прогестеронові рецептори (PR) не регулюються естрадіолом, гормоном, який рясно присутній у самих клітинах. Клітини T47D використовувалися у дослідженнях впливу прогестерону на рак молочної залози та відповідної регуляції транскрипції, викликані введеннями ліками. Було відзначено, що зазначені клітини надзвичайно стійкі до естрогенів й антиестрогенів.

Клітини раку молочної залози T47D з Американської колекції типових культур (ATCC, HTB-133) висівали з розрахунку 3000 клітин/ямку в 96-ямкові планшети й інкубували в середовищі RPMI 1640 (Gibco, 31800105) з 10 % фетальною бичачою сироваткою (FBS, Biowest, FB-1058) при 37 °C, 5 % CO₂. Після інкубації протягом ночі вимірювали вихідні значення зразків з одного планшета з використанням реагенту Cyquant (Invitrogen, C35011) відповідно до рекомендацій виробника. Клітини інкубували з детектуючим реагентом протягом 1 години при 37 °C, а потім вимірювали флуоресценцію при збудженні при 485 нм й емісії при 535 нм з використанням Spectra Max M5 (Molecular Devices, HD-4HYSG3196). В інші планшети додавали сполуки при концентрації дози десять точок від 10 мкМ до 0,51 нМ в 3-кратній схемі розведення. На 6 день після додавання сполуки додавали реагент Cyquant і вимірювали флуоресценцію за допомогою Spectra Max M5. Значення IC_{50} антипроліфераційної активності сполук, які тестують, визначали за кривою віднімання показників життєздатності на відповідному рівні з використанням програмного забезпечення Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Біологічний приклад 5. Інгібування фосфорилування білка ретинобластоми (pRb) у клітині T47D

Клітини раку молочної залози T47D з Американської колекції типових культур (ATCC, HTB-133) висівали з розрахунку 40000 клітин на ямку в 96-ямкові планшети й інкубували в середовищі RPMI 1640 (Gibco, 31800105) з 10 % фетальною бичачою сироваткою (FBS, Biowest, FB-1058). Потім клітини залишали для зчеплення на ніч при 37 °C, 5 % CO₂. Наступного дня сполуки титрували за схемою 3-кратного розведення, і найвища тестована концентрація сполуки становила 10 мкМ. Після 24-годинної інкубації зі сполуками клітини лізували у крижаному буфері для лізису, що містить суміш інгібіторів

фосфатази і 1 мМ PMSF. Лізати клітин (50 мкл/ямку) потім переносили у планшети для ELISA (набір для ELISA pRb Ser807/811, Cell Signaling, 13152 або набір для ELISA pRb Ser780 ELISA, Cell Signaling, 13016)). Планшети інкубували протягом ночі при 4 °С при постійному повільному струшуванні. Після інкубації планшети промивали відповідно до рекомендацій виробника, а потім в кожну ямку додавали 100 мкл відновленого детектуючого антитіла, й інкубували протягом 1 години при 37 °С. Після інкубації планшети промивали, а потім до кожної ямки додавали 100 мкл відновленого вторинного антитіла, зв'язаного з HRP, й інкубували протягом 30 хвилин при 37 °С. Після інкубації планшети промивали. Потім до кожної ямки додавали 100 мкл субстрату TMB й інкубували протягом 10 хвилин при 37 °С або 30 хвилин при 25 °С. Нарешті, кожну ямку додавали 100 мкл STOP-розчину й обережно перемішували протягом декількох секунд. Планшети зчитували на планшет-рідері Envision (PerkinElmer, 2104-0010) з використанням 96-ямкового режиму люмінесценції. Значення IC₅₀ розраховували з використанням 4-параметричної сигмоїдальної моделі залежності реакції від дози програмного забезпечення Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Клітинні дані, отримані з біологічних прикладів 4 і 5, наведені в таблиці А нижче. Значення IC₅₀ позначені як "++++" для значень, менших або рівних 100 нМ; "+++" для значень менше або рівних 500 нМ; "++" для значень менше або рівних 1 мкМ; і "+" для значень більше 1 мкМ відповідно.

Приклади синтезу

Опис обладнання

¹H ЯМР-спектри знімали на спектрометрі Bruker Ascend 400. Хімічні зсуви виражаються в частинах на мільйон (ppm, δ одиниці). Константи взаємодії виражені в герцах (Гц). Патерни розщеплення описують кратності, що здаються, і позначаються як s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квінтет), m (мультиплет), br (широкий).

Аналітичні мас-спектри низької роздільної здатності (MS) записували на приладі Waters ACQUITY UPLC з детекторами SQ з використанням Waters CORTECS C18+, 2,7 мкм 4,6×30 мм з використанням методу градієнтного елюювання.

Розчинник А: 0,1 % мурашиної кислоти (FA) у воді

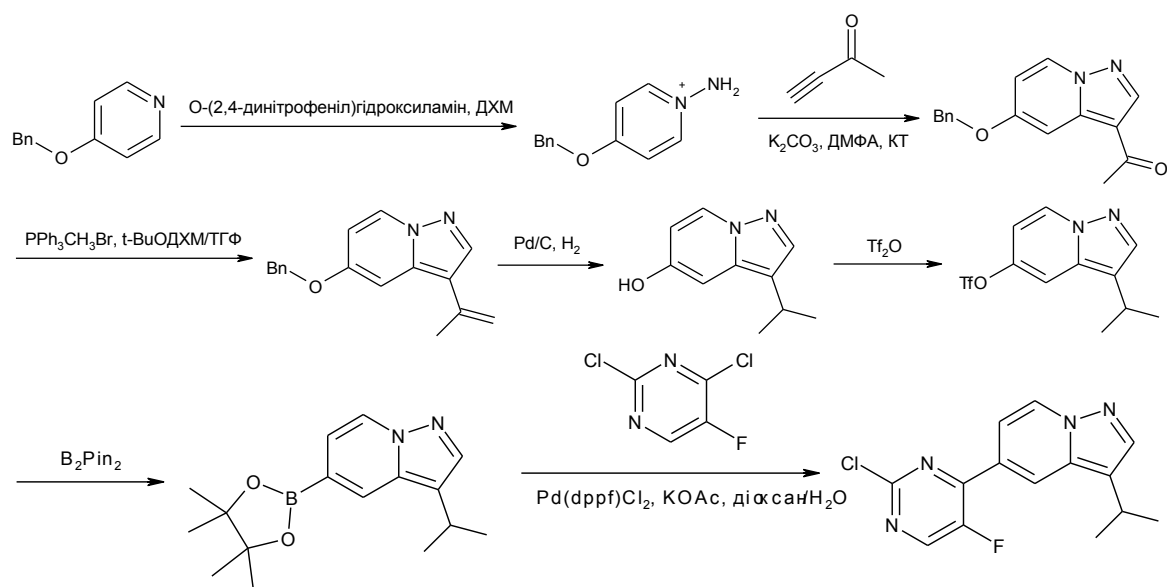
Розчинник В: 0,1 % FA в ацетонітрилі

Від 5 % ACN до 95 % ACN за 1,0 хв, утримання 1,0 хв,

Всього 2,5 хв; Швидкість потоку: 1,8 мл/хв; Температура колонки 40 градусів.

Проміжна сполука

Проміжна сполука 1



Стадія 1

До розчину 4-бензилоксипіридину (185 мг, 998 мкмоль) у ДХМ (10 мл) додавали аміно-2,4,6-триметилбензолсульфонат (236 мг, 1,1 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 14 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного цільового продукту (400 мг, вихід 99 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: m/z 202 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 4-бензилоксипіридин-1-ій-1-аміну (187 мг, 929 мкмоль) у ДМФА (10 мл) додавали Cs₂CO₃ (192 мг, 1,4 ммоль) і бут-3-ін-2-он (94 мг, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) й екстрагували ДХМ (2×25 мл). Органічний

шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії (елювання ПЕ/ЕА=10/1) з одержанням цільового продукту (90 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 267 [M+H]⁺.

Стадія 3

До розчину броміду метил(трифеніл)фосфонію (241 мг, 675 мкмоль) у ТГФ (10 мл) по краплях додавали бутиллітій (43,3 мг, 675 мкмоль) в атмосфері N₂ при -20 °С. Реакційну суміш перемішували при -20 °С протягом 1 годин. Потім по краплях додавали розчин 1-(5-бензилоксипіразоло[1,5-а]піридин-3-іл)етанону (90 мг, 338 мкмоль) у ТГФ (15 мл) при -20 °С. Реакційну суміш перемішували при 10 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили MeOH (3 мл) і концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (елювання РЕ: ЕА=1/1) з одержанням неочищеного цільового продукту (41,0 мг, вихід 46 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 265 [M+H]⁺.

Стадія 4

До розчину 5-бензилокси-3-ізопропеніл-піразоло[1,5-а]піридину (600 мг, 2,3 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали Pd/C (60 мг). Реакційну суміш перемішували при 30 °С у присутності H₂ протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту (380 мг, вихід 95 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 177 [M+H]⁺.

Стадія 5

До розчину 3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-ол (650 мг, 3,7 ммоль) і DIPEA (410 мг, 4,1 ммоль) у ДХМ (15 мл) додавали Tf₂O (1,1 г, 4,1 ммоль) в атмосфері N₂ при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали сольовим розчином (15 мл) і сушили над Na₂SO₄. Органічний шар фільтрували, і фільтрат концентрували з одержанням цільового продукту (1,1 г, вихід 92 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС: m/z 309 [M+H]⁺.

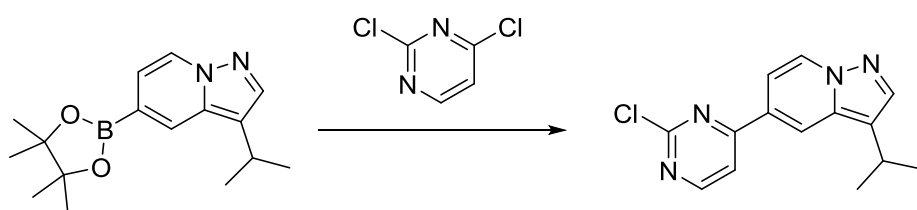
Стадія 6

До розчину (3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)трифторметансульфонату (1,1 г, 3,4 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (1,3 г, 5,1 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (249 мг, 340 мкмоль) і KOAc (1,0 г, 10,2 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного цільового продукту (950 мг, вихід 97 %) у вигляді темної твердої речовини. РХ-МС: m/z 287 [M+H]⁺.

Стадія 7

До розчину 3-ізопропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридину (950 мг, 3,3 ммоль) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (665 мг, 4,0 ммоль) у H₂O (1 мл) і 1,4-діоксані (15 мл) додавали Na₂CO₃ (1,2 г, 10,0 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (242 мг, 332 мкмоль). Суміш перемішували в атмосфері N₂ при 110 °С протягом 6 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 20 г, РЕ/ЕА з ЕА 0-50 %) з одержанням цільового продукту (650 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 291 [M+H]⁺.

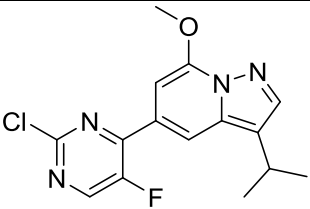
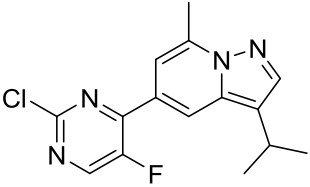
Проміжна сполука 2



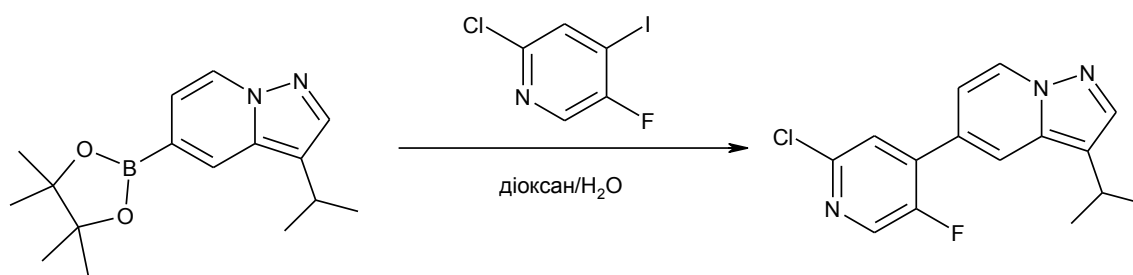
До розчину 3-ізопропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридину (3,5 г, 12,2 ммоль) і 2,4-дихлорпіримідину (2,7 г, 18,4 ммоль) у воді (3 мл) і 1,4-діоксані (60 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (0,9 г, 1,2 ммоль) і Na₂CO₃ (1,52 г, 14 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 6 год. в атмосфері N₂. Суміш концентрували при зниженому тиску, й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 20 г, РЕ з ЕА 0-50 %) з одержанням цільового продукту (2,1 г, вихід 62 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 273 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та відповідні їм характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	РХ-МС: m/z [M+H] ⁺
----	-----------	-------------------------------

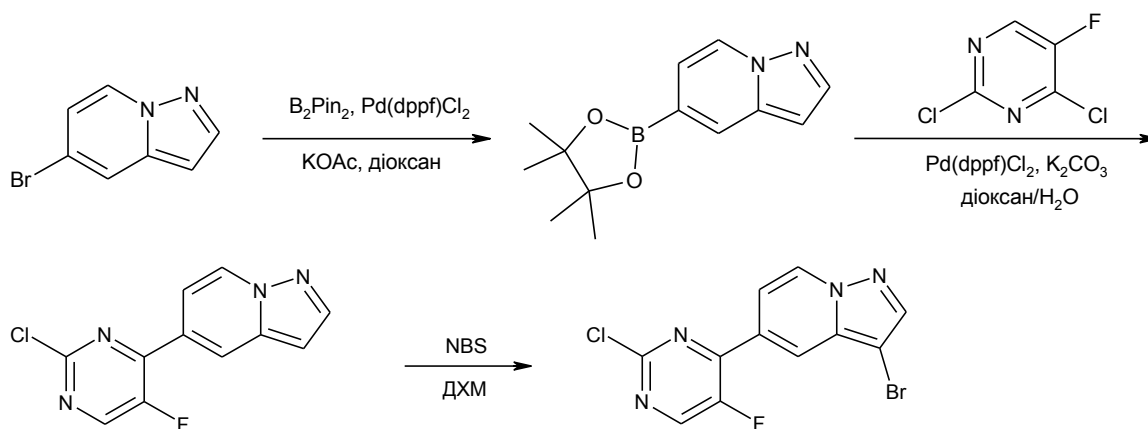
Проміжна сполука 3		321
Проміжна сполука 4		305

Проміжна сполука 5



До розчину 3-ізопропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридину (200 мг, 698 мкмоль) і 2-хлор-5-фтор-4-йодпіридину (269 мг, 1,1 ммоль) у H_2O (1 мл) і 1,4-діоксані (20 мл) додавали Na_2CO_3 (260 мг, 2,1 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (51,1 мг, 69,9 мкмоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 6 год в атмосфері N_2 . Суміш концентрували при зниженому тиску, й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 20 г, ПЕ/ЕА з ЕА 0-50 %) з одержанням цільового продукту (140 мг, вихід 69 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 6



Стадія 1

До розчину 5-бромпіразоло[1,5-а]піридину (0,9 г, 4,6 ммоль) у висушеному діоксані (40 мл) додавали B_2Pin_2 (1,8 г, 6,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,7 г, 0,9 ммоль) й ацетат калію (1,4 г, 13,9 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 8 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % петролейний ефір/ EtOAc) з одержанням цільового продукту (1,1 г, вихід 75 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: m/z 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2

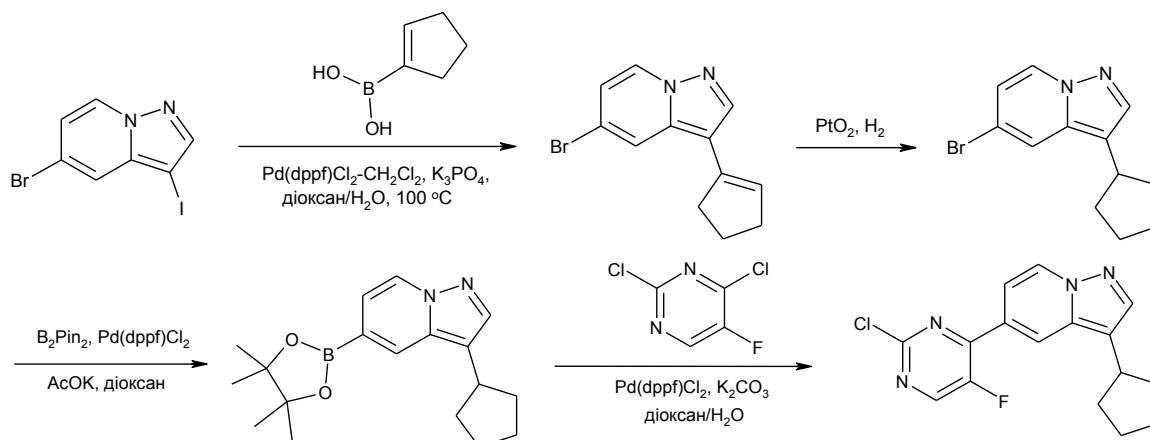
До розчину 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридину (1,0 г, 4,0 ммоль) у діоксані (45 мл) додавали 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (1,0 г, 6,0 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,6 г, 0,8 ммоль) і K_2CO_3 (1,7 г, 12,0 ммоль). Потім додавали 5 мл H_2O . Реакційну суміш перемішували при

110 °C протягом 8 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc у петролейному ефірі) з одержанням цільового продукту (0,7 г, вихід 66 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: m/z 249 [M+H]⁺.

Стадія 3

До розчину 5-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піридину (610 мг, 2,5 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали NBS (482 мг, 2,7 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc/PE) з одержанням цільового продукту (680 мг, вихід 84 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: m/z 327 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 7



Стадія 1

До розчину 5-бром-3-йодо-піразоло[1,5-а]піридину (1,0 г, 3,1 ммоль) і цикlopентен-1-ілборонової кислоти (0,4 г, 3,4 ммоль) у діоксані (20 мл) та воді (5 мл) додавали цикlopентил(дифеніл)фосфандихлорметан дихлорпаладієве залізо (0,8 г, 0,9 ммоль), трикалійфосфат (2,0 г, 9,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері N₂ протягом 5 годин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (3×10 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням цільового продукту (0,3 г, вихід 38 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: m/z 265,1 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 5-бром-3-(циклопентен-1-іл)піразоло[1,5-а]піридину (270 мг, 1,0 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали PtO₂ (46,6 мг, 205,2 мкмоль). Суміш перемішували при 25 °C в атмосфері водню протягом 2 годин. Суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували з отриманням цільового продукту (190 мг, вихід 69 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС: m/z 267,1 [M+H]⁺.

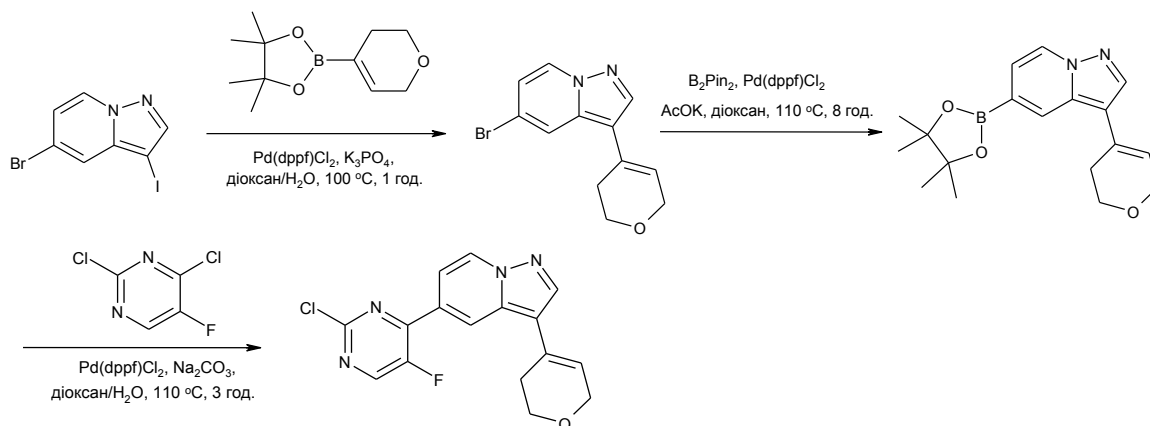
Стадія 3

До перемішаного розчину 5-бром-3-циклопентилпіразоло[1,5-а]піридину (210 мг, 792 мкмоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (301 мг, 1,2 ммоль) при 25 °C додавали цикlopентил(дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (57,9 мг, 79,2 мкл) й ацетат калію (233 мг, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 2 годин. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі, з отриманням цільового продукту у вигляді твердої чорної речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС: m/z 313,1 [M+H]⁺.

Стадія 4

До суміші 3-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридину (210 мг, 672 мкмоль) і 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину (134 мг, 807 мкмоль) у діоксані (5 мл) та воді (1 мл) додавали цикlopентил(дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (49,2 мг, 67,2 мкмоль), карбонат дикалію (278 мг, 2,0 ммоль). Отриману суміш перемішували в атмосфері N₂ при 105 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл), а потім екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням цільового продукту (40 мг, вихід 19 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: m/z 317,1 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 8



Стадія 1

До розчину 5-бром-3-йод-піразоло[1,5-а] піридину (1,0 г, 3,1 ммоль) і 2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (845,7 мг, 4,0 ммоль) у безводному діоксані (20 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (758 мг, 929 мкмоль), K₃PO₄ (2,0 г, 9,3 ммоль) і воду (5 мл) в атмосфері N₂. Реакційну суміш потім перемішували при 110 °С протягом 1 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (80 г колонка з силікагелем, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-30 %) з одержанням цільового продукту (508 мг, вихід 59 %) у вигляді твердої коричневої речовини. РХ-МС: m/z 279 [M+H]⁺.

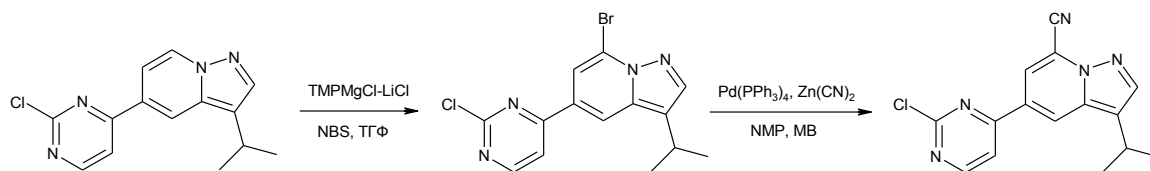
Стадія 2

До розчину 5-бром-3-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[1,5-а]піридину (360 мг, 1,3 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (425 мг, 1,7 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали циклопентил (дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (188 мг, 257 мкмоль), ацетат калію (379 мг, 3,8 ммоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш потім перемішували при 110 °С протягом 8 годин. Суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску, з одержанням необробленого цільового продукту у вигляді жовтої олії, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС: m/z 327 [M+H]⁺.

Стадія 3

До розчину 3-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піридину (430 мг, 1,3 ммоль) і 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину (242 мг, 1,5 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали циклопентил(дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (192 мг, 263 мкмоль), карбонат натрію (419 мг, 3,9 ммоль) та воду (1 мл) в атмосфері N₂. Реакційну суміш потім перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г колонка з силікагелем, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-30 %) з одержанням цільового продукту (360 мг, вихід 82 %) у вигляді твердої помаранчевої речовини. РХ-МС: m/z 331,1 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 9



Стадія 1

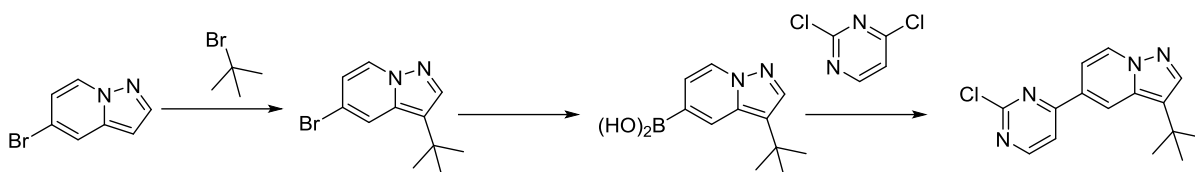
До розчину 5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-ізопропіл-піразоло[1,5-а]піридину (100 мг, 366 мкмоль) у ТГФ (8 мл) додавали TMPMgCl-LiCl (1 М, 916 мкл) при -78 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 0,5 години. Потім додавали NBS (78,3 мг, 439 мкмоль). Суміш нагрівали до 25 °С і перемішували протягом 1,5 годин. Суміш гасили водн. NH₄Cl (10 мл), екстрагували ЕА (2×15 мл). Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (12 г силікагелю, 0-30 % EtOAc у ПЕ) з одержанням цільового продукту (45,0 мг, вихід 34 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 351,0 [M+H]⁺.

Стадія 2

Розчин 7-бром-5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-ізопропіл-піразоло[1,5-а]піридину (45,0 мг, 127 мкмоль), Pd(PPh₃)₄ (14,7 мг, 12,8 мкмоль) і Zn(CN)₂ (22,5 мг, 191 мкмоль) в NMP (5 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 0,5 годин. Суміш концентрували при

зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (4 г силікагелю, 0-30 % EtOAc у ПЕ) з одержанням цільового продукту (15,0 мг, вихід 39 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 298,1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 84



Стадія 1

До суспензії трихлоралюману (2,7 г, 20,3 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали 2-бром-2-метилпропан (4,1 г, 30,4 ммоль) при 0 °С в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при 0 °С в атмосфері N_2 протягом 10 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали 5-бромпіразоло[1,5-а]піридин (2 г, 10,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл). Потім суміш екстрагували ДХМ (3×50 мл), об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням цільового продукту 5-бром-3-трет-бутил-піразоло[1,5-а]піридину (1,2 г, вихід 46 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС: m/z 253,1 $[M+H]^+$.

Стадія 2

До розчину 5-бром-3-трет-бутил-піразоло[1,5-а]піридину (200 мг, 790 мкмоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (300 мг, 1,2 ммоль) у діоксані (8 мл) додавали циклопентил(дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (173 мг, 237 мкмоль) й ацетат калію (232 мг, 2,4 ммоль) в атмосфері N_2 . Потім суміш перемішували при 110 °С в атмосфері N_2 протягом 13 годин. Суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої олії, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

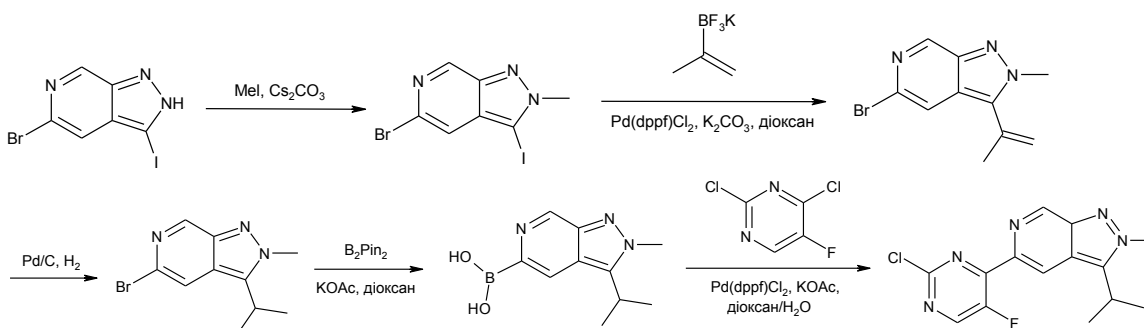
Стадія 3

До розчину (3-трет-бутилпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)борної кислоти (180 мг, 825 мкмоль) і 2,4-дихлорпіримідину (147 мг, 990 мкмоль) у діоксані (12 мл) додавали циклопентил(дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (72 мг, 99 мкмоль), карбонат натрію (174 мг, 1,6 ммоль) та воду (0,5 мл) в атмосфері N_2 . Потім реакційну суміш перемішували при 110 °С в атмосфері N_2 протягом 5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням цільового продукту (220 мг, вихід 92 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 287,1 $[M+H]^+$.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та відповідні їм характеристики представлені у таблиці нижче.

ID	Структура	PX-МС: m/z $[M+H]^+$
Проміжна сполука 85		305,1

Проміжна сполука 10



Стадія 1

До розчину 5-бром-3-йодо-2H-піразоло[3,4-с] піридину (200 мг, 617 мкмоль) і Cs_2CO_3 (500 мг, 1,5 ммоль) у ДМФА (8 мл) додавали MeI (99 мг, 679 мкмоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1,5 годин. Суміш гасили водою (20 мл) та потім екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 . Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 24 г, ЕА в ДХМ 0-10 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (20,0 мг) у вигляді твердої світло-фіолетової речовини. РХ-МС: m/z 337,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2

Розчин 5-бром-3-йодо-2-метил-піразоло[3,4-с] піридину (167 мг, 494 мкмоль), ізопропенілтрифторборату калію (90,0 мг, 600 мкмоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (90,0 мг, 100 мкмоль) і K_2CO_3 (140 мг, 1 ммоль) у діоксані (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 72 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) та потім екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 24 г, ЕА у ПЕ від 0 до 70 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (30,0 мг) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3

До розчину 5-бром-3-ізопропеніл-2-метил-піразоло[3,4-с] піридину (40,0 мг, 158 мкмоль) у ТГФ (12 мл) додавали PtO_2 (18,1 мг, 79,3 мкмоль), суміш перемішували в атмосфері водню при 25 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, а потім промивали метанолом (5 мл). Фільтрат концентрували з одержанням цільового продукту (30,0 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої білої речовини, яку використовували безпосередньо без додаткового очищення. РХ-МС: m/z 254,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

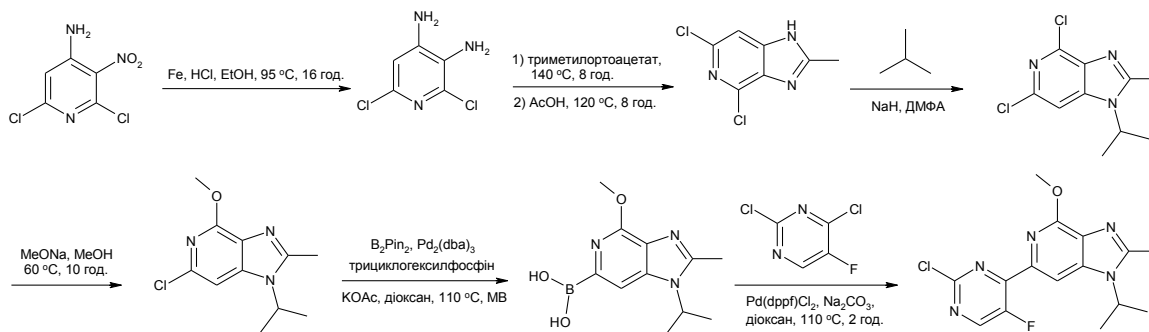
Стадія 4

Розчин 5-бром-3-ізопропіл-2-метил-піразоло[3,4-с]піридину (30,0 мг, 118 мкмоль), B_2Pin_2 (46,0 мг, 181 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22,0 мг, 24,0 мкмоль), KOAc (35,0 мг, 357 мкмоль) і трициклогексилфосфан (14,0 мг, 0,05 ммоль) у діоксані (2 мл) перемішували у мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували та промивали ДХМ (5 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного цільового продукту (25,0 мг) у вигляді твердої чорної речовини. РХ-МС: m/z 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5

Розчин (3-ізопропіл-2-метил-піразоло[3,4-с]піридин-5-іл)борної кислоти (26,0 мг, 118 мкмоль), 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину (24,0 мг, 14 мкмоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,0 мг, 12,3 мкмоль) і K_2CO_3 (33,0 мг, 239 мкмоль) у діоксані (3 мл) та воді (1,5 мл) перемішували в атмосфері N_2 при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) та потім екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г, ЕА у ПЕ від 0 до 90 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (30,0 мг) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 306,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 11



Стадія 1

Порошок заліза (2,6 г, 46,5 ммоль), воду (9 мл) та концентровану HCl (2 мл) додавали до 4-аміно-2,6-дихлор-3-нітропіридину (2,0 г, 9,6 ммоль) в етанолі (50 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім нейтралізували гідрокарбонатом натрію (насичений водний). Суміш фільтрували, й осад промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували. Осад розчиняли в етилацетаті та промивали водою (30 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і випарювали з одержанням цільового продукту (1,9 г, вихід 99 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 177,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2

Розчин 2,6-дихлорпіридин-3,4-діаміну (1,8 г, 8,4 ммоль) у триметилортоацетаті (20 мл)

перемішували при 140 °С протягом 5 годин. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, осад розчиняли в АсОН (20 мл). Суміш перемішували при 120 °С протягом 5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г колонка з силікагелем, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-50 %) з одержанням цільового продукту (1,3 г, вихід 67 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 201,9 [M+H]⁺.

Стадія 3

До розчину 4,6-дихлор-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридину (1,9 г) у безводному ДМФА (5 мл) додавали NaH (772 мг, 32,1 ммоль) при 0 °С. Потім до реакційної суміші додавали 2-йодпропан (3,3 г, 19,3 ммоль). Суміші залишали для нагрівання до кімнатної температури та перемішували протягом 13 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 80 г, MeOH в ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (487 мг, вихід 31 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 244 [M+H]⁺.

Стадія 4

До розчину 4,6-дихлор-1-ізопропіл-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридину (200 мг, 0,8 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали розчин MeONa (5,4 N, 5 мл у MeOH). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником (65 °С) протягом 10 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 40 г, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-100 %) з одержанням цільового продукту (140 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC: m/z 240 [M+H]⁺.

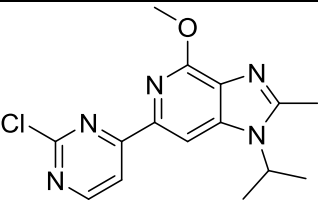
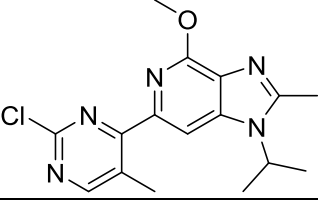
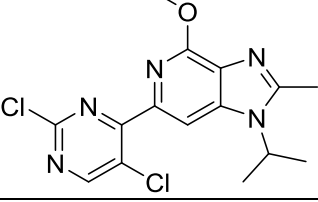
Стадія 5

До розчину 6-хлор-1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридину (120 мг, 0,5 ммоль) і Pin₂B₂ (153 мг, 0,6 ммоль) у безводному діоксані (8 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль), трициклогексилфосфін (84,1 мг, 0,3 ммоль), АсОК (147 мг, 1,5 ммоль) в атмосфері N₂. Потім суміш перемішували при 110 °С (мікрохвильовий реактор) протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням необробленого цільового продукту у вигляді коричневої олії, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX-MC: m/z 250 [M+H]⁺.

Стадія 6

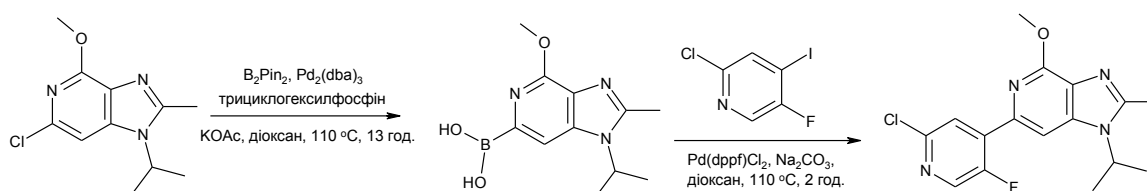
До розчину (1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл)борної кислоти (300 мг) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (83,5 мг, 0,5 ммоль) у безводному діоксані/воді (8 мл/2 мл) додавали Pd(dppf)Cl₂ (122 мг, 0,2 ммоль), Na₂CO₃ (159 мг, 1,5 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш потім перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 40 г, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-50 %) з одержанням цільового продукту (139 мг, вихід 82 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 336 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 12		318,1
Проміжна сполука 13		332,1
Проміжна сполука 14		352,0

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 15		322,0
Проміжна сполука 16		304,1
Проміжна сполука 17		308,0

Проміжна сполука 18



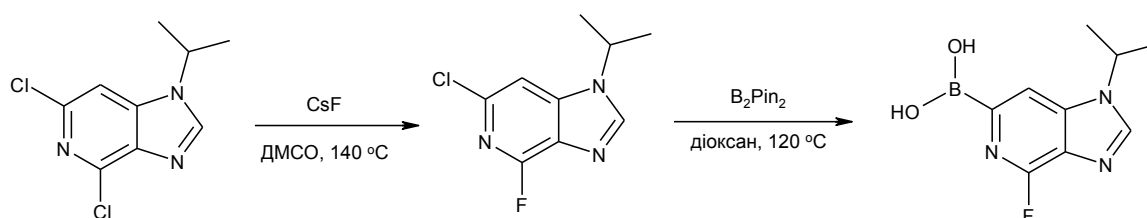
Стадія 1

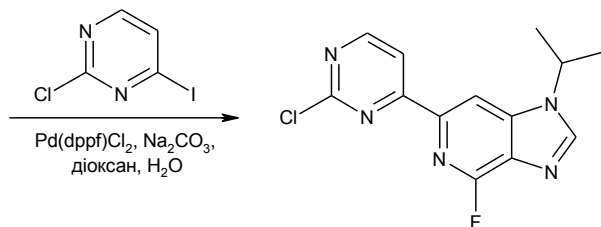
У герметичну пробірку завантажували розчин 6-хлор-1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридину (170 мг, 709 мкмоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (270 мг, 1,1 ммоль) у діоксані (5 мл). Потім в атмосфері N₂ додавали трис(дифеніл)дифосфін (194 мг, 212 мкмоль), трициклогексилфосфан (119 мг, 425 мкмоль) й ацетат калію (208 мг, 2,1 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 110 °C протягом 5 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням необробленого цільового продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX-MC: m/z 250 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину (1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл)борної кислоти (190 мг, 762 мкмоль) та 2-хлор-5-фтор-4-йод-піридину (216 мг, 839 мкмоль) у діоксані (8 мл), додавали циклопентил(дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (167 мг, 228 мкмоль), карбонат натрію (242 мг, 2,2 ммоль) та воду (2 мкмоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 40 г, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-100 %) з одержанням цільового продукту (160 мг, вихід 62 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 335 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 19





Стадія 1

До суміші 4,6-дихлор-1-ізопропіл-імідазо[4,5-с] піридину (250 мг, 1,1 ммоль) у ДМСО (10 мл) додавали CsF (510 мг, 3,4 ммоль), потім суміш перемішували при 140 °С протягом 1,5 годин. Отриману суміш виливали у воду (100 мл) й екстрагували ЕА (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонки-спалаху (80 г сик-гелю 200-300 меш, ПЕ/ЕА=5/1-2/1) з одержанням цільового продукту (210 мг, вихід 75 %) у вигляді твердої кремово-білої речовини. РХ-МС: (ІЕР) m/z 214,1 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 6-хлор-4-фтор-1-ізопропіл-імідазо[4,5-с] піридину (30,0 мг, 140 мкмоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (35,6 мг, 140 мкмоль) у діоксані (5 мл) додавали ацетат калію (41,3 мг, 421 мкмоль) та циклопентил(дифеніл)фосфан дихлоропаладієве залізо (15,4 мг, 21,1 мкмоль). Суміш дегазували N₂ і перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску до неочищеного цільового продукту (50 мг) у вигляді чорної олії, який використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (ІЕР) m/z 224,2 [M+H]⁺.

Стадія 3

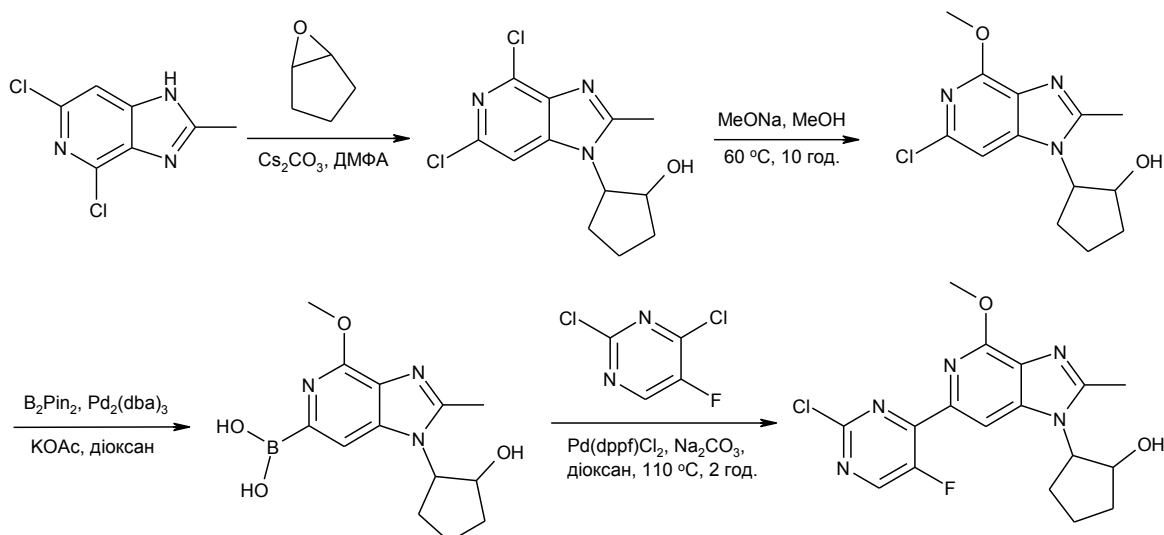
До розчину (4-фтор-1-ізопропіл-імідазо[4,5-с] піридин-6-іл)боронової кислоти (50,0 мг, 224 мкмоль) та 2-хлор-4-йодопіримідину (53,9 мг, 224 мкмоль) у діоксані (3 мл) додавали циклопентил(дифеніл)фосфан дихлоропаладієве залізо (24,6 мг, 33,6 мкмоль) й ацетат калію (66,0 мг, 672 мкмоль). Суміш дегазували N₂ і перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи етилацетатом у петролейному ефірі 0-60 %, з одержанням цільового продукту (30,0 мг, вихід 46 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: (ІЕР) m/z 292,1 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 86		306,0
Проміжна сполука 87		306,0
Проміжна сполука 88		326,0

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 89		310,0

Проміжна сполука 20



Стадія 1

До розчину 4,6-дихлор-2-метил-3Н-імідазо[4,5-с]піридину (4,0 г, 19,8 ммоль) і 6-оксабіцикло[3.1.0]гексану (6,6 г, 79,1 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали карбонат цезію (16,1 г, 49,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 48 годин. Потім реакційну суміш гасили H₂O (50 мл) й екстрагували ЕА (3×10 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 20 г, ДХМ з MeOH 0-10 %) з одержанням цільового продукту (650 мг, вихід 11 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 286 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 2-(4,6-дихлор-2-метил-імідазо[4,5-с] піридин-1-іл)циклопентанолу (650 мг, 2,2 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали метанолат натрію (5,4 М, 841 мкл) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 48 годин. Суміш гасили водою (20 мл), а потім екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи ЕА у ПЕ 10-60 % з одержанням цільового продукту (600 мг, вихід 94 %) у вигляді світло-жовтого олії. PX-MC: (ІЕР) m/z 282,2 [M+H]⁺.

Стадія 3

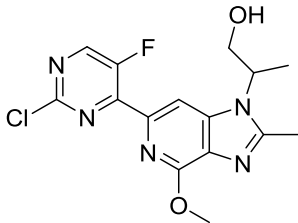
До суміші 2-(6-хлор-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с] піридин-1-іл)циклопентанолу (200 мг, 709 мкмоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (270 мг, 1,1 ммоль) у діоксані (8 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (97,5 мг, 106 мкмоль), ацетат калію (209 мг, 2,1 ммоль) та трициклогексилфосфан (59,7 мг, 212 мкмоль). Отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 110 °С протягом 6 годин. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням необробленого цільового продукту (200 мг, вихід 96 %) у вигляді коричневої олії, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX-MC: (ІЕР) m/z 292,2 [M+H]⁺.

Стадія 4

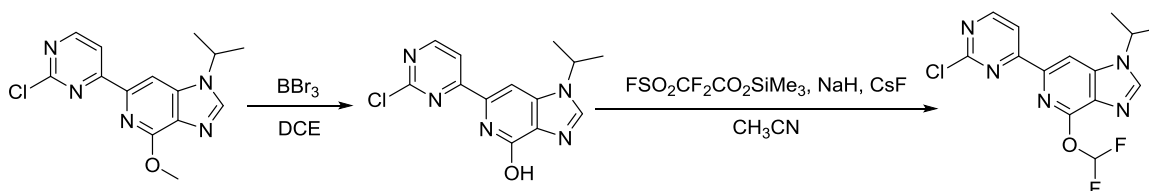
До розчину [1-(2-гідроксициклопентил)-4-метоксиімідазо[4,5-с]піридин-6-іл]боронової кислоти (250 мг, 902 мкмоль) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (165 мг, 992 мкмоль) в діоксані (3 мл) додавали карбонат динатрію (239 мг, 2,3 ммоль) та цикlopentил (дифеніл)фосфан дихлорпаладієве залізо (132 мг, 180 мкмоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш потім перемішували при 110 °С протягом 5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали з одержанням цільового продукту (250 мг,

вихід 76 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 378,1 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 21		352,1

Проміжна сполука 22



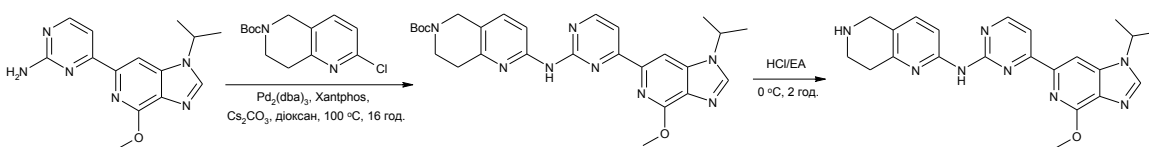
Стадія 1

До розчину 6-(2-хлорпіримідин-4-іл)-1-ізопропіл-4-метоксі-імідазо[4,5-с]піридину (150 мг, 493 мкмоль) у ДХЕ (5 мл) додавали трибромборан (618 мг, 2,4 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 60 °С протягом 12 годин. Суміш гасили водним NaHCO₃ (10 мл), екстрагували ДХМ (2×10 мл). Органічні шари об'єднували та сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням необробленого цільового продукту (140 мг) у вигляді твердої жовтої речовини, який використовували на наступній стадії безпосередньо без будь-якого іншого очищення. PX-MC: m/z 290,1 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 6-(2-хлорпіримідин-4-іл)-1-ізопропіл-імідазо[4,5-с]піридин-4-олу (0,1 г, 345 мкмоль) і триметилсиліл-2,2-дифтор-2-фторсульфоніацетату (129 мг, 517 мкмоль) у CH₃CN (5 мл) додавали NaH (16,5 мг, 690 мкмоль) і CsF (78,6 мг, 517 мкмоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 годин. Суміш гасили водою (5 мл), екстрагували EtOAc (2×10 мл). Органічні шари об'єднували та сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням осаду, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (SiO₂, гексан/етилацетат 1:1) з отриманням цільового продукту (105 мг, 89 % вихід) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC: m/z 340,1 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 23



Стадія 1

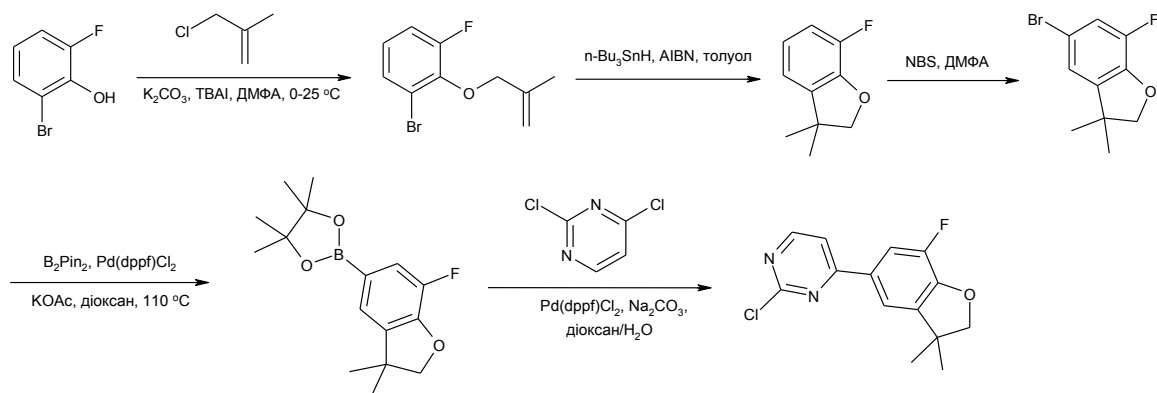
До суміші трет-бутил 2-хлор-7,8-дигідро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилату (302 мг, 2,3 ммоль) у діоксані (10 мл) послідовно додавали 4-(1-ізопропіл-4-метоксі-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл)піримідин-2-амін (322 мг, 1,1 ммоль), трис(дифенілфосфаніл)-9,9-диметил-ксантен-4-іл)-дифеніл-фосфан (190 мг, 328 мкмоль), карбонат цезію (2,0 г, 6,1 ммоль). Суміш дегазували N₂ 5 разів. Суміш перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) й екстрагували ЕА (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою флеш-колонки з одержанням цільового продукту (611 мг, вихід 92 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 517,3 [M+H]⁺.

Стадія 2

На крижаній бані додавали HCl/EtOAc (2 М, 7 мл) до трет-бутил-2-[[4-(1-ізопропіл-4-метоксі-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл)піримідин-2-іл]аміно]-7,8-дигідро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилату (152 мг, 280 мкмоль), суміш перемішували на крижаній бані протягом 2 годин. Суміш концентрували та сушили у вакуумі з одержанням цільового продукту (1220 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

PX-MC: (IEP) m/z 417,2 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 24



Стадія 1

До розчину 2-бром-6-фторфенолу (4,0 г, 21,1 ммоль) у ДМФА (50 мл) додавали K_2CO_3 (5,8 г, 42,2 ммоль), TBAI (0,4 г, 1,1 ммоль) і 3-хлор-2-метилпроп-1-ен (2,8 г, 31,6 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 14 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й очищали з одержанням цільового продукту (4,5 г, вихід 88 %). PX-MC: m/z 245,0 $[M+H]^+$.

Стадія 2

До розчину 1-бром-3-фтор-2-((2-метилаліл)окси)бензолу (2,5 г, 10,2 ммоль) у толуолі (50 мл) додавали $n-Bu_3SnH$ (3,6 г, 12,3 ммоль) й AIBN (2,0 г, 2,3 ммоль) в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 12 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) й екстрагували ДХМ (2×50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюючи ПЕ/ЕА=10/1) з одержанням цільового продукту (1,4 г, вихід 81 %). PX-MC: m/z 167,1 $[M+H]^+$.

Стадія 3

До розчину 7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигідробензофурану (1,4 г, 8,4 ммоль) у ДМФА (30 мл) додавали NBS (1,8 г, 10,1 ммоль) в атмосфері N_2 при 25 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 15 год. Реакційну суміш гасили водою (3 мл) та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали (елюючи ПЕ:ЕА=1/1) з одержанням цільового продукту (450 мг, вихід 22 %). PX-MC: m/z 245,0 $[M+H]^+$.

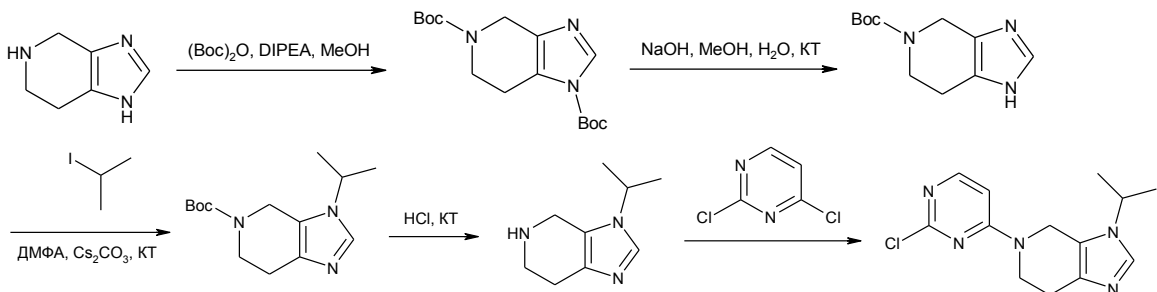
Стадія 4

До розчину 5-бром-7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигідробензофурану (100 мг, 0,4 ммоль) та Pin_2B_2 (122 мг, 0,5 ммоль) у безводному діоксані (10 мл) додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (98,0 мг, 0,16 ммоль) і KOAc (117 мг, 1,2 ммоль) в атмосфері N_2 . Потім суміш перемішували при 110 °C (мікрохвильовий реактор) протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням необробленого цільового продукту (150 мг) у вигляді коричневої олії, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. PX-MC: m/z 293,2 $[M+H]^+$.

Стадія 5

До розчину вище зазначеного 2-(7-фтор-3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (150 мг) та 2,4-дихлорпіримідину (61,0 мг, 0,4 ммоль) у безводному діоксані/воді (8 мл/2 мл) додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (98,0 мг, 0,16 ммоль), Na_2CO_3 (127 мг, 1,2 ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш потім перемішували при 110 °C протягом 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 40 г, петролейний ефір/EtOAc з EtOAc 0-50 %) з одержанням цільового продукту (60,0 мг, вихід 51 %). PX-MC: m/z 279,1 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 25



Стадія 1

До суміші 4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с] піридину (2,3 г, 17,3 ммоль) та DIPEA (4,4 г, 34 ммоль) у метанолі (30 мл) додавали Woc_2O (5,5 г, 43,2 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г, EtOAc у ПЕ 0-100 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (4,7 г, 14,5 ммоль) у вигляді жовтої олії. PX-MC: m/z 346,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадія 2

Суміш дитрет-бутил-6,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піридин-1,5-дикарбоксилату (4,7 г, 14,5 ммоль) та гідроксиду натрію (1 М у воді, 29,0 мл) у діоксані (36 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням цільового продукту (2,7 г, 12,1 ммоль) у вигляді безбарвної олії. PX-MC: m/z 224,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3

Суміш трет-бутил-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (500 мг, 2,2 ммоль) та карбонату цезію (2,1 г, 6,7 ммоль) у ДМФА (20 мл) перемішували в атмосфері N_2 при 25 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г, MeOH у ДХМ 0-20 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (330 мг, вихід 55 %) у вигляді жовтої олії. PX-MC: m/z 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

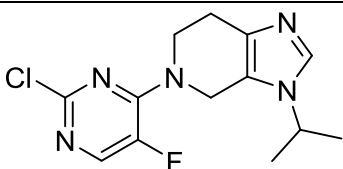
Стадія 4

Суміш трет-бутил-3-ізопропіл-6,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (530 мг, 2,0 ммоль), HCl (2 N, 2 мл) в етилацетаті (2 мл) перемішували при 25 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г, EtOAc у ПЕ 0-100 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (300 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 166,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

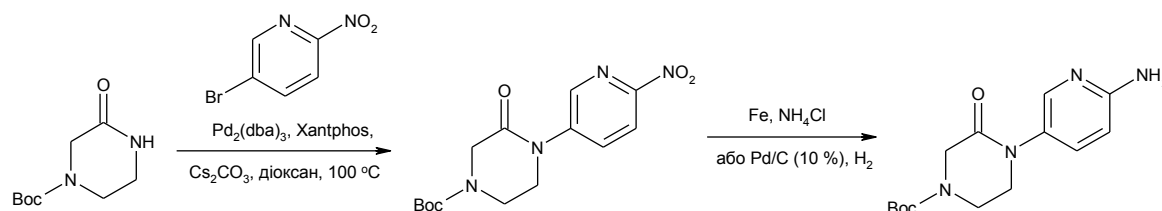
Стадія 5

Суміш 3-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридину (165 мг, 998 мкмоль), 2,4-дихлорпіримідину (178 мг, 1,2 ммоль) та карбонату калію (690 мг, 4,9 ммоль) в метанолі (10 мл) перемішували в атмосфері N_2 при 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г, MeOH у ДХМ 0-20 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (66,0 мг) у вигляді безбарвної олії. PX-MC: m/z 278,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-MC: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Проміжна сполука 90		296,1

Проміжна сполука 26



Стадія 1

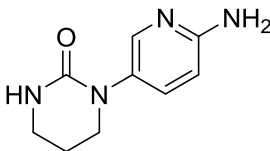
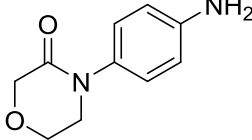
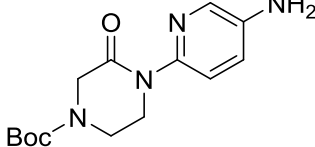
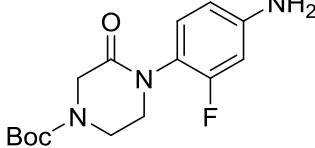
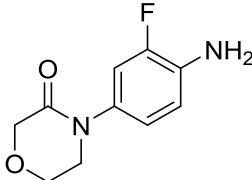
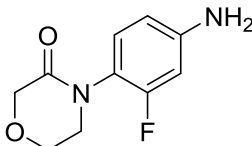
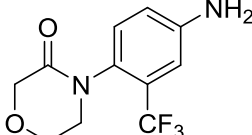
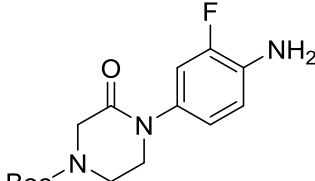
До розчину 5-бром-2-нітро-піридину (10,0 г, 49,2 ммоль) та трет-бутил 3-оксопіперазин-1-карбоксилату (10,8 г, 54,1 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали карбонат цезію (32,1 г, 98,5 ммоль),

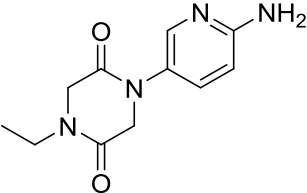
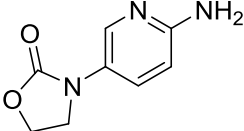
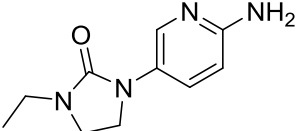
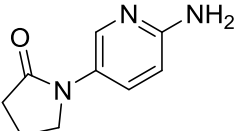
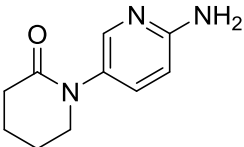
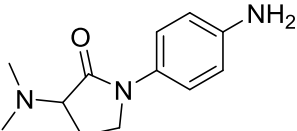
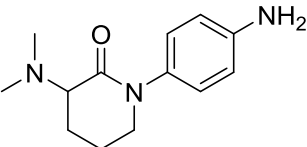
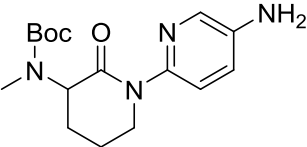
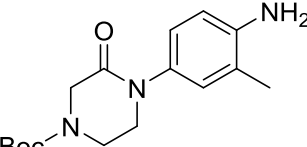
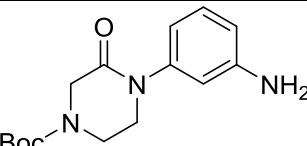
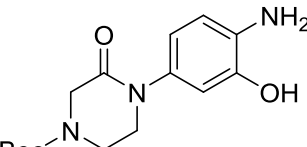
трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (4,5 г, 4,9 ммоль) і (5-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-ксантен-4-іл)-дифеніл-фосфан (2,8 г, 4,9 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 110 °С протягом 8 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи MeOH у ДХМ 0-15 % за 20 хвилин, з одержанням цільового продукту (1,5 г, вихід 9 %) у вигляді твердої світло-жовтої речовини. РХ-МС: m/z 323,1 [M+H]⁺.

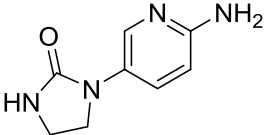
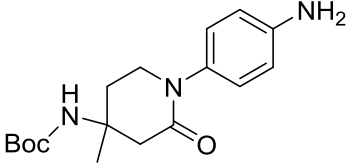
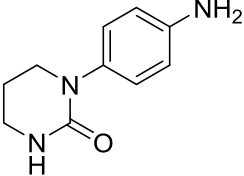
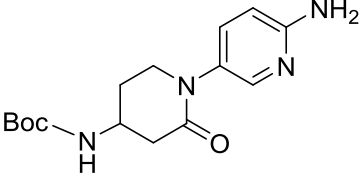
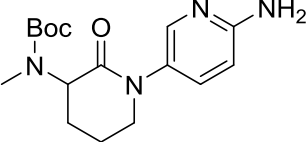
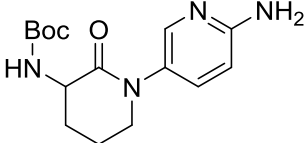
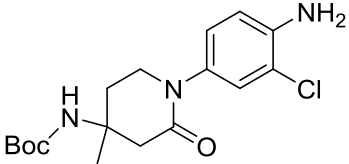
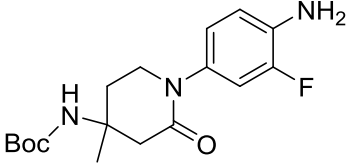
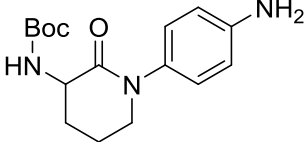
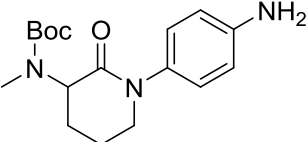
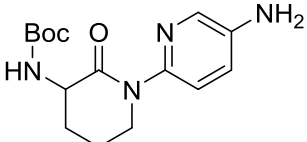
Стадія 2

До розчину трет-бутил-4-(6-нітро-3-піридил)-3-оксо-піперазин-1-карбоксилату (1,6 г, 4,9 ммоль) в етанолі (20 мл) додавали порошок заліза (1,1 г, 19,8 ммоль) та гідрохлорид аміаку (2,6 г, 49,6 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 80 °С в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску для з одержанням цільового продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС: m/z 293,1 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

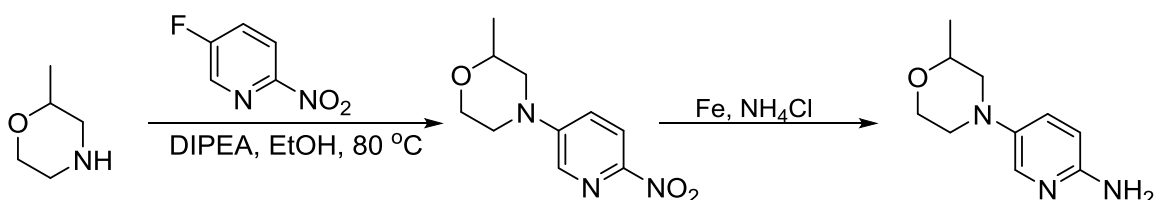
ID	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 27		193,1
Проміжна сполука 28		193,0
Проміжна сполука 29		293,2
Проміжна сполука 30		310,2
Проміжна сполука 31		211,1
Проміжна сполука 32		211,1
Проміжна сполука 33		261,0
Проміжна сполука 34		310,2

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 35		235,1
Проміжна сполука 36		180,0
Проміжна сполука 37		207,1
Проміжна сполука 38		178,0
Проміжна сполука 39		192,1
Проміжна сполука 91		220,1
Проміжна сполука 92		234,1
Проміжна сполука 93		321,2
Проміжна сполука 94		306,2
Проміжна сполука 95		292,1
Проміжна сполука 96		308,2

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 97		179,0
Проміжна сполука 98		320,2
Проміжна сполука 99		192,1
Проміжна сполука 100		307,1
Проміжна сполука 101		321,2
Проміжна сполука 102		307,2
Проміжна сполука 103		354,1
Проміжна сполука 104		338,2
Проміжна сполука 105		306,1
Проміжна сполука 106		320,2
Проміжна сполука 107		307,1

ID	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 108		336,2
Проміжна сполука 109		324,1
Проміжна сполука 110		292,2
Проміжна сполука 111		328,1
Проміжна сполука 112		338,2
Проміжна сполука 113		208,1
Проміжна сполука 114		190,0

Проміжна сполука 40



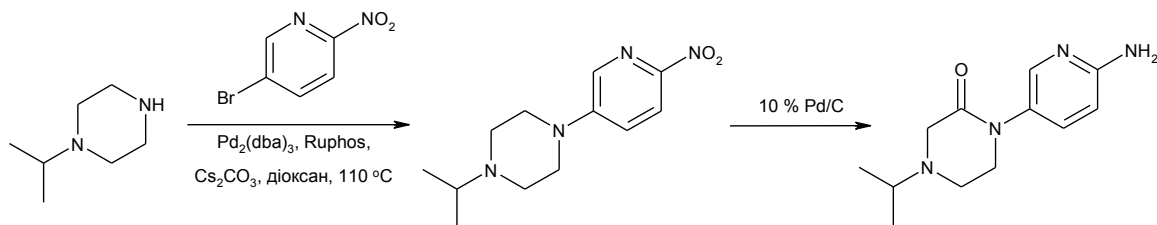
Стадія 1

До розчину 2-метилморфоліну (100 мг, 988 мкмоль) і 5-фтор-2-нітро-піридину (140 мг, 988 мкмоль) в етанолі (15 мл) додавали DIPEA (383 мг, 2,9 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту (200 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-МС: m/z 224,1 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 2-метил-4-(6-нітро-3-піридил)морфоліну (200 мг, 895 мкмоль) в етанолі (15 мл) додавали залізо (250 мг, 4,4 ммоль) та гідрохлорид аміаку (239 мг, 4,4 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 8 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю MeOH/ДХМ 0-10 % за 15 хвилин з одержанням цільового продукту (150 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої коричневої речовини. PX-МС: m/z 194,1 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 115



Стадія 1

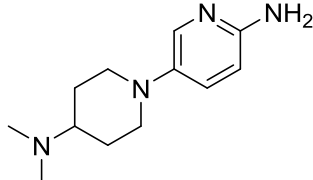
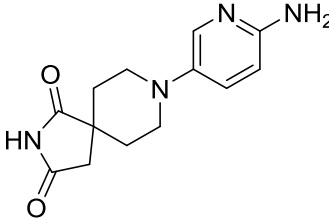
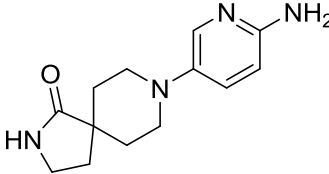
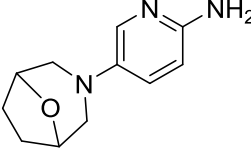
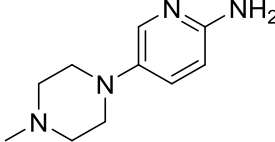
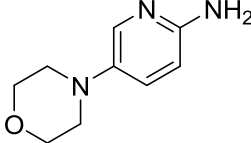
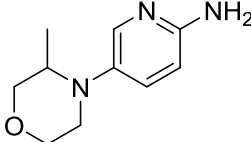
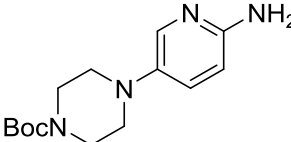
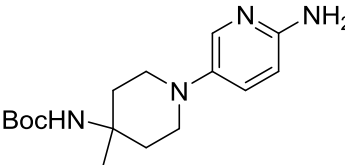
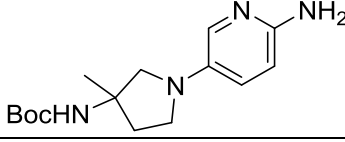
До розчину 5-бром-2-нітропіридину (1 г, 4,9 ммоль) й 1-ізопропілпіперазину (631,6 мг, 4,9 ммоль) у діоксані (40 мл) додавали трис(дифенілдіенацетон)дипаладій(0) (451,1 мг, 492 мкмоль), (5-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-ксантен-4-іл)-дифеніл-фосфан (570 мг, 985 мкмоль) і карбонат цезію (4,8 г, 14,8 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 110°C в атмосфері N_2 протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом у петролейному ефірі 1-100 %, з одержанням цільового продукту (850 мг, вихід 68 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

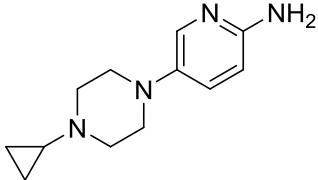
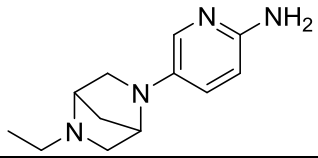
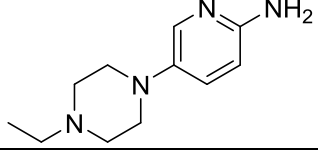
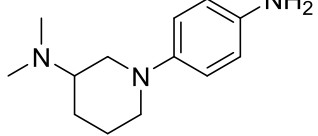
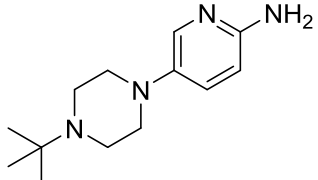
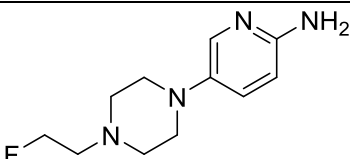
Стадія 2

До розчину 1-ізопропіл-4-(6-нітро-3-піридил)піперазину (850 мг, 3,4 ммоль) у метанолі (30 мл) додавали Pd/C (412 мг, 10 %). Потім реакційну суміш трічі дегазували H_2 і перемішували при 25°C протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували, а потім промивали метанолом (20 мл). Об'єднаний розчинник концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту (620 мг, вихід 82 %) у вигляді твердої коричневої речовини. PX-MC: m/z 221,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

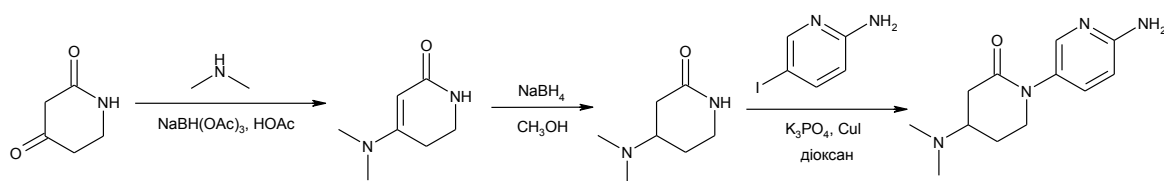
Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-MC: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Проміжна сполука 41		208,1
Проміжна сполука 42		221,1
Проміжна сполука 43		305,2
Проміжна сполука 44		192,1
Проміжна сполука 45		191,1

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 46		221,2
Проміжна сполука 47		261,1
Проміжна сполука 48		247,2
Проміжна сполука 49		206,1
Проміжна сполука 50		193,1
Проміжна сполука 51		180,2
Проміжна сполука 52		194,1
Проміжна сполука 53		279,2
Проміжна сполука 54		307,2
Проміжна сполука 55		293,2

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 116		219,2
Проміжна сполука 117		219,2
Проміжна сполука 118		207,1
Проміжна сполука 119		220,2
Проміжна сполука 120		235,2
Проміжна сполука 121		225,1

Проміжна сполука 56



Стадія 1

До суміші піперидин-2,4-діону (2,1 г, 18,5 ммоль) і N-метилметанаміну (3,4 г, 74,2 ммоль) у ДХМ (36 мл) і ТГФ (18 мл) додавали СН₃СООН (10 мл), отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 25 °С протягом 3 годин. До зазначеної суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію (7,8 г, 37,1 ммоль), отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 25 °С протягом 12 годин. Реакцію гасили водою (50 мл) та концентрували у вакуумі для видалення ДХМ і ТГФ. Суміш екстрагували ДХМ (3×100 мл). Органічний розчин промивали сольовим розчином (20 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту (2,6 г, вихід 89 %), який використовували на наступній стадії без будь-якого очищення. PX-MC: m/z 141,2 [M+H]⁺.

Стадія 2

До суміші 4-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1Н-піридин-6-ону (1,0 г, 7,1 ммоль) у метанолі (15 мл) додавали боргідрид натрію (539,0 мг, 14,2 ммоль), отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 25 °С протягом 12 годин. Реакцію гасили насич. водним розчином NH₄Cl (10 мл), а потім концентрували у вакуумі для видалення MeOH. Водний розчин очищали за допомогою звернено-фазової колонкової хроматографії (C18, 40 г), елюючи (MeCN/вода (0,1 % NH₄OH)=1/10), з

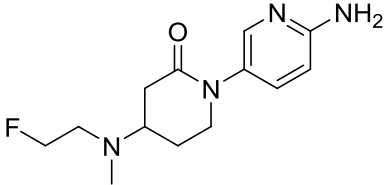
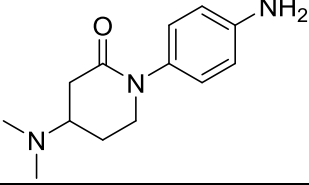
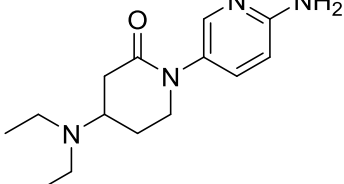
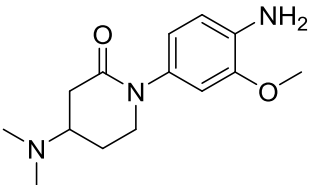
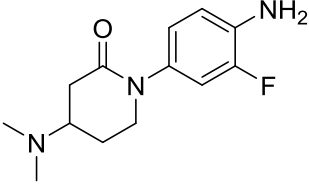
одержанням цільового продукту (0,3 г, вихід 32 %) у вигляді твердої світло-жовтої речовини. PX-МС: m/z 143,2 $[M+H]^+$.

Стадія 3

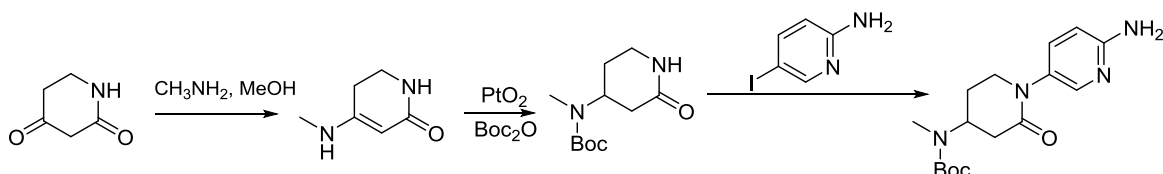
До суміші 4-(диметиламіно)піперидин-2-ону (270 мг, 1,9 ммоль), 5-йодпіридин-2-аміну (1,0 г, 4,7 ммоль) та фосфату калію (1,2 г, 5,7 ммоль) у діоксані (26 мл) додавали (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (162 мг, 1,1 ммоль) і CuI (108 мг, 569 мкмоль), отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 110 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням осаду. Осад очищали колонкою з оберненою фазою (C18, 20 г), елюючи сумішшю (MeCN/вода (0,1 % NH_4OH)=1/10), одержуючи бажаний продукт (272 мг, вихід 61 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС: m/z 235,2 $[M+H]^+$.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-МС: m/z $[M+H]^+$
Проміжна сполука 57		265,1
Проміжна сполука 58		277,2
Проміжна сполука 59		247,1
Проміжна сполука 60		283,1
Проміжна сполука 127		221,3
Проміжна сполука 128		297,1
Проміжна сполука 129		376,2

Проміжна сполука 130		267,1
Проміжна сполука 131		234,2
Проміжна сполука 132		263,2
Проміжна сполука 133		264,3
Проміжна сполука 134		252,1

Проміжна сполука 135



Стадія 1

До розчину піперидин-2,4-діону (5 г, 44,2 ммоль) у метанолі (20 мл) додавали метанамін (2,7 г, 88,4 ммоль, 3,0 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді твердої коричневої речовини. РХ-МС: m/z 127,1 [M+1]⁺.

Стадія 2

До розчину 4-(метиламіно)-2,3-дигідро-1Н-піридин-6-ону (2,6 г, 20,8 ммоль) у метанолі (20 мл) додавали діоксоплатину (474,1 мг, 2,0 ммоль). Потім суміш дегазували Н₂. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 годин. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту у вигляді чорної олії. РХ-МС: m/z 129,1 [M+1]⁺.

Стадія 3

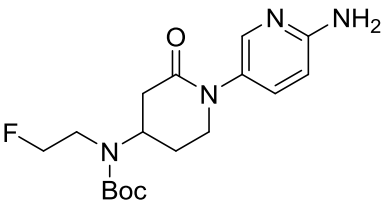
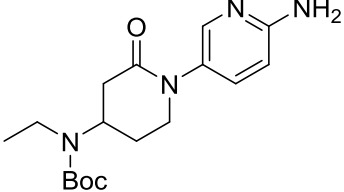
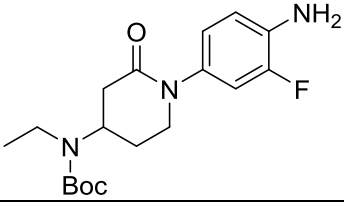
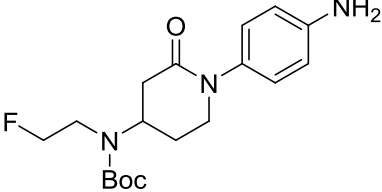
До розчину 4-(метиламіно)піперидин-2-ону (2,6 г, 20,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали N,N-діетилетанамін (4,1 г, 41,1 ммоль) і трет-бутоксикарбоніл трет-бутил карбонат (5,3 г, 24,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою флеш-хроматографії (40 г силікагелю, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (2,9 г, вихід 61 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС: m/z 229,2 [M+1]⁺.

Стадія 4

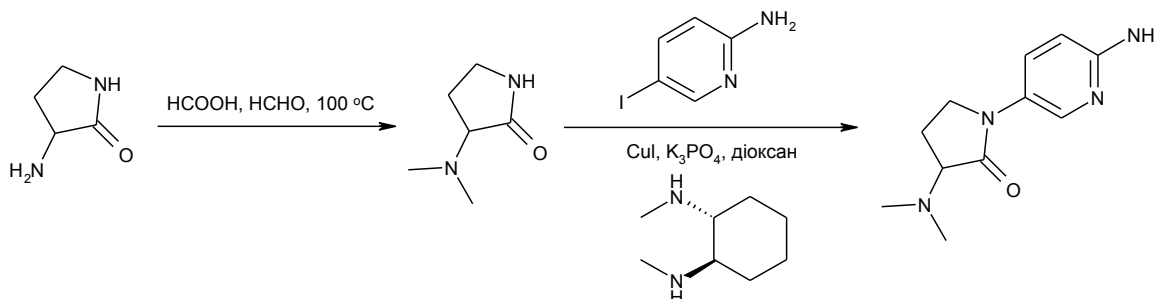
До розчину трет-бутил-N-метил-N-(2-оксо-4-піперидил)карбамату (2 г, 8,7 ммоль) у сухому діоксані (20 мл) додавали 5-йодпіридин-2-амін (1,9 г, 8,7 ммоль), йодомідь (166,8 мг, 876 мкмоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (249 мг, 1,7 ммоль) і трикалійфосфат (5,5 г, 26,2 ммоль).

Реакційну суміш перемішували при 105 °С протягом 16 годин. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очищали за допомогою флеш-хроматографії (40 г силікагелю, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (1,7 г, вихід 62 %) у вигляді чорної олії. РХ-МС: m/z 321,2 [M+1]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	РХ-МС: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 136		353,4
Проміжна сполука 137		335,2
Проміжна сполука 138		352,2
Проміжна сполука 139		352,2

Проміжна сполука 61



Стадія 1

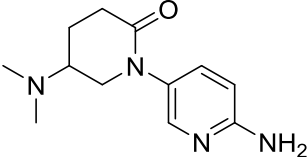
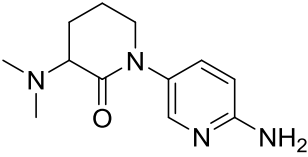
На крижаній бані до суміші 3-амінопіролідін-2-ону (333 мг, 3,3 ммоль) у воді (8 мл) додавали мурашину кислоту (610 мг, 13,2 ммоль) та формальдегід (540 мг, 17,9 ммоль), отриману суміш перемішували при 100 °С протягом 1,5 годин. Суміш концентрували. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, а потім ліофілізували з одержанням цільового продукту (162 мг) у вигляді жовтої олії. РХ-МС: m/z 129,3 [M+H]⁺.

Стадія 2

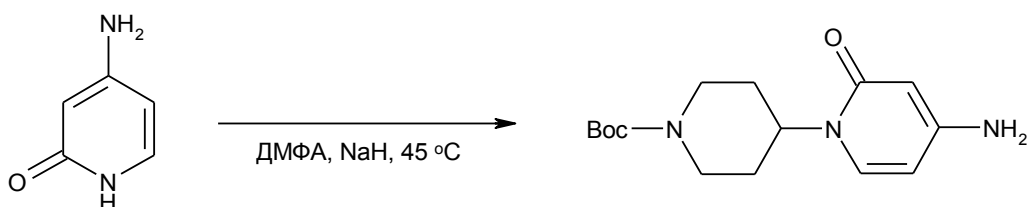
До розчину 3-(диметиламіно)піролідін-2-ону (130 мг, 1,0 ммоль) і 5-йодопіридин-2-аміну (267 мг, 1,2 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (43 мг, 304 мкмоль), CuI (28,9 мг, 152 мкмоль) і трикалійфосфат (645 мг, 3,0 ммоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Суміш гасили водою (20 мл) та потім екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на

силікагелі, елюючи ЕА у ПЕ 20-70 %, з одержанням цільового продукту (160 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 221,1 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

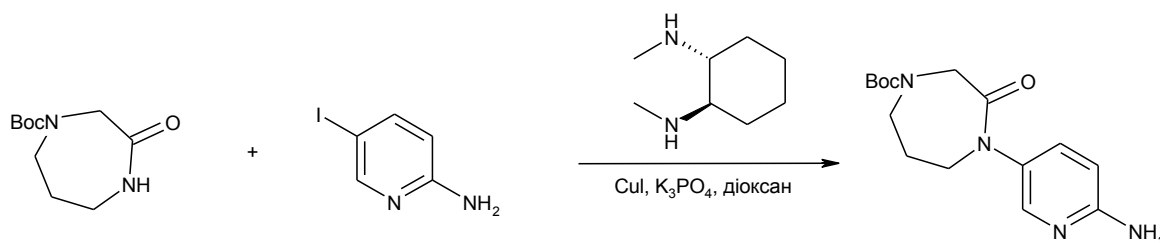
ID	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 140		235,2
Проміжна сполука 141		235,2

Проміжна сполука 62



До розчину 4-аміно-1Н-піридин-2-ону (4,0 г, 36,3 ммоль) та трет-бутил-4-метилсульфонілоксипіридин-1-карбоксилату (10,1 г, 36,3 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали NaH (835 мг, 34,8 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 45 °С протягом 6 годин. Реакцію гасили водою (200 мл) та потім екстрагували ЕА (3×100 мл). Органічний розчин промивали сольовим розчином (100 мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом у дихлорметані 0-15 % за 20 хвилин, з одержанням цільового продукту (0,4 г, 5 % вихід) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 294,2 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 63

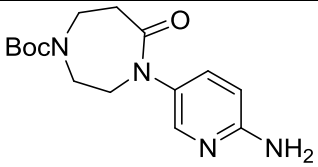
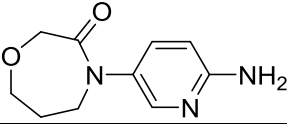
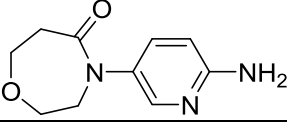
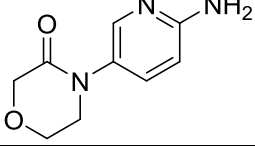
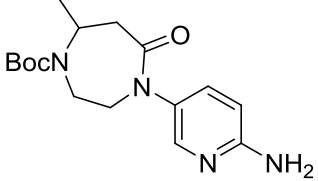
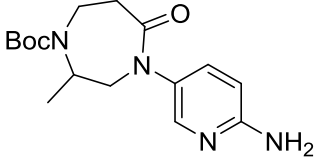
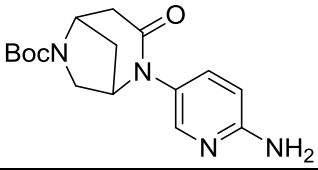
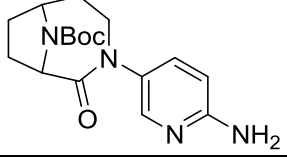
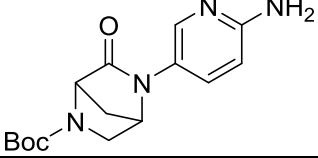


Стадія 1

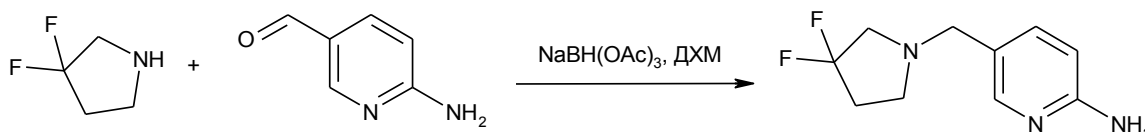
До розчину трет-бутил-3-оксо-1,4-діазепан-1-карбоксилату (500 мг, 2,3 ммоль) і 5-йодопіридин-2-аміну (564 мг, 2,5 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (132 мг, 933 мкмоль), трикалійфосфат (1,5 г, 7,0 ммоль) і CuI (28,9 мг, 152 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням осаду, який очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 80 г), елюючи MeOH у ДХМ 0-5 %, з одержанням цільового продукту (280 мг, вихід 39 %) у вигляді твердої коричневої речовини. РХ-МС: m/z 306,2 [M+H]⁺.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺
----	-----------	-------------------------------

Проміжна сполука 64		307,2
Проміжна сполука 65		208,1
Проміжна сполука 66		208,1
Проміжна сполука 67		194,1
Проміжна сполука 142		321,2
Проміжна сполука 143		321
Проміжна сполука 144		319,4
Проміжна сполука 145		333,2
Проміжна сполука 146		305,1

Проміжна сполука 68



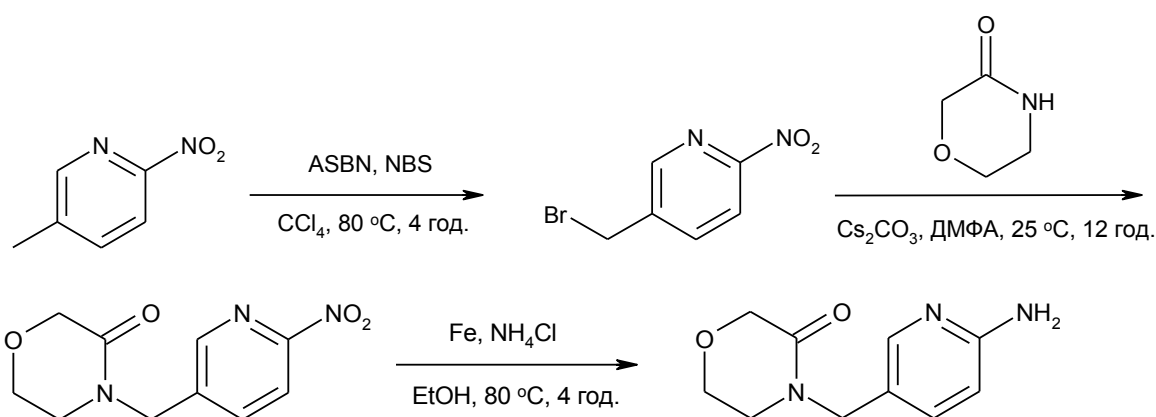
Суміш 3,3-дифторпіролідину (128,0 мг, 1,2 ммоль), 3-амінопіридин-2-альдегіду (128 мг, 1,2 ммоль) і $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (633 мг, 3,0 ммоль) у ДХМ (8 мл) перемішували в атмосфері N_2 при 25 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), та потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (24 г, MeOH у ДХМ 0-20 % за 20 хвилин) з

одержанням цільового продукту (156 мг, вихід 73 %) у вигляді безбарвної олії. PX-МС: (ІЕР) m/z 214,2 $[M+H]^+$.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	PX-МС: m/z $[M+H]^+$
Проміжна сполука 69		217,1
Проміжна сполука 70		203,1
Проміжна сполука 71		194,1
Проміжна сполука 72		196,1

Проміжна сполука 73



Стадія 1

До перемішаного розчину 5-метил-2-нітро-піридину (5,0 г, 36,2 ммоль) додавали 1-бромпіролідин-2,5-діон (6,7 г, 38,0 ммоль) й азо-діізобутиронітрил (0,6 г, 3,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С в атмосфері N_2 протягом 4 год. Отриману суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували й очищали з одержанням цільового продукту (4,8 г, вихід 61 %) у вигляді твердої світло-жовтої речовини. PX-МС: m/z 216,9 $[M+H]^+$.

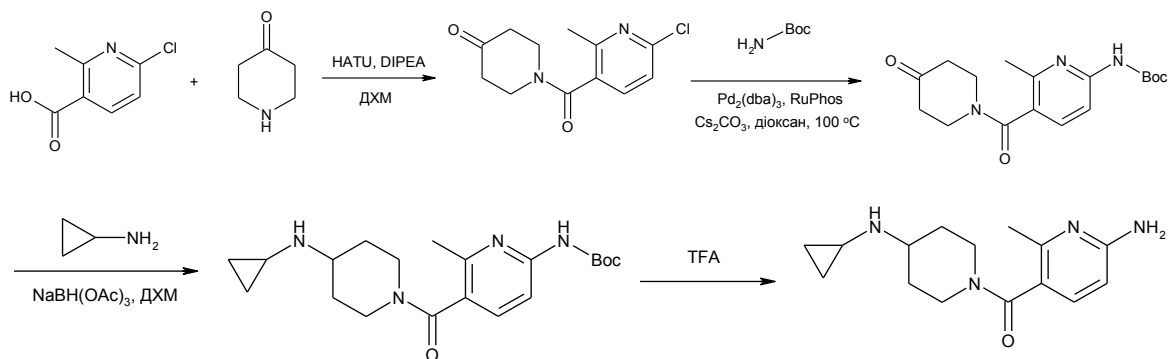
Стадія 2

Перемішувану суміш морфолін-3-ону (1,4 г, 13,8 ммоль) та карбонату цезію (2,2 г, 6,9 ммоль) у ДМФА (15 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 годин. До зазначеної вище суміші додавали 5-(бромметил)-2-нітропіридин (1,0 г, 4,6 ммоль) при 25 °С. Отриману суміш перемішували при 25 °С протягом 4 годин в атмосфері N_2 . Суміш виливали у воду (100 мл) й екстрагували дихлорметаном (5×200 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, з отриманням осаду, який очищали з одержанням цільового продукту (100 мг, 7 % вихід) у вигляді твердої білої речовини. PX-МС: m/z 238 $[M+H]^+$.

Стадія 3

До перемішаного розчину 4-[(6-нітро-3-піридил)метил]морфолін-3-ону (40,0 мг, 168 мкмоль) в етанолі (2 мл) додавали NH_4Cl (100 мг, 2,0 ммоль) і порошок заліза (37,6 мг, 674 мкмоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 80 °С в атмосфері N_2 протягом 12 годин. Суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту (23,0 мг, вихід 65 %) у вигляді твердої світло-жовтої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. PX-МС: m/z 208 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 74



Стадія 1

Суміш 6-хлор-2-метил-піридин-3-карбонової кислоти (2,0 г, 11,6 ммоль), піперидин-4-ону (1,4 г, 13,9 ммоль), N-етил-N-ізопропіл-пропан-2-аміну (3,8 г, 29,1 ммоль) та HATU (5,3 г, 14,0 ммоль) у ДХМ (25 мл) перемішували в атмосфері N₂ при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (100 мл), та потім екстрагували ДХМ (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄ і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г, EtOAc у ПЕ 0-100 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (3,5 г, вихід 95 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС: m/z 253,1 [M+H]⁺.

Стадія 2

Суміш 1-(6-хлор-2-метил-піридин-3-карбоніл)піперидин-4-ону (760 мг, 3,0 ммоль) трет-бутилкарбамату (421 мг, 3,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг, 149 мкмоль), RuPhos (137 мг, 294 мкмоль) і Cs₂CO₃ (1,5 г, 4,6 ммоль) у діоксані (10 мл) перемішували в атмосфері N₂ при 100 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄ і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (12 г, EtOAc у ПЕ 0-100 % за 10 хвилин) з одержанням цільового продукту (430 мг, вихід 36 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 334,1 [M+H]⁺.

Стадія 3

Суміш трет-бутил-N-[6-метил-5-(4-оксопіперидин-1-карбоніл)-2-піридил]карбамату (1,9 г, 5,9 ммоль), циклопропанаміну (681 мг, 11,9 ммоль) та NaBH(OAc)₃ (3,8 г, 17,9 ммоль) у ДХМ (100 мл) перемішували при 25 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (200 мл), а потім екстрагували ДХМ (3×150 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄ і потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г, EtOAc у ПЕ 0-100 % за 25 хвилин) до цільового продукту (1,3 г, вихід 30 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 375,1 [M+H]⁺.

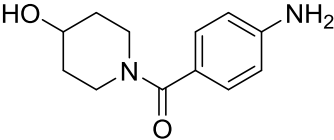
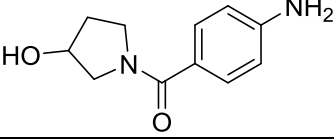
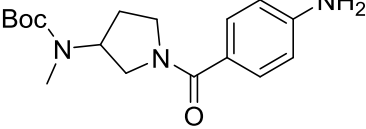
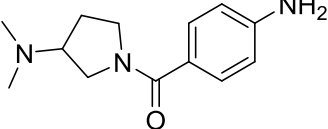
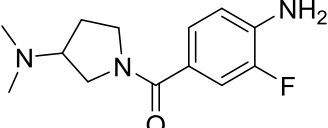
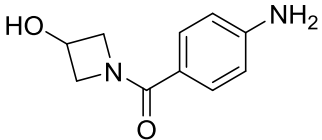
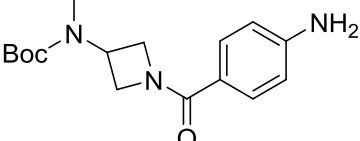
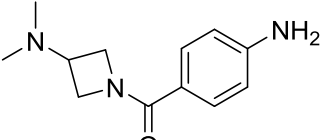
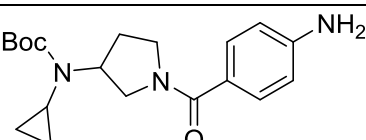
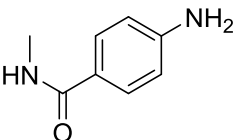
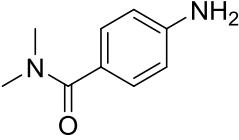
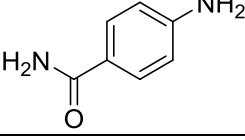
Стадія 4

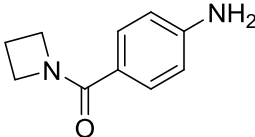
Суміш трет-бутил-N-[5-[4-(циклопропіламіно)піперидин-1-карбоніл]-6-метил-2-піридил]карбамату (1,3 г, 3,4 ммоль) у TFA (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали безводний K₂CO₃ і потім фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням цільового продукту (750 мг, вихід 80 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 275,1 [M+H]⁺.

Додаткову проміжну сполуку згідно з даним винаходом було отримано з використанням відповідної похідної.

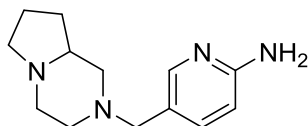
Вибрана сполука та відповідні їй дані характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	Структура	РХ-МС: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 75		335,2
Проміжна сполука 147		248,1

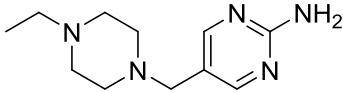
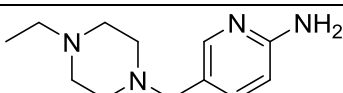
ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 148		221,3
Проміжна сполука 149		207,1
Проміжна сполука 150		320,2
Проміжна сполука 151		234,2
Проміжна сполука 152		252,1
Проміжна сполука 153		193,0
Проміжна сполука 154		306,2
Проміжна сполука 155		220,1
Проміжна сполука 156		346,2
Проміжна сполука 157		151,0
Проміжна сполука 158		165,0
Проміжна сполука 159		137,0

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 160		177,0

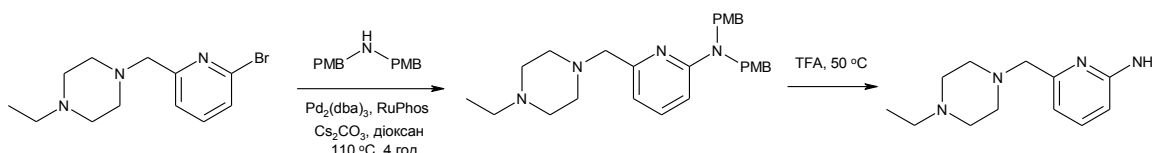
Проміжна сполука 76



До суспензії 1,2,3,4,6,7,8,8а-октагідропіроло[1,2-а]піразину (2,0 г, 15,8 ммоль) оксалату у ДХМ/MeCN (5/1) додавали безводний Na₂CO₃ (4,6 г, 43,3 ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад і 6-амінопіридин-3-карбальдегід (1,3 г, 10,6 ммоль) розчиняли у ДХМ (20 мл). Потім до реакційної суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію (6,0 г, 28,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш гасили 10 мл MeOH. Потім суміш розбавляли EtOAc (200 мл). Потім суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 40 г, MeOH (5 % NH₄OH) у ДХМ 0-20 %) з одержанням цільового продукту (720 мг, вихід 19 %). PX-MC: m/z 233,1 [M+H]⁺.

ID	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺
Проміжна сполука 77		222,2
Проміжна сполука 78		221,2

Проміжна сполука 79



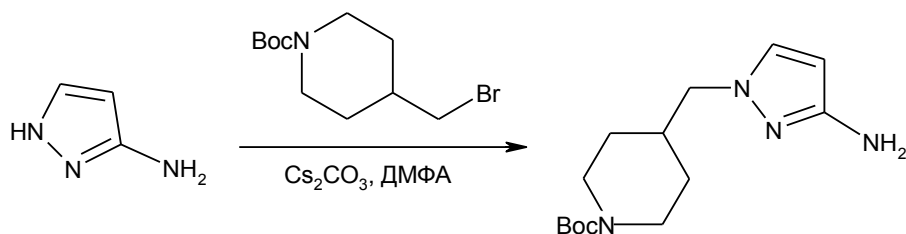
Стадія 1

Суміш 1-((6-бромпіридин-2-іл)метил)-4-етилпіперазину (300 мг, 1,1 ммоль), біс(4-метоксибензил)аміну (327 мг, 1,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (302 мг, 0,3 ммоль), RuPhos (306 мг, 0,7 ммоль) і Cs₂CO₃ (718 мг, 2,2 ммоль) у діоксані (10 мл) перемішували в атмосфері N₂ протягом 4 годин при 110 °С. До цієї суміші додавали EtOAc (80 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням осаду. Осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 4 г, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (409 мг, вихід 84 %) у вигляді твердої світло-жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 461,3 [M+H]⁺.

Стадія 2

Суміш 6-[(4-етилпіперазин-1-іл)метил]-N,N-біс[(4-метоксифеніл)метил]піридин-2-аміну (130 мг, 282 мкмоль) у 2,2,2-трифтороцтовій кислоті (2 мл) перемішували при 50 °С протягом 5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи метиловий спирт дихлорметаном 0-10 %, з одержанням цільового продукту (50,0 мг, вихід 80 %) у вигляді чистої твердої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 221 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 80

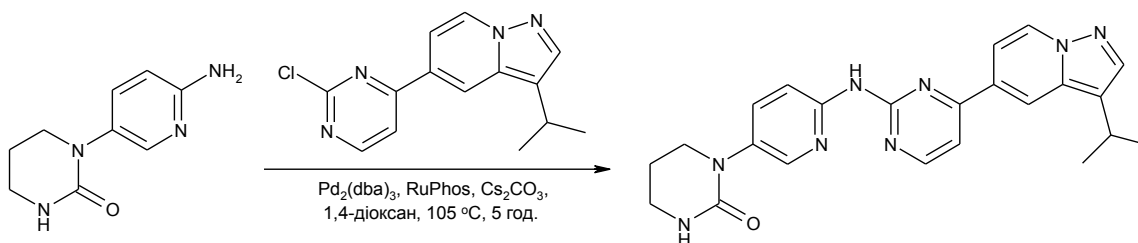


До розчину 1H-піразол-3-аміну (1,0 г, 12,0 ммоль) та трет-бутил-4-(бромметил) піперидин-1-карбоксилату (3,3 г, 12,0 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали карбонат цезію (11,7 г, 36,1 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 3 годин. Органічну фазу фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом у дихлорметані 0-15 % за 20 хвилин, з одержанням цільового продукту (1,2 г, вихід 35 %) у вигляді твердої коричневої речовини. РХ-МС: m/z 281,2 $[M+H]^+$.

Додаткові проміжні сполуки згідно з даним винаходом були отримані з використанням відповідних похідних. Вибрані сполуки та їх відповідні характеристики представлені в таблиці нижче.

ID	структура	РХ-МС: m/z $[M+H]^+$
Проміжна сполука 81		308,2
Проміжна сполука 82		308,2
Проміжна сполука 83		281,2

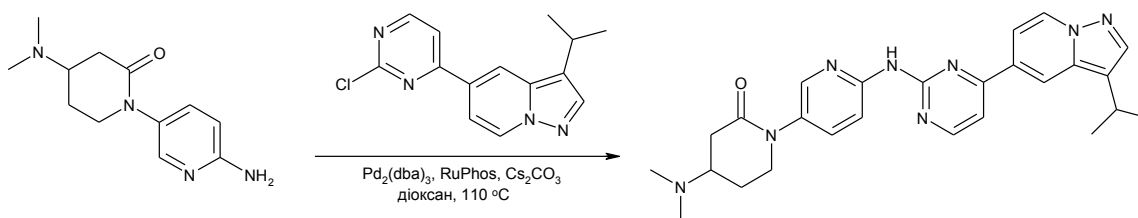
Приклад синтезу 1



До перемішуваного розчину 1-(6-аміно-3-піридил)гексагідропіримідин-2-ону (38,1 мг, 198 мкмоль) та 5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридину (45,0 мг, 165 мкмоль) у безводному 1,4-діоксані (2 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (15,1 мг, 16,5 мкмоль), RuPhos (7,7 мг, 16,5 мкмоль) і карбонат цезію 161 мг, 494 мкмоль) при 25 °С в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при 105 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25 °С. Потім суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (8,7 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 429,2 $[M+H]^+$.

IC_{50} CDK4: А; IC_{50} CDK6: В; IC_{50} CDK2: С.

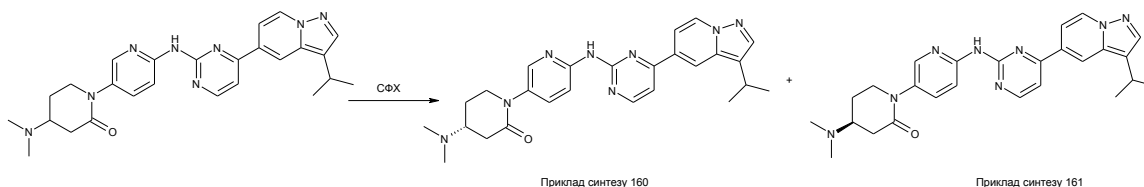
Приклад синтезу 16



До суміші 1-(6-аміно-3-піридил)-4-(диметиламіно)піперидин-2-ону (30 мг, 128 мкмоль) та 5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-ізопропіл-піразоло[1,5-а]піридину (38,4 мг, 140,8 мкмоль) у діоксані (5 мл), додавали карбонат цезію (125,1 мг, 384,1 мкмоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (11,7 мг, 12,8 мкмоль) та RuPhos (11,9 мг, 25,6 мкмоль). Отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 110 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш екстрагували EA (20 мл). Органічну фазу промивали водою (3×20 мл), сольовим розчином (3×20 мл) і сушили над Na₂SO₄. Суміш концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ДХМ/MeOH=10:1) з одержанням цільового продукту (23,8 мг, вихід 39 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 471,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: A; IC₅₀ CDK2: B.

Приклади синтезу 160 і 161



Приклад синтезу 160

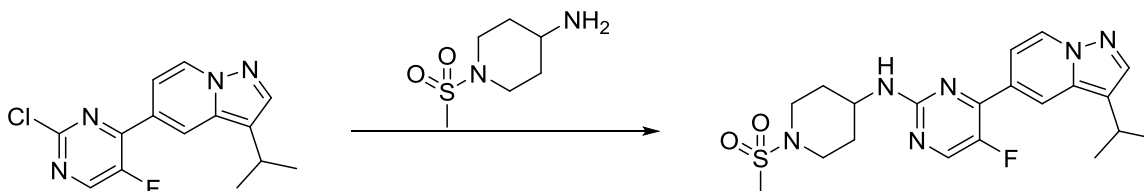
Приклад синтезу 161

N-[5-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-2-піридил]-4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-амін (210 мг, 459,9 мкмоль) хірально розділяли за допомогою СФХ з рухомою фазою (гексан/EtOH/DEA=60/40/0,1) (довжина хвилі: UV 214 нм, колонка: CHIRALCEL OD-H 5,0 см I.D. × 25 см L, швидкість потоку: 60 мл/хв), в результаті чого отримували синтетичний приклад 160 (44,2 мг, вихід 21 %) у вигляді твердої жовтої речовини (РХ-МС: m/z 471,2 [M+H]⁺, значення e.i. >99 %) і приклад синтезу 161 (41,0 мг, вихід 19 %) у вигляді твердої жовтої речовини (РХ-МС: m/z 471,2 [M+H]⁺, значення e.i. 97 %).

Приклади синтезу 160, IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: B.

Приклади синтезу 161, IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: A; IC₅₀ CDK2: A.

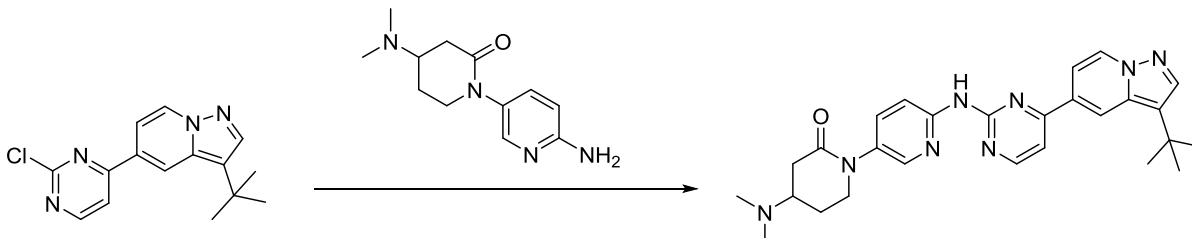
Приклади синтезу 10



До розчину 1-метилсульфонілпіперидин-4-аміну (20,2 мг, 113,5 мкмоль) і 5-(2-хлор-5-фтор-піримідин-4-іл)-3-ізопропіл-піразоло[1,5-а]піридину (30 мг, 103,2 мкмоль) у безводному діоксані (8 мл) додавали трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (9,45 мг, 10,3 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-діізопропоксифеніл)феніл]фосфан (9,6 мг, 20,6 мкмоль) і карбонат цезію (100,8 мг, 309,5 мкмоль) в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням цільового продукту (9 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої блідо-жовтої речовини. РХ-МС: m/z 433,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: B; IC₅₀ CDK6: C; IC₅₀ CDK2: B.

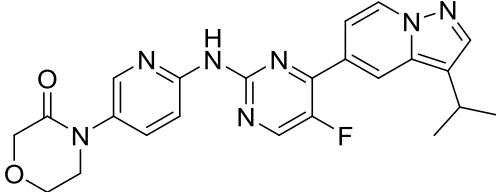
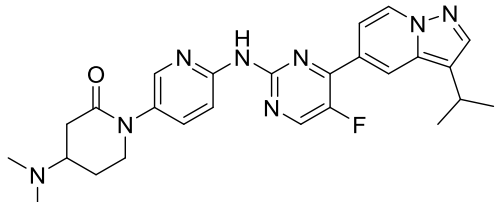
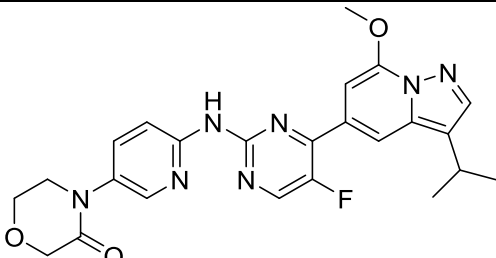
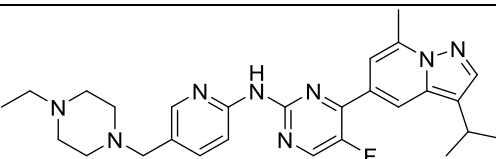
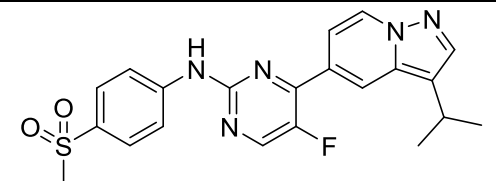
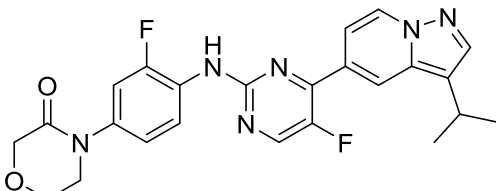
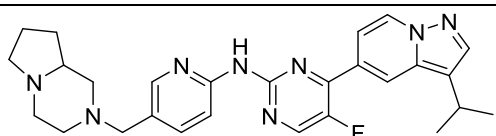
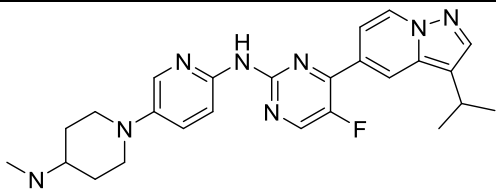
Приклади синтезу 175

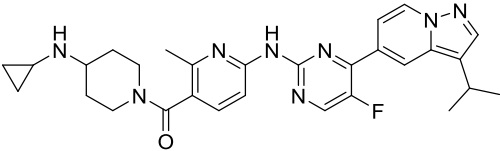
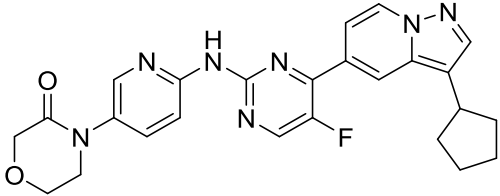
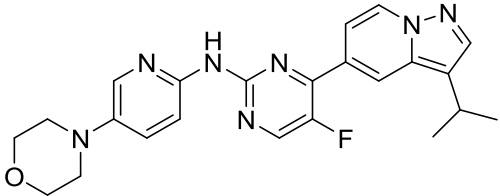
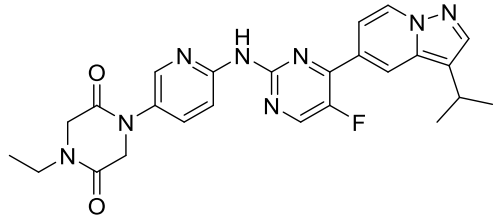
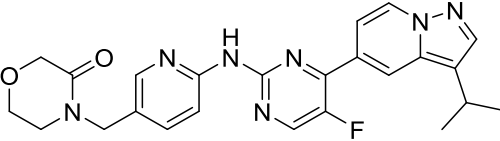
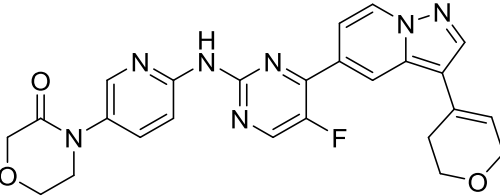
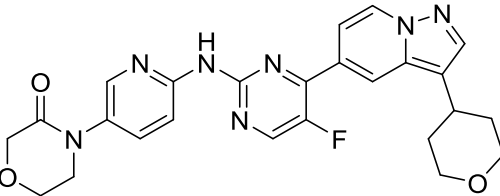
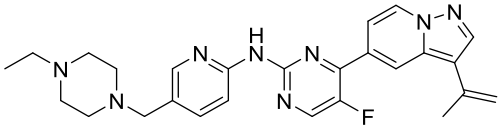
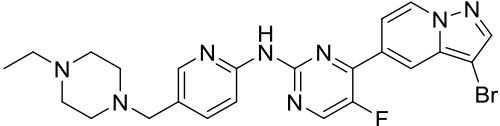


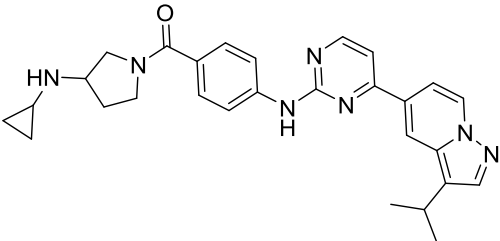
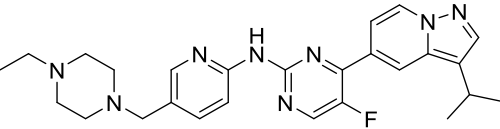
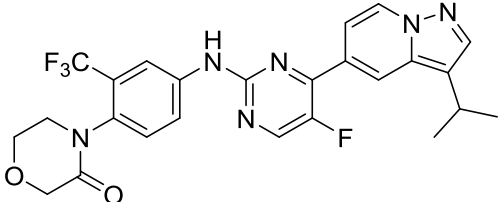
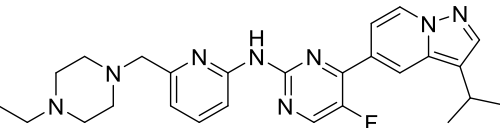
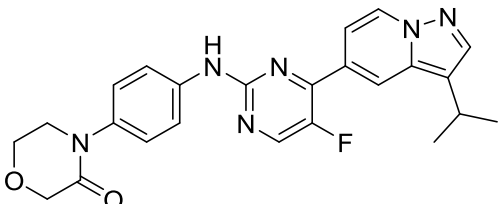
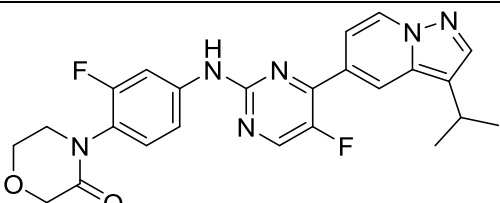
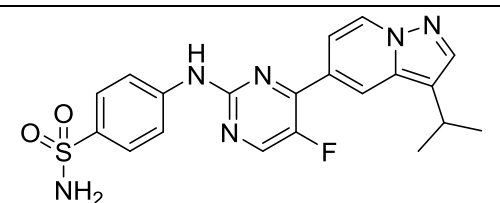
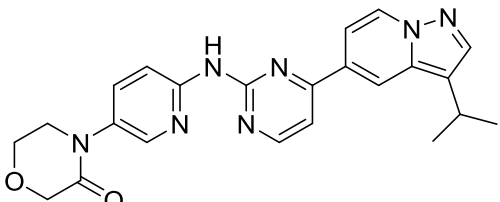
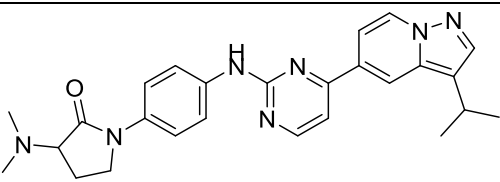
До розчину 3-трет-бутил-5-(2-хлорпіримідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піридину (40 мг, 139,4 мкмоль) і 1-(6-аміно-3-піридил)-4-(диметиламіно)піперидин-2-ону (32,6 мг, 139,4 мкмоль) у безводному діоксані (8 мл) додавали трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (12,7 мг, 13,95 мкмоль), RuPhos (13 мг, 27,9 мкмоль) і карбонат цезію (136,3 мг, 418,4 мкмоль) в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш

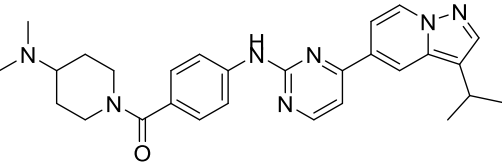
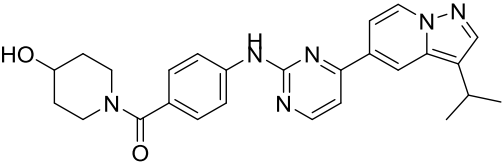
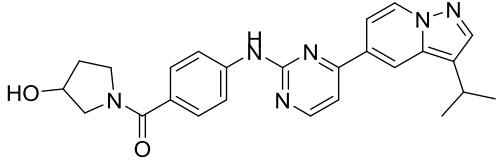
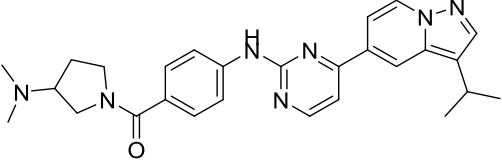
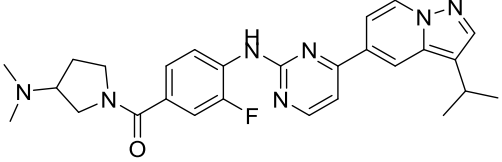
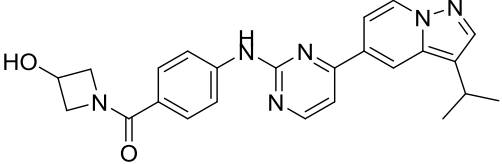
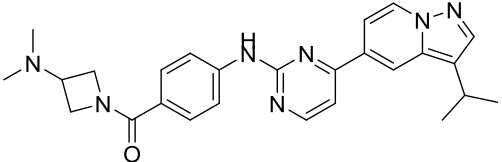
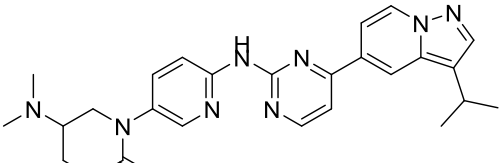
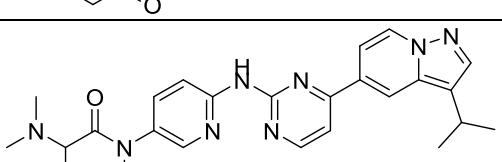
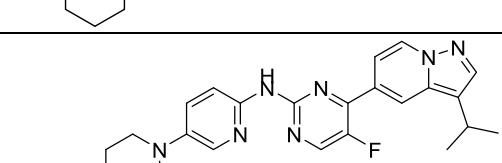
перемішували при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (40 г колонка з силікагелем, MeOH з ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (25 мг, вихід 37 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 485,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: A; IC₅₀ CDK2: A.

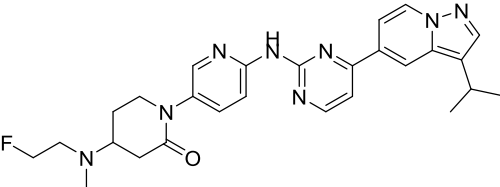
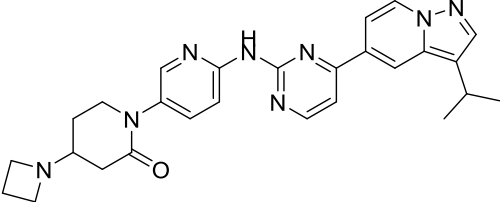
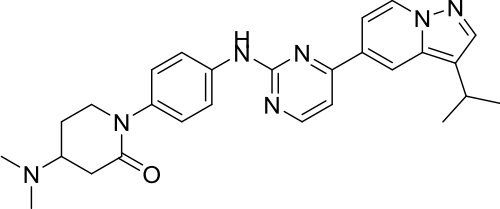
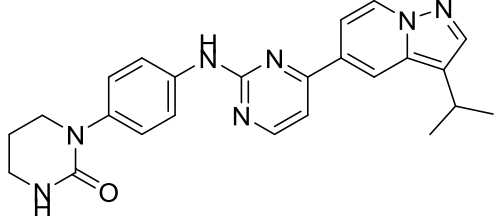
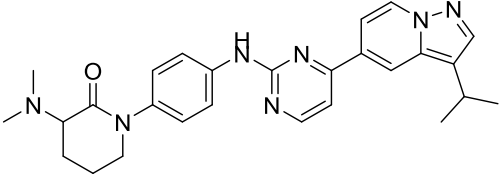
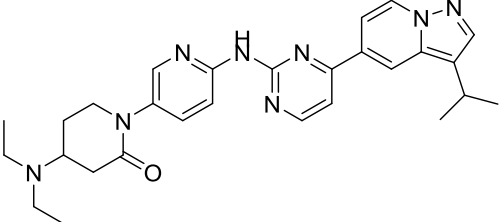
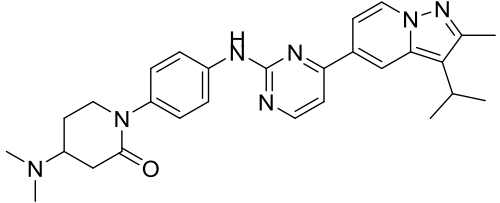
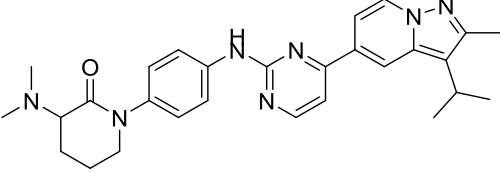
Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
2		448,3	A	B	A
3		489,3	A	B	B
4		448,2	B		C
5		489,3	B	C	
6		426,1	C		B
7		465,2	A	B	A
8		487,2	B	C	D
9		475,3	A	B	C

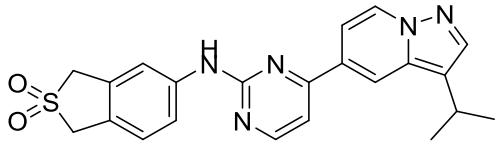
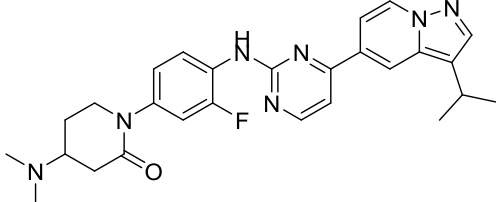
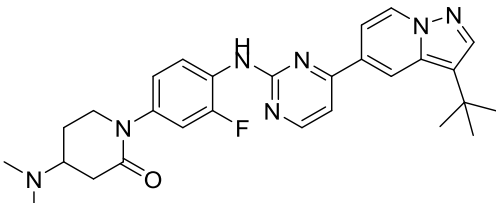
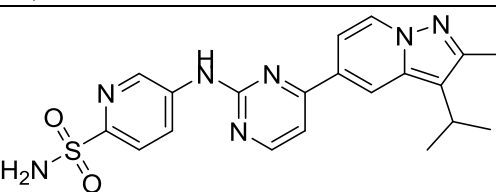
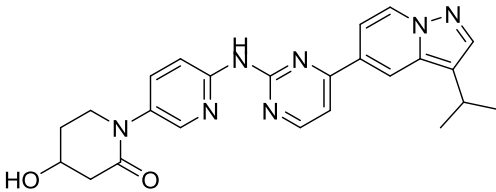
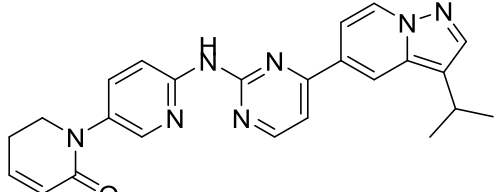
Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
11		529,3	B	B	C
12		474,1	B		C
13		434,2	B	B	
14		489,2	B		B
15		462,1	B	C	C
17		488,1	B	C	
18		490,2	B	C	
19		473,3	B	C	
20		511,2	C	D	

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
21		482,3	A		A
22		475,3	A	B	
23		515,2	B	B	
24		475,2	C	D	
25		447,2	A	B	A
26		465,7	A	B	A
27		427,1	B	C	A
28		430,2	A	B	A
144		456,2	A		A

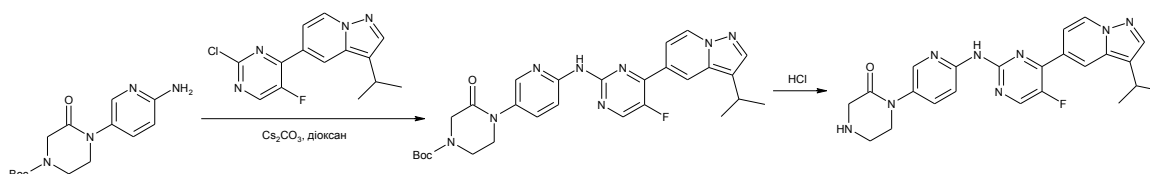
Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
148		484,2	A		A
149		457,2	B		A
150		443,2	A		A
151		470,3	A		A
152		488,3	B		B
153		429,2	A		A
154		456,2	A		A
156		471,3	B	C	B
157		471,3	A	B	C
158		537,2	A	B	B

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
159		551,2	A	B	B
162		501,2	A	B	B
163		415,1	A	B	B
164		447,2	A	B	A
165		409,1	B	C	A
166		387,1	A	B	A
167		401,2	A	B	A
168		373,2	A	B	A
169		413,2	A	B	A

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
170		503,6	A		B
171		483,5	A	B	A
172		470,3	A	A	A
173		428,2	A	A	B
174		470,3	A		C
176		499,3	A	B	B
177		484,2	A	A	A
178		484,2	A		C

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
179		420,1	A	A	A
180		488,4	A		A
181		502,2	A		A
182		424,5	B		A
183		444,5	B	B	B
184		426,2	A	B	B

Приклад синтезу 29



Стадія 1

До розчину 5-(2-хлор-5-фтор-піримідин-4-іл)-3-ізопропіл-піразоло[1,5-а]піридину (150 мг, 515 мкмоль) і трет-бутил 4-(6-аміно-3-піридил)-3-оксо-піперазин-1-карбоксилату (196 мг, 670 мкмоль) у діоксані (20 мл) додавали трис(дифеніл)ацетон дипаладій(0) (47,2 мг, 51,6 мкмоль), RuPho (24,0 мг) і карбонат цезію (336 мг, 1,0 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи MeOH у ДХМ 0-15 % за 20 хвилин, з одержанням цільового продукту (240 мг, вихід 85 %) у вигляді твердої світло-жовтої речовини. PX-MC: m/z 547,2 [M+H]⁺.

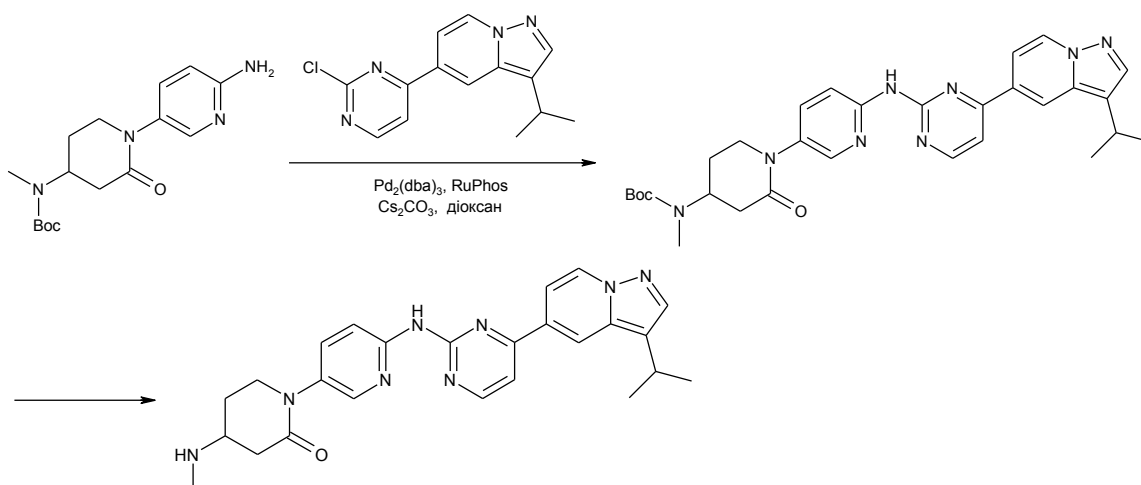
Стадія 2

До розчину трет-бутил-4-[6-[[5-фтор-4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл]аміно]-

3-піридил]-3-оксо-піперазин-1-карбоксилату (240 мг, 439 мкмоль) у ДХМ (2 мл) додавали HCl (2 мл, 2 н. в ЕА) при 25 °С. Потім суміш перемішували протягом 2 години. Суміш фільтрували, й осад промивали Et₂O (10 мл) з одержанням цільового продукту (190 мг, вихід 96 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 447,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: В; IC₅₀ CDK2: В.

Приклад синтезу 204



Стадія 1

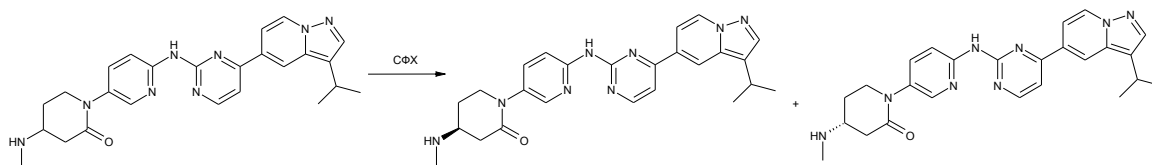
До розчину трет-бутил-N-[1-(6-аміно-3-піридил)-2-оксо-4-піперидил]-N-метилкарбамату (399,4 мг, 1,2 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали 5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-ізопропіл-піразоло[1,5-а]піридин (340 мг, 1,2 ммоль), трис(дифенілфосфін)дипалладій(0) (114,1 мг, 124,6 мкмоль), RuPhos (116,3 мг, 249,3 мкмоль) і карбонат цезію (812,3 мг, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 16 годин у герметичній пробірці місткістю 15 мл. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очищали за допомогою флеш-хроматографії (12 г силікагелю, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (544 мг, вихід 78 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС: m/z 557,3 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину трет-бутил-N-[1-[6-[[4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-2-оксо-4-піперидил]-N-метилкарбамат (544 мг, 977,2 мкмоль) у ДХМ (10 мл) додавали розчин хлористого водню (2,0 М в етилацетаті) (5 мл) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Суміш фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням цільового продукту (430 мг, вихід 96 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 457,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: А; IC₅₀ CDK2: А.

Приклади синтезу 205 і 206



Приклад синтезу 205

Приклад синтезу 206

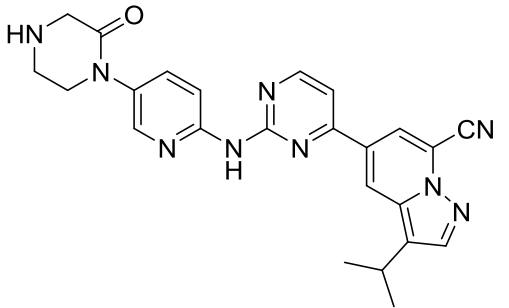
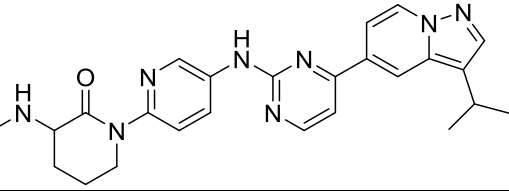
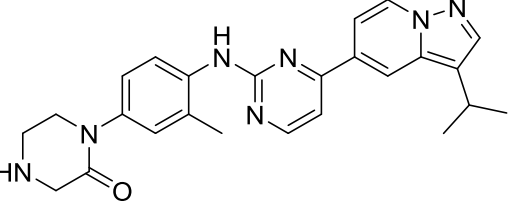
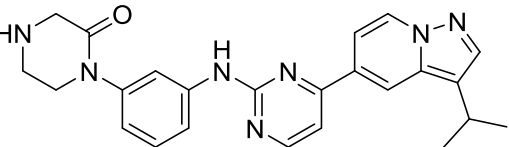
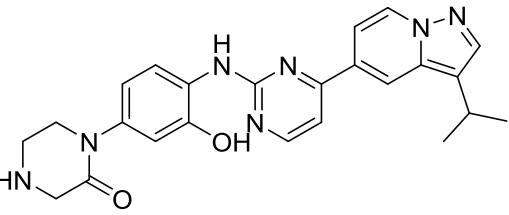
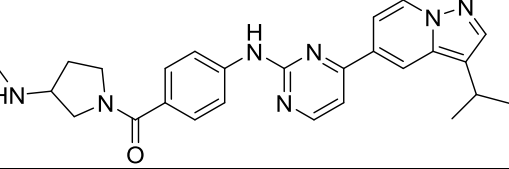
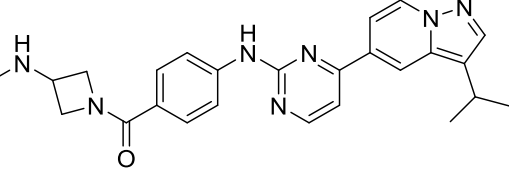
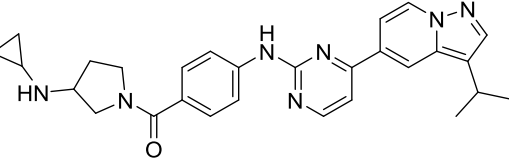
1-[6-[[4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-4-(метиламіно)піперидин-2-он (380 мг, 832 мкмоль) хірально розділяли за допомогою ІД колонки з рухомою фазою (MeOH/ACN/DEA=50/50/0,1) (довжина хвилі: UV 214 нм, колонка: CHIRALPAK ID-H 25 см L 5,0 см I.D., 10 мкм, швидкість потоку: 60 г/хв), в результаті чого одержували приклад синтезу 205 (132 мг, вихід 34 %) у вигляді твердої речовини білого кольору (РХ-МС: m/z 457,3 [M+H]⁺. значення е.і.: >98 %) і приклад синтезу 206 (120 мг, вихід 31 %) у вигляді твердої речовини білого кольору (РХ-МС: m/z 457,3 [M+H]⁺. значення е.і.: >98 %).

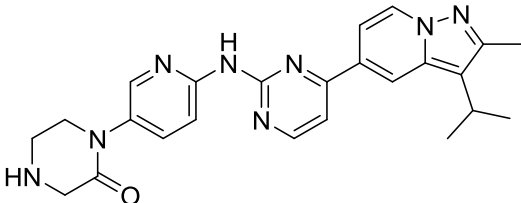
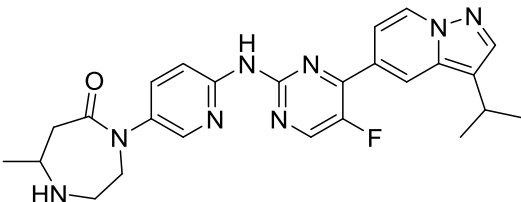
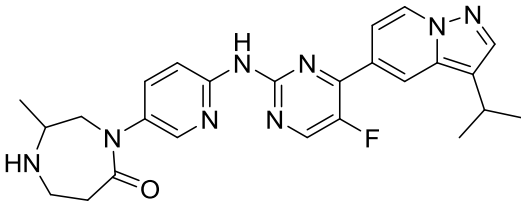
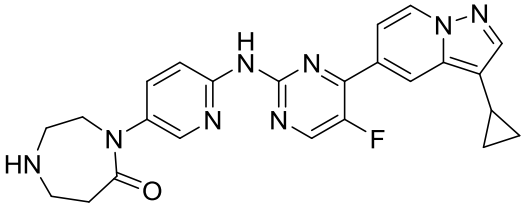
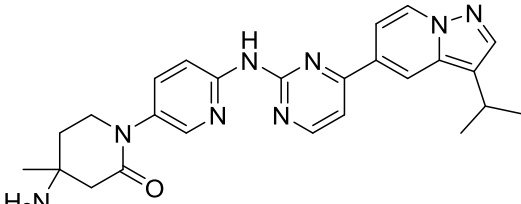
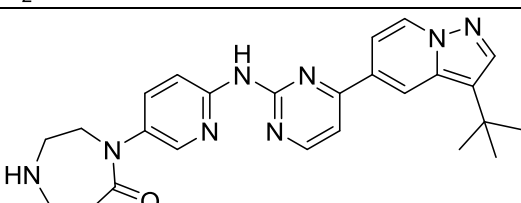
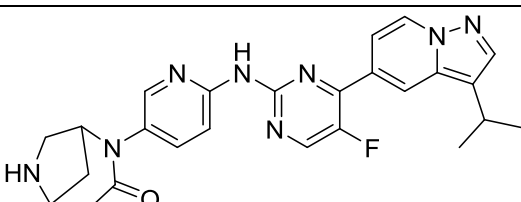
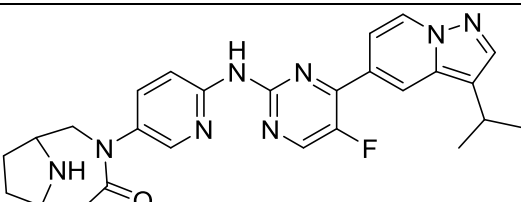
Приклад синтезу 205, IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: А; IC₅₀ CDK2: А.

Приклад синтезу 206, IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK2: А.

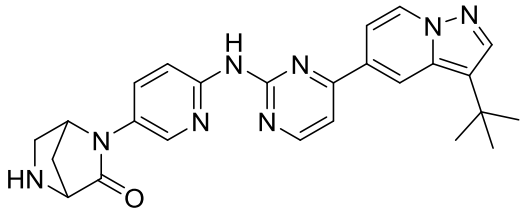
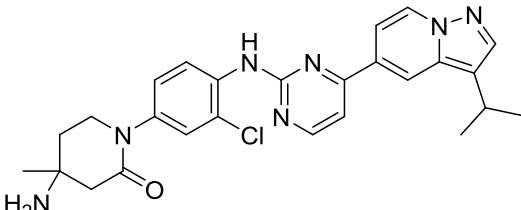
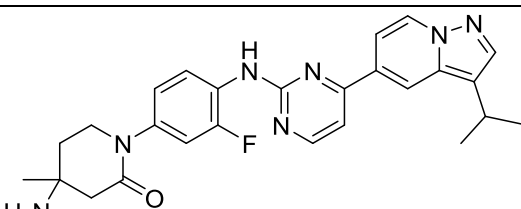
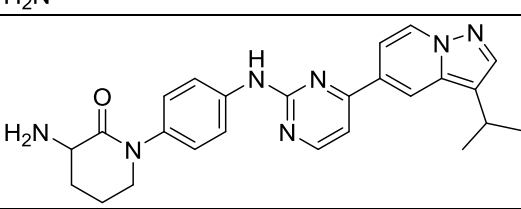
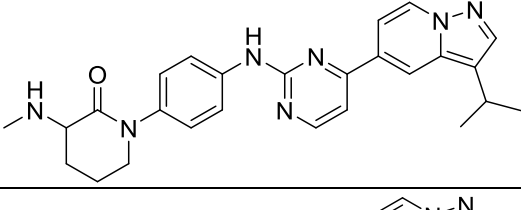
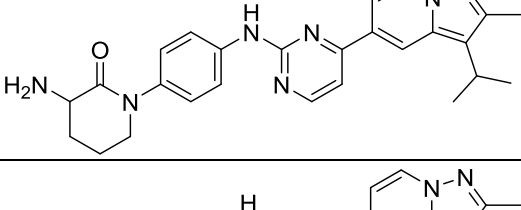
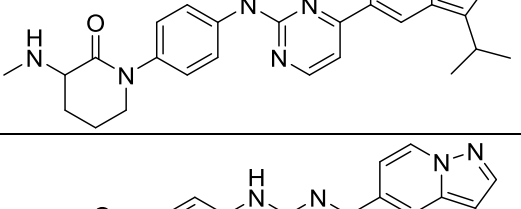
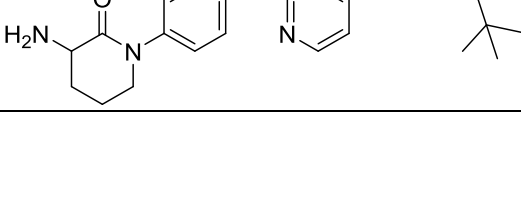
Приклад синтезу	Структура	РХ-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
-----------------	-----------	----------------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

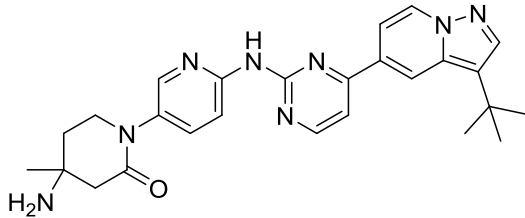
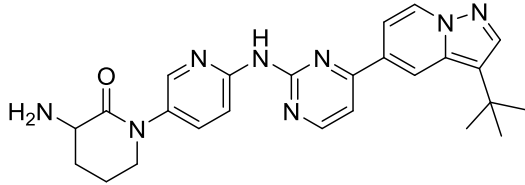
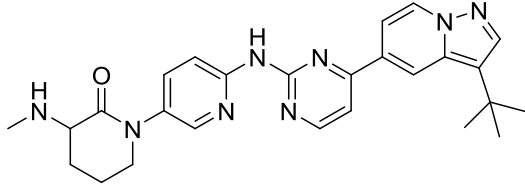
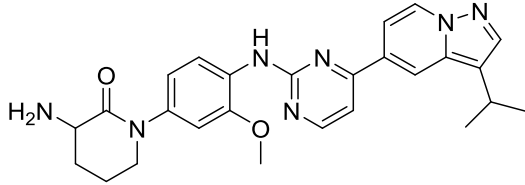
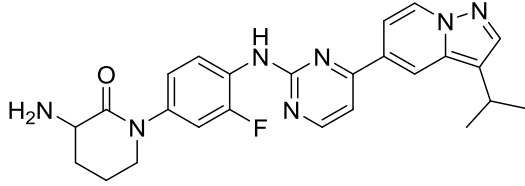
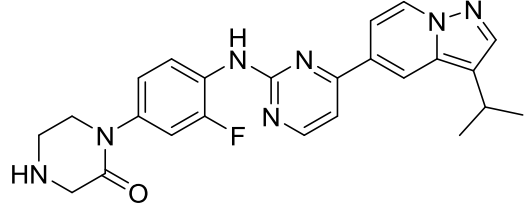
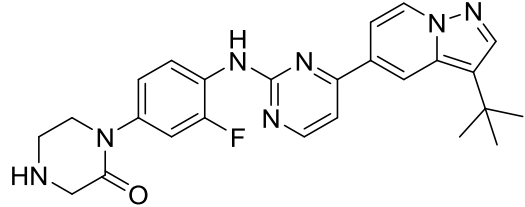
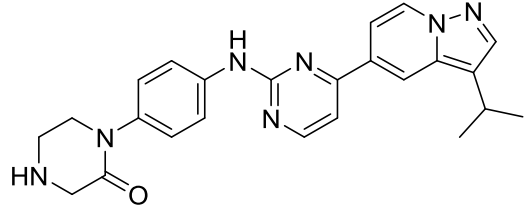
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
30		443,7	A	B	B
31		443,2	A	B	B
32		417,2	B		D
33		461,2	A	B	B
34		461,2	A	B	B
35		451,3 [M+Na] ⁺	A	B	A
36		417,2	B		B
37		429,2	A	B	A

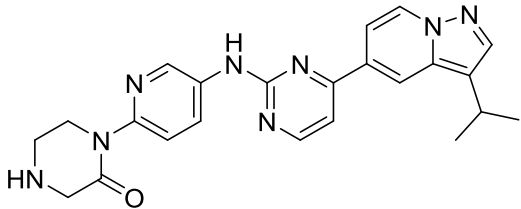
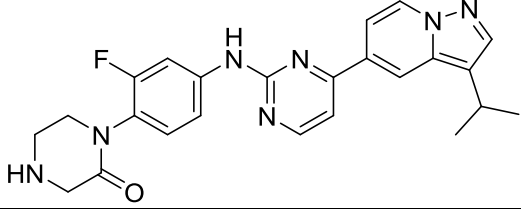
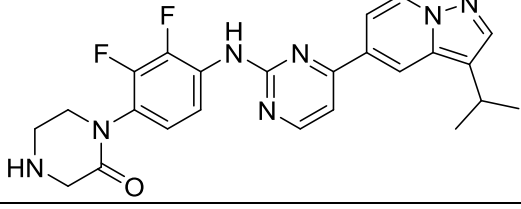
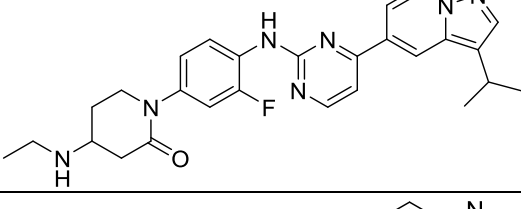
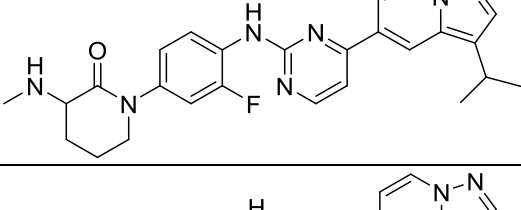
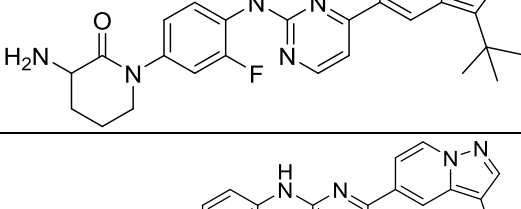
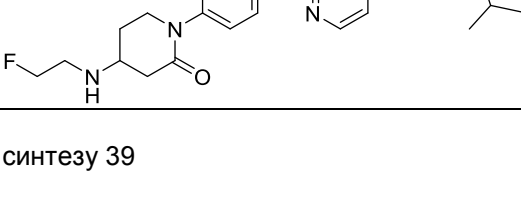
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
38		454,2	B		D
185		457,5	A		B
186		442,2	B		A
187		428,2	B		B
188		444,2	B		B
189		456,6	A	A	A
190		442,2	A		B
191		482,3	A	B	A

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
192		443,1	A	B	B
193		475,1	A	B	B
194		475,1	A	B	B
195		459,2	A	B	C
196		457,1	A	B	A
197		457,1	A	B	B
198		473,2	A	B	B
199		487,2	A	A	B

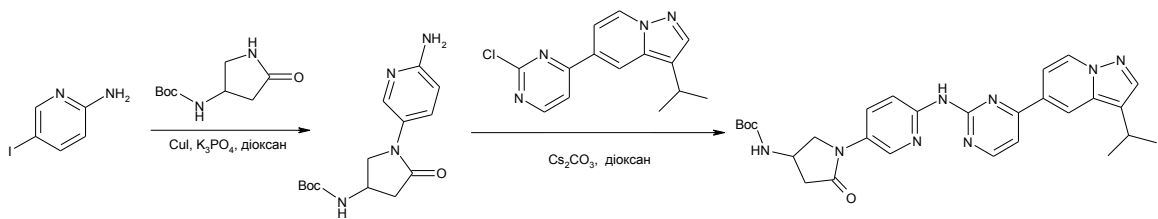
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
200		512,3	A	B	B
201		489,2	A		A
202		456,2	A	A	A
203		443,2	A	B	A
207		443,2	A	A	B
208		457,5	A		C
209		471,3	A		A
210		441,2	A		B

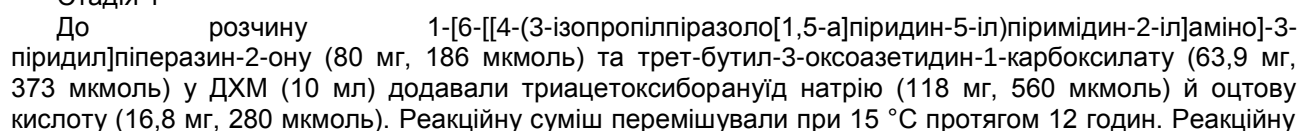
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
211		455,2	A		A
212		490,2	A		A
213		474,1	A	B	A
214		442,2	A	A	A
215		456,3	A	A	A
216		456,3	A		B
217		470,3	A	A	B
218		456,2	A	A	A

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
219		471,3	A		A
220		457,2	A		B
221		471,3	A		D
222		472,2	B		B
223		460,5	A		B
224		446,2	A	B	A
225		460,2	A	B	A
226		428,5	A	A	A

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
227		429,5	A		A
228		446,2	A		A
229		464,1	A		A
230		488,3	A		A
231		474,6	A		B
232		474,6	A		A
233		488,3	A		A

Приклад синтезу 39



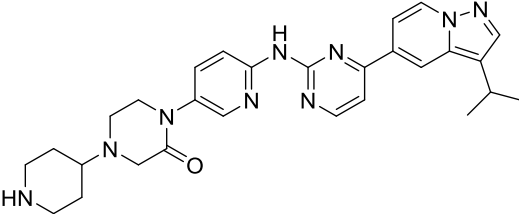
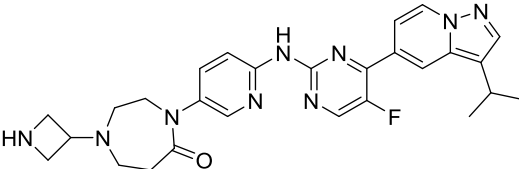


суміш промивали H₂O (5 мл) і сольовим розчином (5 мл). Органічний шар концентрували, й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 12 г, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (72,0 мг, вихід 66 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 584,3 [M+H]⁺.

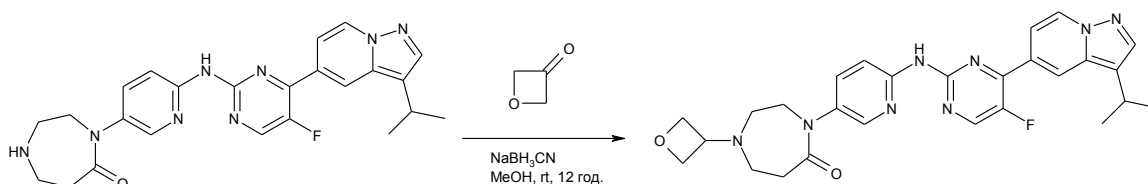
Стадія 2

Розчин трет-бутил-3-[4-[6-[[4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-3-оксо-піперазин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (70,0 мг, 119 мкмоль) у HCl/1,4-діоксані (1 N, 10 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонки з силікагелем 20 г, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (12,5 мг, вихід 21 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 484,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: В; IC₅₀ CDK2: В.

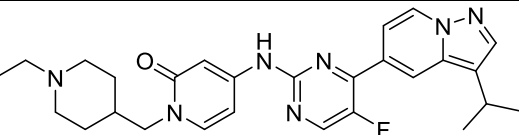
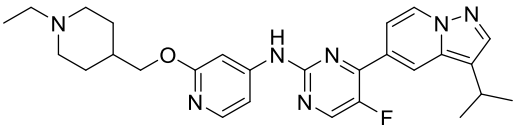
Приклад синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
41		512,3	A	B	B
42		516,3	A	B	B

Приклад синтезу 43



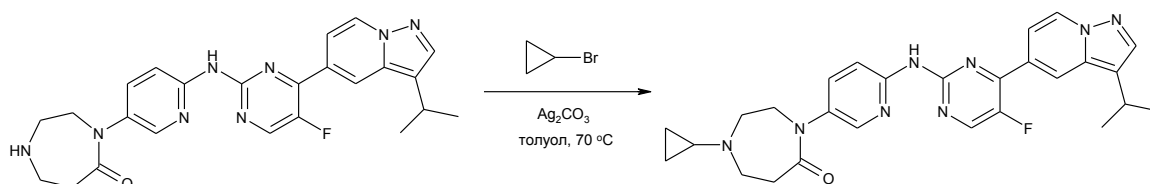
Розчин 4-[6-[[5-фтор-4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-1,4-діазепан-5-ону (40,0 мг, 86,8 мкмоль), оксетан-3-ону (9,0 мг, 124 мкмоль) і NaBH₃CN (20,0 мг, 300 мкмоль) у метанолі (8 мл) перемішували при 25 °С протягом 16 годин. Потім суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (12,3 мг, вихід 27 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 517,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: В; IC₅₀ CDK2: В.

Приклад синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
44		490,3	A	B	C
45		490,3	A	B	A

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
46		475,2	A	B	B
47		489,2	A	B	B
48		475,2	A	B	B
234		485,2	A	B	B
235		457,3	A	B	B

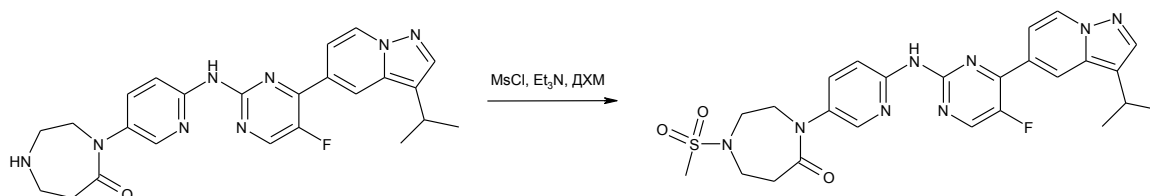
Приклад синтезу 49



Розчин 4-[6-[[5-фтор-4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-1,4-діазепан-5-ону (20 мг, 43,4 мкмоль), бромциклопропану (4,7 мг, 39,0 мкмоль) та карбонату срібла (7,2 мг, 43,4 мкмоль) у метилбензолі (5 мл) перемішували при 70 °С протягом 5 годин. Потім суміш розбавляли водою (15 мл), екстрагували у ДХМ (2×20 мл). Об'єднану органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (2 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 501,2 [M+H]⁺.

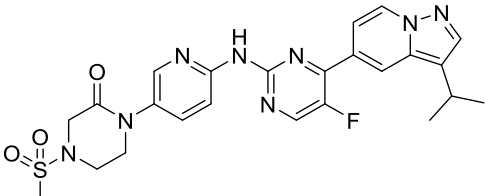
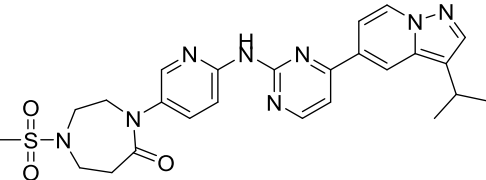
IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK2: C.

Приклад синтезу 50

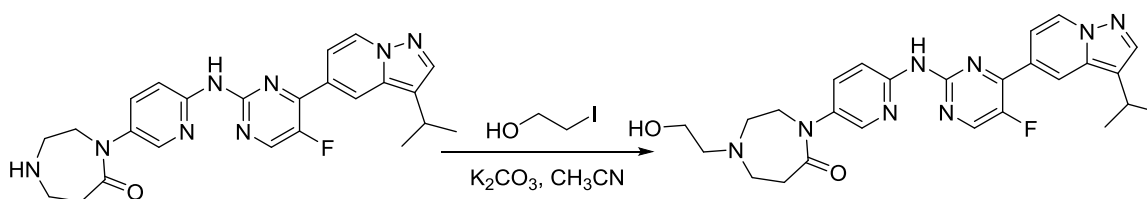


До перемішаного розчину 1-[6-[[5-фтор-4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл) піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-1,4-діазепан-2-ону (22,0 мг, 47,7 мкмоль) та TEA (10 мг, 100 мкмоль) у розчині ДХМ (5 мл) додавали метилсульфонілхлорид (7,3 мг, 64,2 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили водою (3 мл) та потім екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (5.0 мг, вихід 17 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 539,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: B.

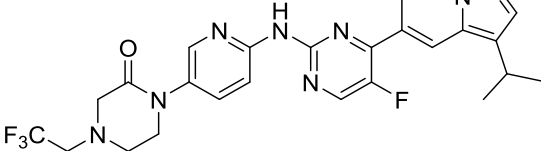
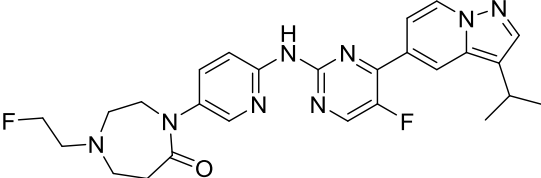
Приклад синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
51		525,2	A	B	B
236		521,2	A	A	B

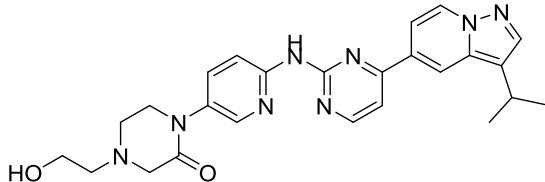
Приклад синтезу 52



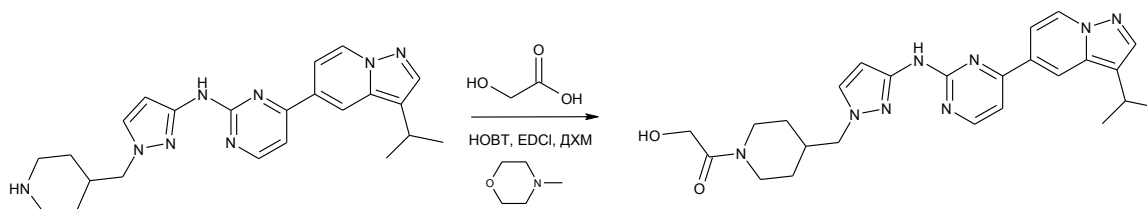
До розчину 5-[6-[[5-фтор-4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)піримідин-2-іл] аміно]-3-піридил]азепан-4-ону (30,0 мг, 65,2 мкмоль) та карбонату дикалію (27,0 мг, 195 мкмоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 2-йодетанол (13,4 мг, 78,3 мкмоль) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 16 годин. Суміш гасили водою (20 мл) та потім екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (5.0 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 505,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: B.

Приклад синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
53		529,1	A	B	B
54		507,2	A		B

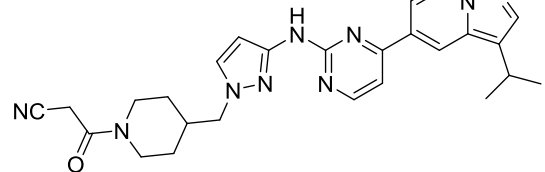
Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
237		473,2	A	B	B

Приклад синтезу 55

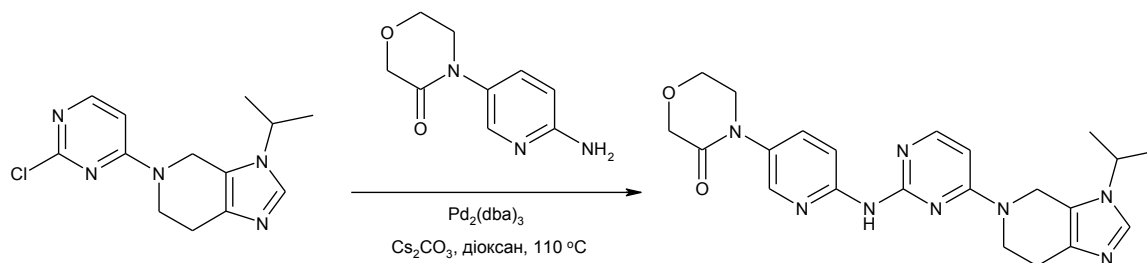


Розчин 4-(3-ізопропілпіразоло[1,5-а]піридин-5-іл)-N-[1-(4-піперидилметил)піразол-3-іл]піримідин-2-аміну (20,0 мг, 48,0 мкмоль), 2-гідроксіоцтової кислоти (5,4 мг, 72,0 мкмоль), 4-метилморфоліну (4,8 мг, 48,0 мкмоль), EDCI (13,8 мг, 71,9 мкмоль) і HOBT (9,7 мг, 72,0 мкмоль) у ДХМ (4 мл) перемішували при 20 °С протягом 5 годин. Суміш розбавляли водою (15 мл), екстрагували у ДХМ (2×20мл). Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску. Осад очищали з одержанням цільового продукту (3,7 мг, вихід 16 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 475,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: B; IC₅₀ CDK2: D.

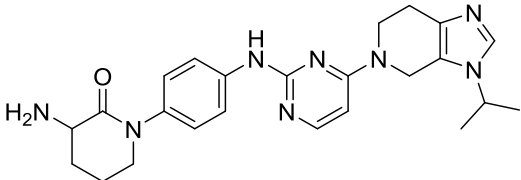
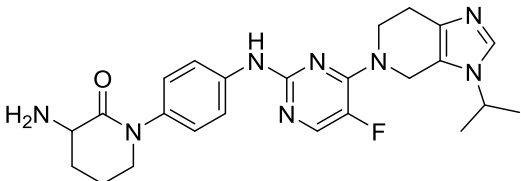
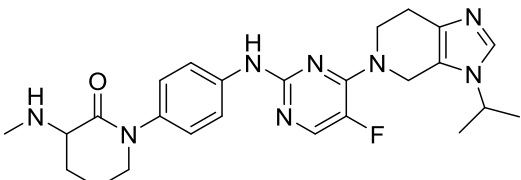
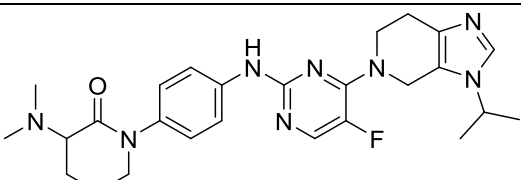
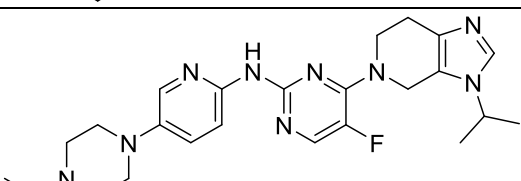
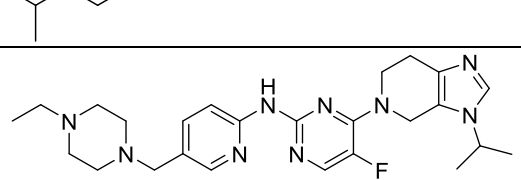
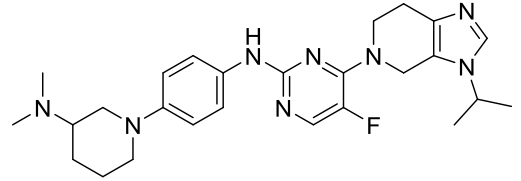
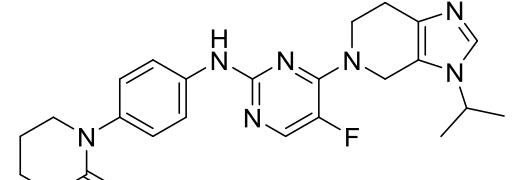
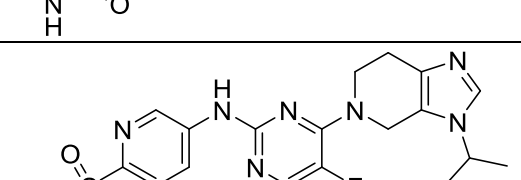
Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
56		484,3	B		D

Приклад синтезу 57



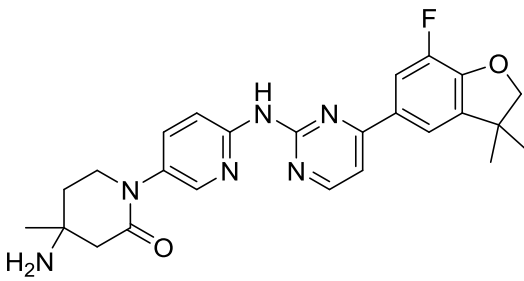
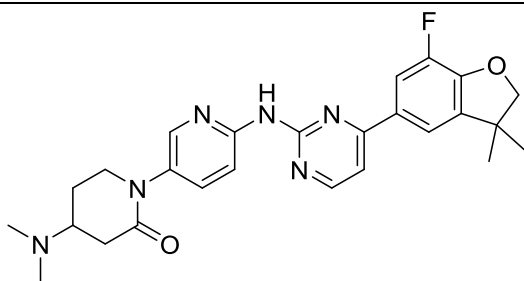
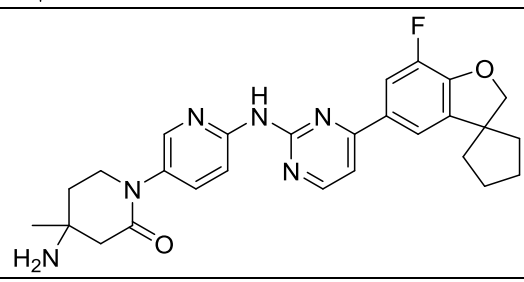
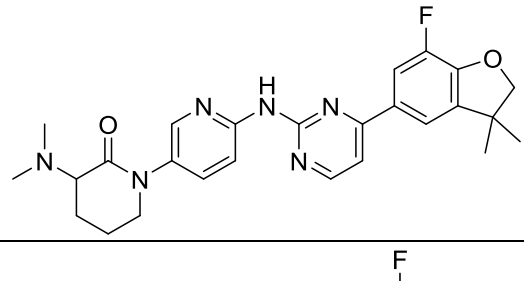
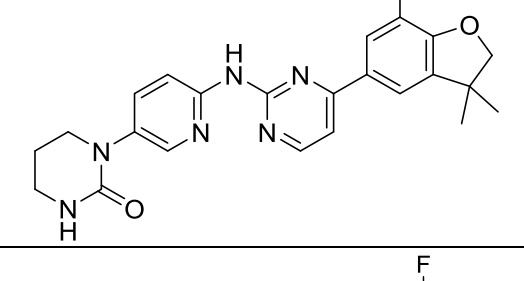
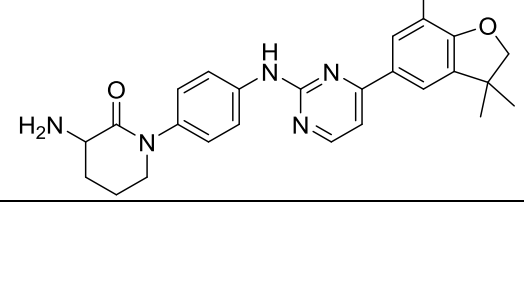
Суміш 5-(2-хлорпіримідин-4-іл)-3-ізопропіл-6,7-дигідро-4Н-імідазо[4,5-с]піридину (66,0 мг, 237 мкмоль), 4-(6-аміно-3-піридил)тетрагідропіран-3-ону (54,8 мг, 285 мкмоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (21,7 мг, 23,7 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-діізопропоксибеніл)феніл]фосфану (22,1 мг, 47,5 мкмоль) та карбонату цезію (232 мг, 712 мкмоль) у діоксані (6,5 мл) перемішували в атмосфері N₂ при 110 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (9,9 мг, вихід 19 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 435,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: C; IC₅₀ CDK2: B.

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
246		447,3	A		C
247		465,2	A		B
248		479,3	A		B
249		493,3	A		B
250		480,3	A		C
251		480,3	B		D
252		479,3	A		A
253		451,2	A		B
254		433,1	B		A

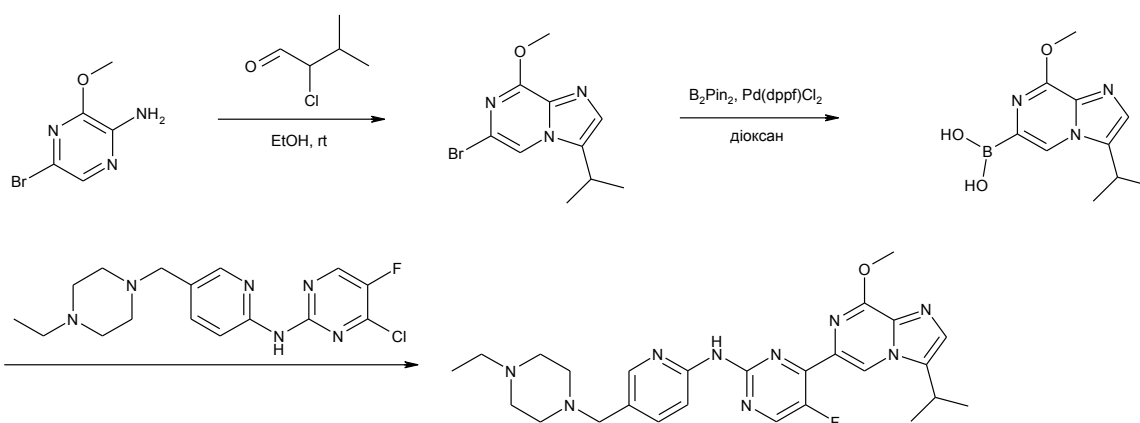
іл)аміно)піридин-3-іл)-3-оксопіперазин-1-карбоксилату (60,0 мг, 112 мкмоль) у HCl/ 1,4-діоксані (1 н., 10 мл) перемішували при 25 °С протягом 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, й осад очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (20 г колонка з силікагелем, MeOH у ДХМ 0-10 %) з одержанням цільового продукту (38,0 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 435,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: B.

Приклад синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
258		463,2	A	B	B
259		477,2	A	B	B
260		489,2	A		B
261		477,2	A	B	D
262		435,1	A		C
263		448,5	A		B

Приклад синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
264		449,2	A		B
265		462,2	A		B
266		476,2	A		C

Приклад синтезу 60



Стадія 1

До розчину 5-бром-3-метоксипіразин-2-аміну (500 мг, 2,5 ммоль) в EtOH (10 мл) при 25 °С по краплях додавали 2-хлор-3-метилбутанал (443 мг, 3,68 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 годин. Суміш концентрували, щоб отримати осад. Осад очищали за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (PE:EtOAc=10:1-5:1) з одержанням цільового продукту (25,0 мг, вихід 4 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-МС: (IEP) m/z 270,0 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину 6-бром-3-ізопропіл-8-метоксіімідазо[1,2-а]піразину (25,0 мг, 0,09 ммоль) у діюксані (5 мл) додавали B₂Pin₂ (150 мг, 0,6 ммоль), KOAc (27,0 мг, 0,3 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (15,0 мг, 0,02 ммоль) при 25 °С в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Суміш фільтрували з діатомітом, концентрували з одержанням цільового продукту (30 мг) у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення. PX-МС: (IEP) m/z 236,1 [M+H]⁺.

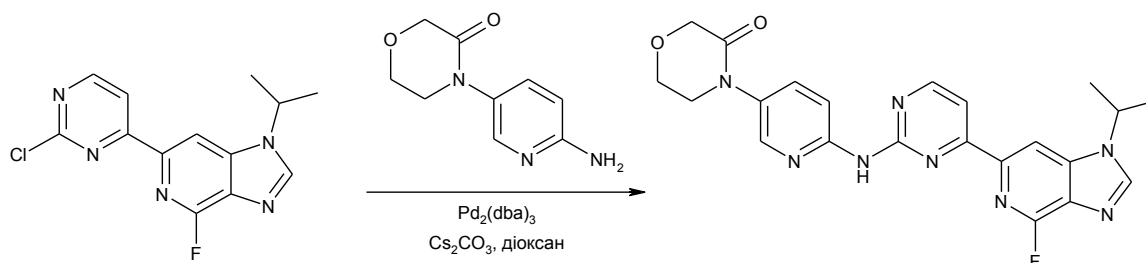
Стадія 3

До розчину (3-ізопропіл-8-метоксіімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)борної кислоти (25,0 мг, 0,1 ммоль) і 4-хлор-N-(5-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-5-фторпіримідин-2-аміну (37,0 мг, 0,2 ммоль) у діюксані (4 мл) та воді (1 мл) додавали K₂CO₃ (30,0 мг, 0,2 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (15,0 мг, 0,02 ммоль) при 25 °С в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Суміш фільтрували через целіт і концентрували. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням

цільового продукту (5,1 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: (ІЕР) m/z 506,3 $[M+H]^+$.

IC₅₀ CDK4: В; IC₅₀ CDK6: С.

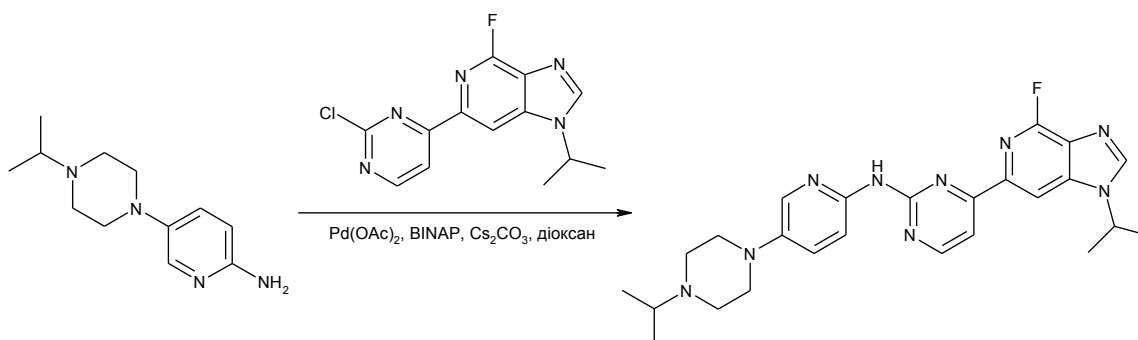
Приклад синтезу 61



До суміші 6-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фтор-1-ізопропіл-імідазо[4,5-с]піридину (22,0 мг, 75,4 мкмоль) у 1,4-діоксані (5 мл) додавали 4-(6-аміно-3-піридил)морфолін-3-он (16,0 мг, 82,8 мкмоль), дициклогексил-[2-(2,6-діізопропоксифеніл)феніл]фосфан (12,0 мг, 25,7 мкмоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (11,0 мг, 12,0 мкмоль) та карбонат цезію (80,0 мг, 245 мкмоль), суміш дегазували N₂. Суміш перемішували при 100 °С протягом 12 годин. Суміш концентрували й очищали на колонці (ДХМ/MeOH=20/1-8/1) з одержанням цільового продукту (1 мг, вихід 3 %). РХ-МС: m/z 449,1 $[M+H]^+$.

IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: В; IC₅₀ CDK2: В.

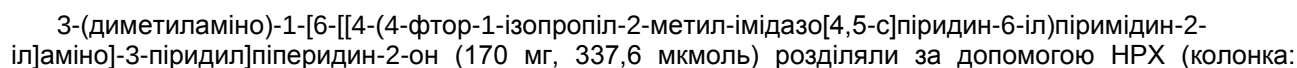
Приклад синтезу 287



До розчину 5-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-2-аміну (124,6 мг, 565 мкмоль) та 6-(2-хлорпіримідин-4-іл)-4-фтор-1-ізопропіл-імідазо[4,5-с]піридину (150 мг, 514 мкмоль) у діоксані (15 мл) додавали Pd₂(dba)₃ (47,1 мг, 51 мкмоль), RuPhos (47,9 мг, 102 мкмоль) і Cs₂CO₃ (502,6 мг, 1,5 ммоль). Суміш перемішували при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи MeOH у ДХМ 0-10 %, з одержанням цільового продукту (107,2 мг, вихід 43 %) у вигляді твердої жовтої речовини. РХ-МС: m/z 476,2 $[M+H]^+$.

IC₅₀ CDK4: А; IC₅₀ CDK6: В; IC₅₀ CDK2: С.

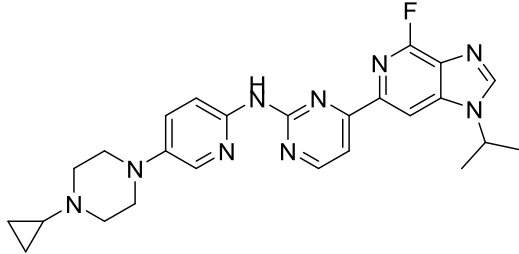
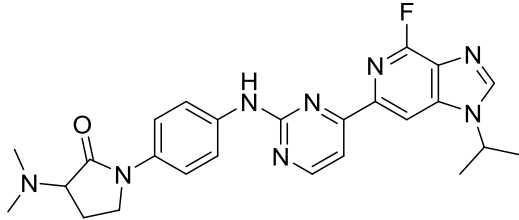
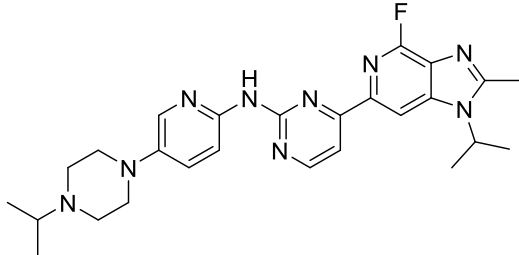
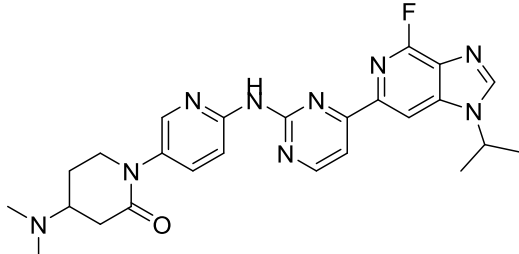
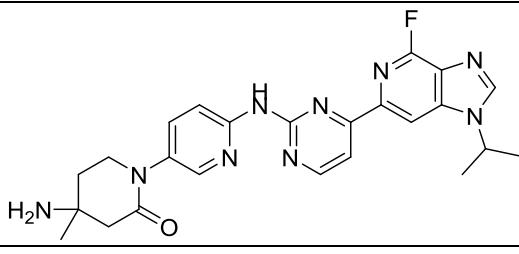
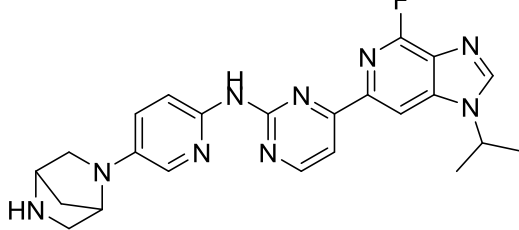
Приклад синтезу 301

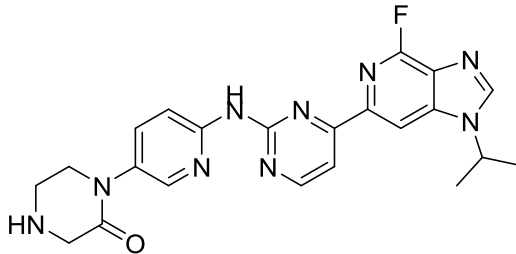
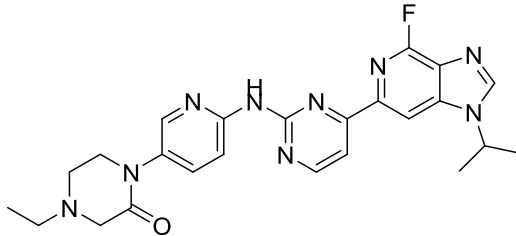
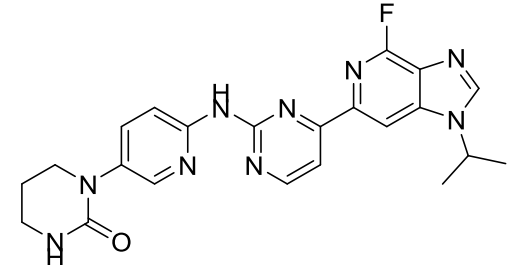
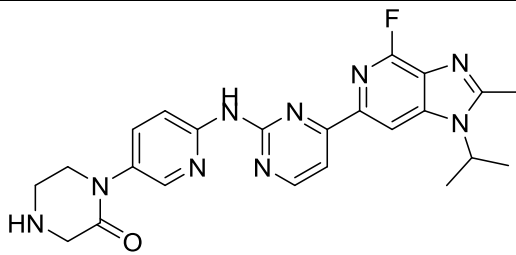
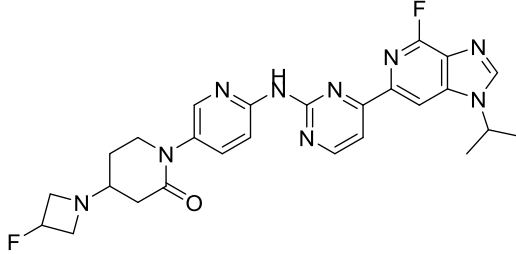
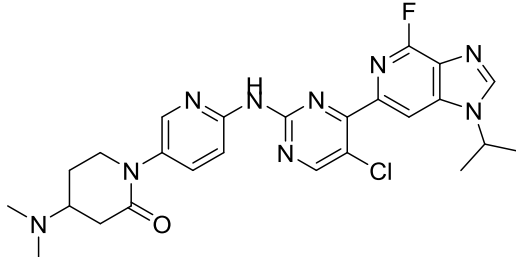


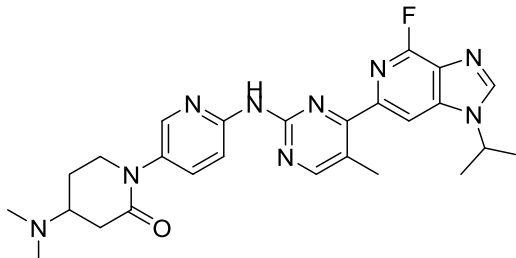
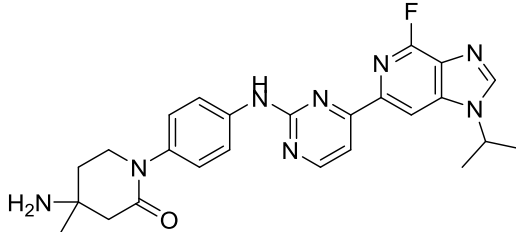
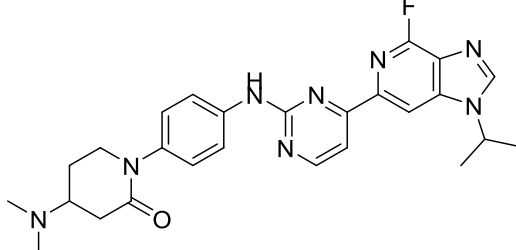
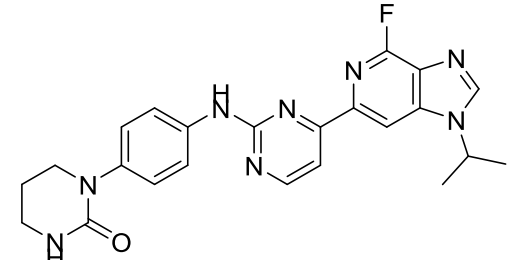
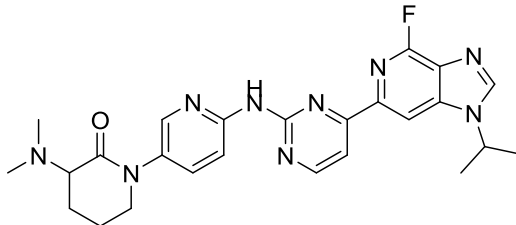
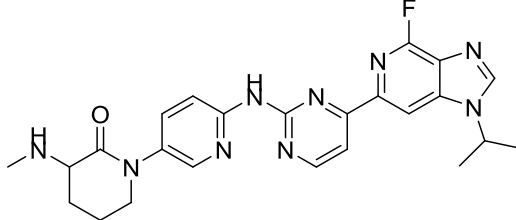
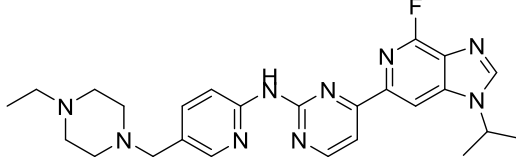
Daicel CHIRALPAK OD_3, 3×150 мм, 3 мкм; Рухома фаза: A/B: CO₂/MeOH (0,1 % DEA)=70/30; Швидкість потоку: 2,0 мл/хв), в результаті чого отримували приклад синтезу 302 (50 мг, вихід 29 %) (PX-МС: m/z 504,3 [M+H]⁺. значення е.і.: 94 %) і приклад синтезу 303 (50 мг, 29 % вихід) у вигляді твердої білої речовини (PX-МС: m/z 504,3 [M+H]⁺. значення е.і.: 94 %).

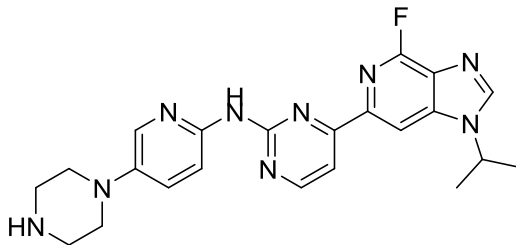
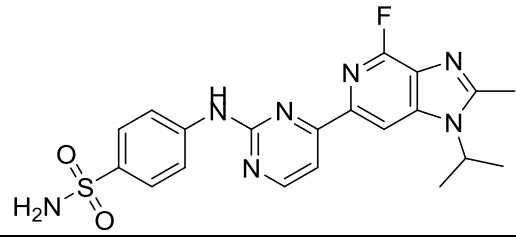
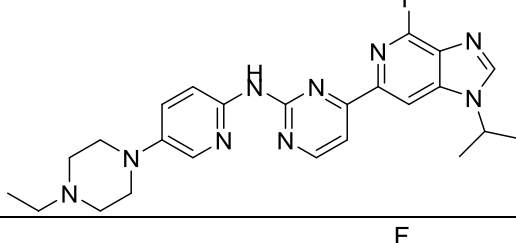
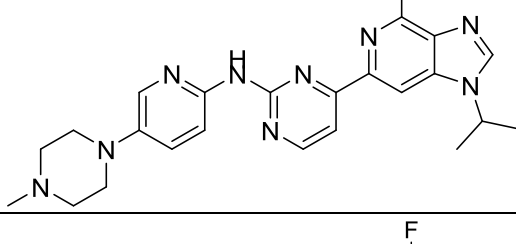
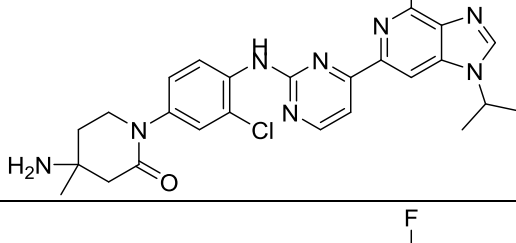
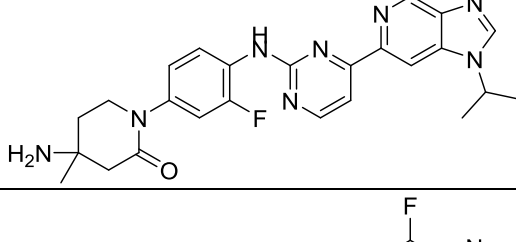
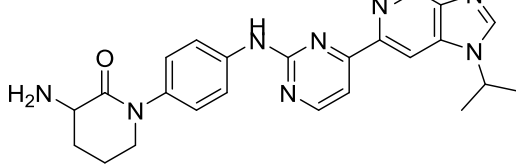
Приклади синтезу 302, IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK2: D.

Приклади синтезу 303, IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK2: D.

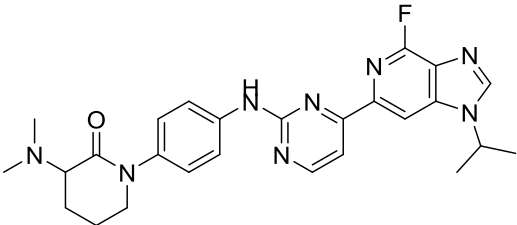
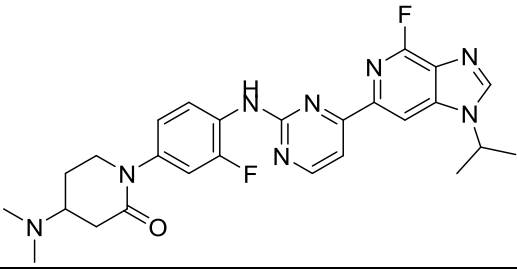
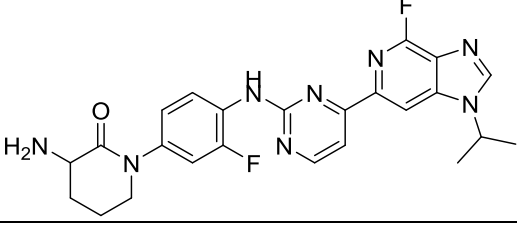
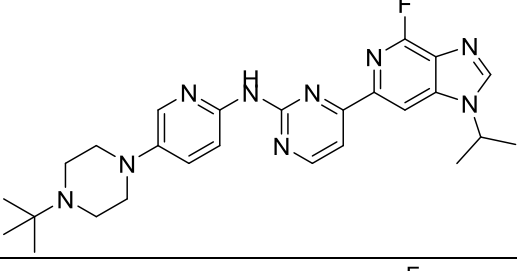
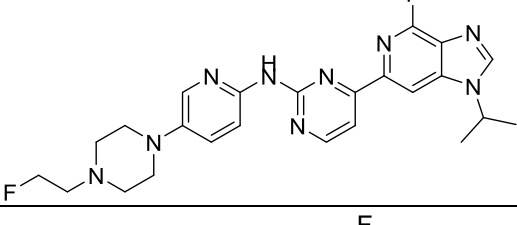
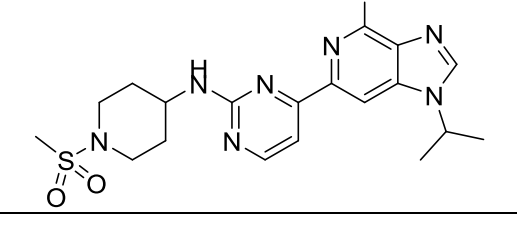
Приклади синтезу	Структура	PX-МС: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
267		474,2	A		C
268		475,5	A		B
269		490,3	A		D
270		490,2	A	A	B
271		476,2	A	A	B
272		446,5	A	B	C

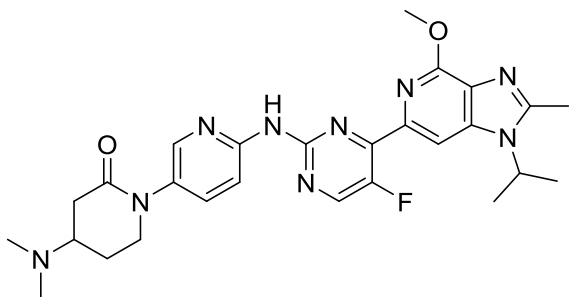
Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
273		448,1	A	B	B
274		476,2	A		C
275		448,1	A	A	C
276		462,2	A	A	B
277		520,1	A	B	B
278		524,2	A	B	C

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
279		504,3	A	B	C
280		475,2	A	A	A
281		489,2	A	A	A
282		447,2	A	A	A
283		490,5	A	A	D
284		476,2	A		D
285		476,2	A	B	D

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
286		434,5	A	B	C
288		442,1	B	B	A
289		462,3	A	A	C
290		448,2	A		C
291		509,1	A		A
292		493,2	A	A	A
293		461,2	A	A	B

Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
294		475,2	A		B
295		503,3	A		A
296		519,3	A		A
297		428,1	A	B	A
298		489,2	A		C
299		509,1	A		C
300		508,5	A		D

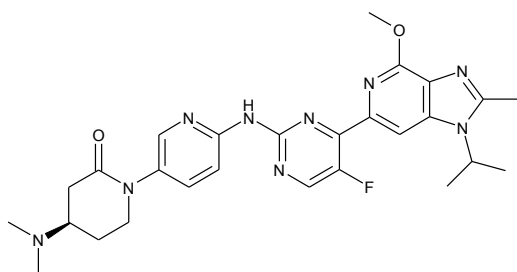
Приклади синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
304		489,2	A		B
305		507,2	A		A
306		479,2	A		B
308		490,3	A		C
309		480,2	A		C
310		434,1	B		B



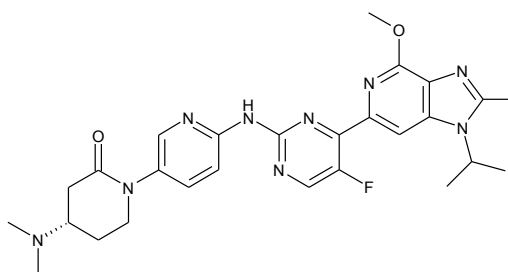
До суміші 1-(6-аміно-3-піридил)-4-(диметиламіно)піперидин-2-ону (85,0 мг, 363 мкмоль), 6-(2-хлор-5-фтор-піримідин-4-іл)-1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридину (122 мг, 363 мкмоль) та 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-ді-і-пропокси-1,1'-біфенілу (33,0 мг, 72,6 мкмоль) у діоксані (10 мл) додавали Cs_2CO_3 (355 мг, 1,1 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (33,0 мг, 36,3 мкмоль), отриману суміш перемішували в атмосфері азоту при 110 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням осаду. Осад очищали на колонці зі зверненою фазою (C18, 20 г), елюючи (ACN:вода (0,1 % мурашина кислота)=1:10), з одержанням цільового продукту (9,8 мг, 5 % вихід) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC: m/z 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Приклади синтезу 62-1 і 62-2



ізомер 1



ізомер 2

4-(диметиламіно)-1-[6-[[5-фтор-4-(1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]піперидин-2-он (7,9 мг, 14,8 мкмоль) очищали за допомогою хіральної ВЕРХ (Апарат: SFC 80, колонка: Daicel CHIRALPAK OJ-H250mm 20 мм I.D., 5 мкм, рухома фаза: CO_2/MeOH (0,2 % NH_4OH) = 50/50, швидкість потоку: 45 г/хв, довжина хвилі: UV214 нм, температура: 35 °C) для одержання ізомеру 2: (2,3 мг, вихід 29 %), PX-MC: m/z 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 12,72 хв, значення е.і. >99 %; ізомер 1: (1,6 мг, вихід 20 %), PX-MC: m/z 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 10,95 хв, значення е.і. >99 %.

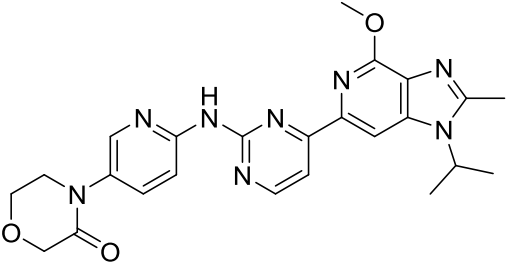
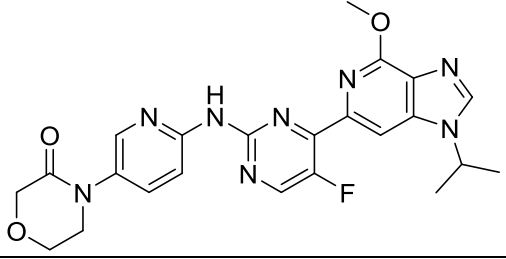
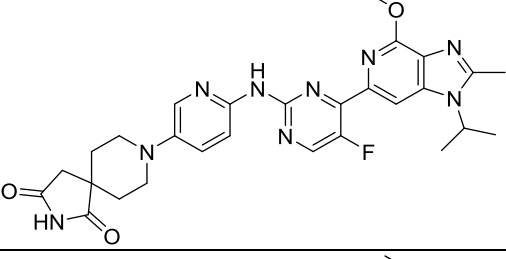
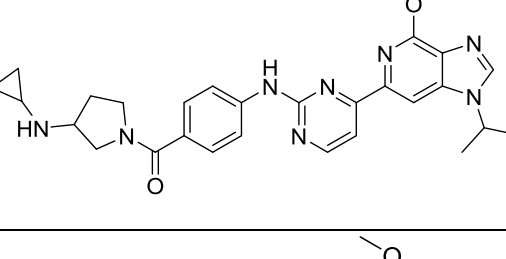
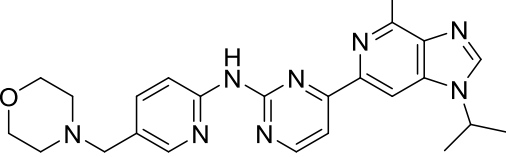
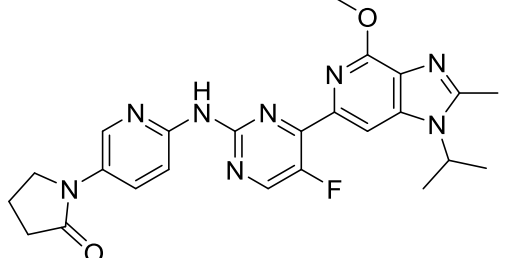
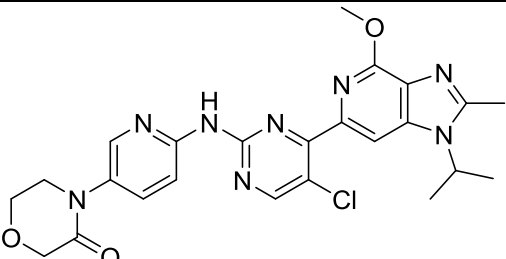
Приклад 62-1, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Приклад 62-2, IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

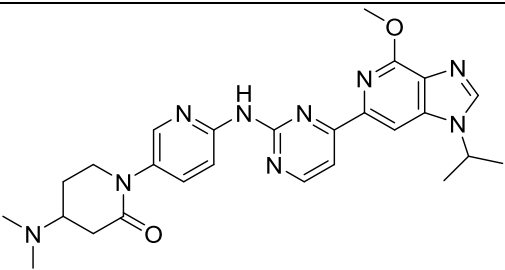
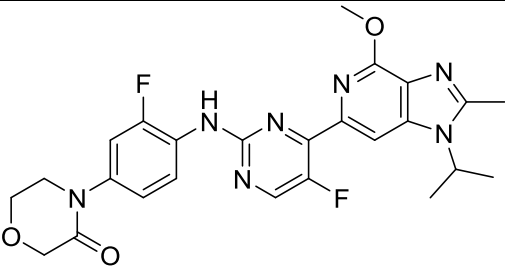
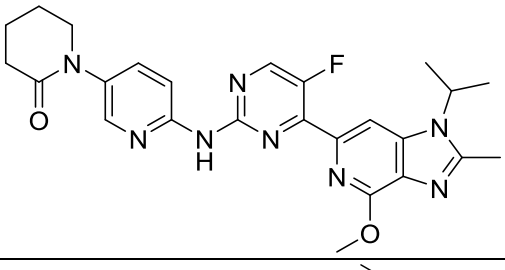
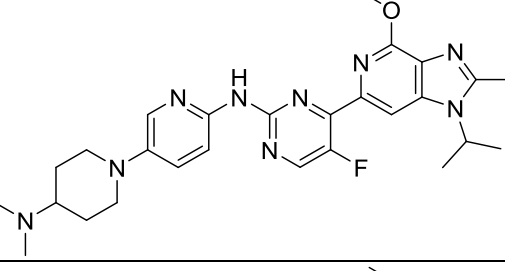
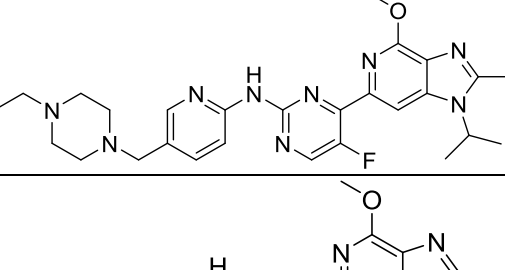
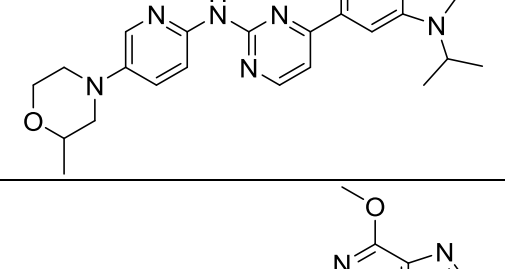
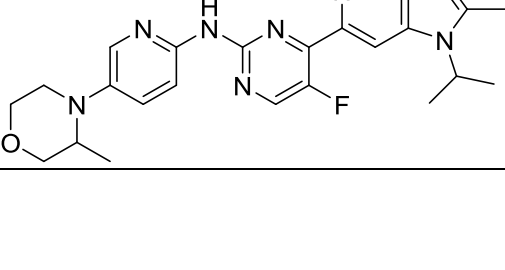
Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
63		497,2	A	B	C

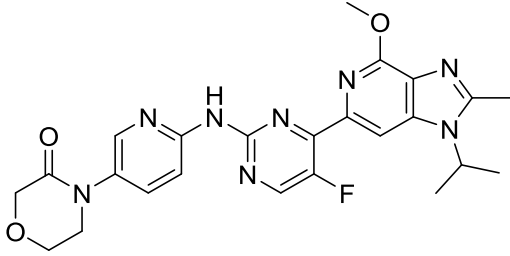
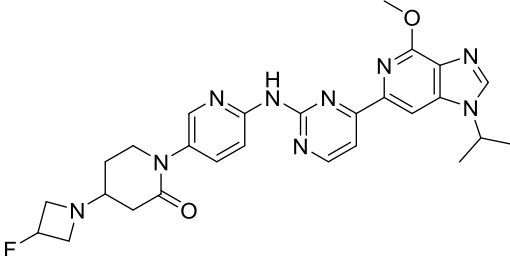
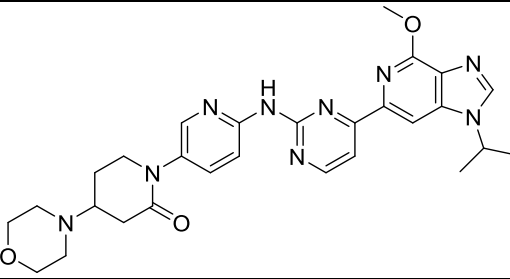
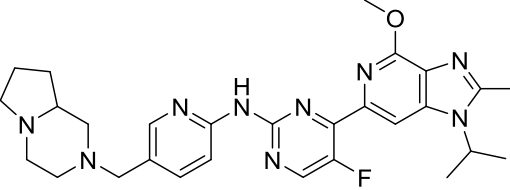
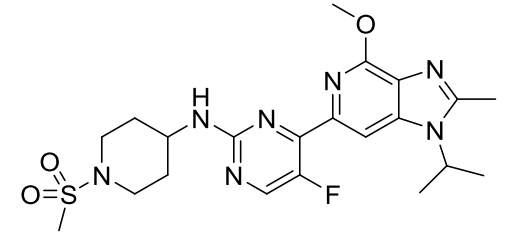
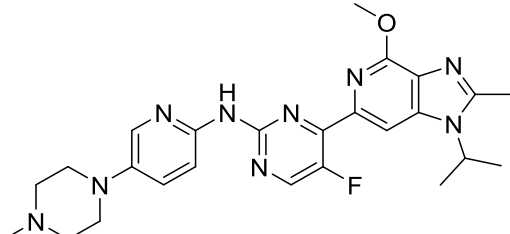
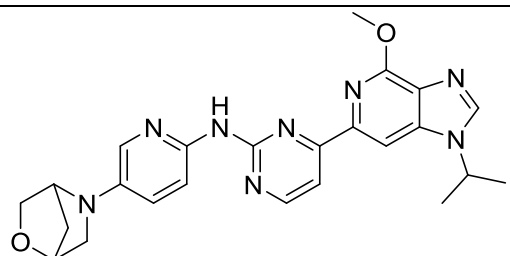
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
64		538,2	A		D
65		505,2	B		D
66		447,3	A		D
67		470,2	B		D
68		484,3	A	B	D
69		481,3	B		D
70		506,3	A	B	D

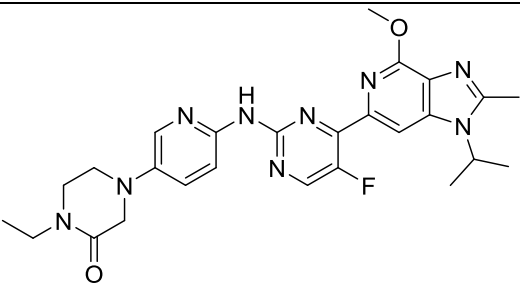
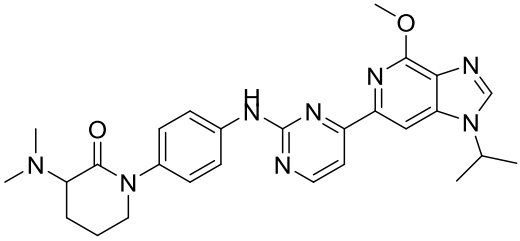
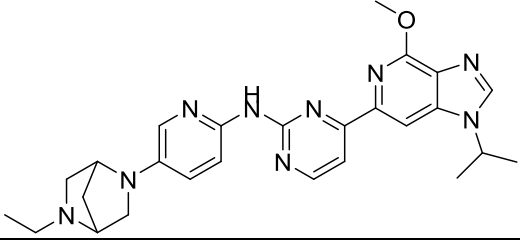
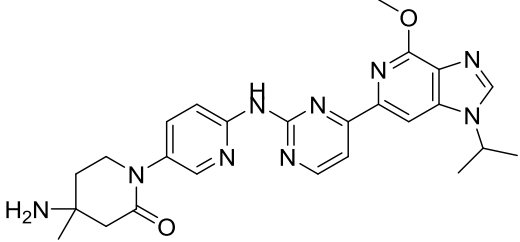
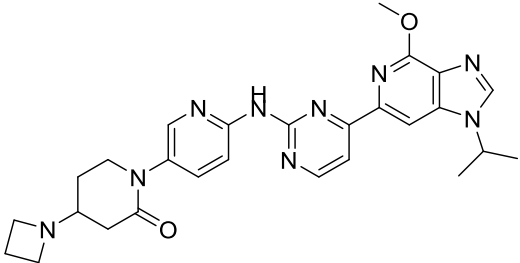
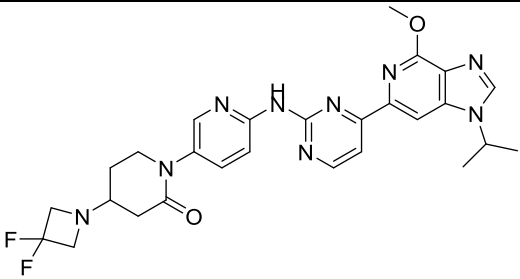
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
71		535,2	B		D
72		509,2	B		D
73		507,2	A	B	D
74		507,2	A	B	D
75		489,2	A	B	C
76		463,2	B		D

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
77		475,2	A	B	C
78		479,2	A	B	C
79		560,2	B		D
80		513,3	A	B	A
81		461,2	B		D
82		477,2	B		C
83		509,2	A	A	C

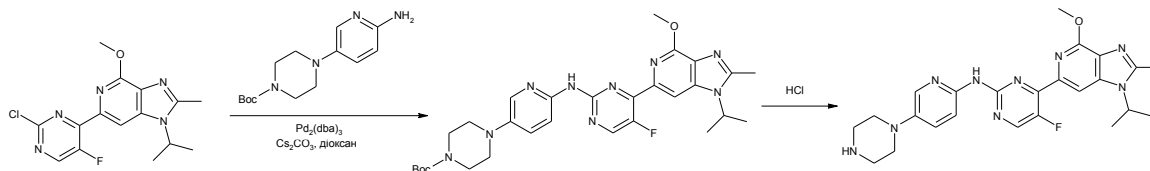
Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
84		465,1	B	C	D
85		479,2	B		D
86		574,1	B	B	D
87		506,2	A	B	
88		475,3	B		D
89		506,2	B		D
90		546,3	B		D

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
91		502,3	A	A	C
92		510,2	A	B	B
93		491,2	A	B	D
94		520,1	A	B	D
95		520,3	B	B	D
96		461,2	B		D
97		493,2	B		D

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
98		493,3	A	B	D
99		532,2	A	B	C
100		544,3	A	B	C
101		532,3	B	B	
102		478,1	B	C	C
103		492,2	B	B	D
104		459,2	B		D

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
105		520,2	B		D
311		501,3	A		C
312		486,3	A	B	D
313		488,2	B	A	C
314		514,3	A	B	B
315		550,2	A	B	C

Приклад синтеза 106



Стадія 1

До розчину 6-(2-хлор-5-фтор-піримідин-4-іл)-1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридину (70,0 мг, 208 мкмоль) у сухому діоксані (10 мл) додавали трет-бутил-4-(6-аміно-3-піридил)піперазин-1-карбоксилат (69,6 мг, 250 мкмоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (19,0 мг, 20,8 мкмоль), (5-дифенілфосфаніл-9,9-диметил-ксантен-4-іл)-дифеніл-фосфан (24,1 мг, 41,7 мкмоль) і карбонат цезію (203 мг, 625 мкмоль). Суміш перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою флеш-хроматографії (4 г силікагелю, MeOH у ДХМ 0-15 % за 20 хвилин) з одержанням цільового продукту (92,0 мг, вихід: 76 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC: m/z 578,2 [M+H]⁺.

Стадія 2

До розчину трет-бутил-4-[6-[[5-фтор-4-(1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с] піридин-6-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]піперазин-1-карбоксилату (92,0 мг, 159 мкмоль) у сухому ДХМ (5 мл) додавали хлористий водень (4 н. в 1,4-діоксані) (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (10,8 мг, вихід 14 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 478,2 [M+H]⁺.

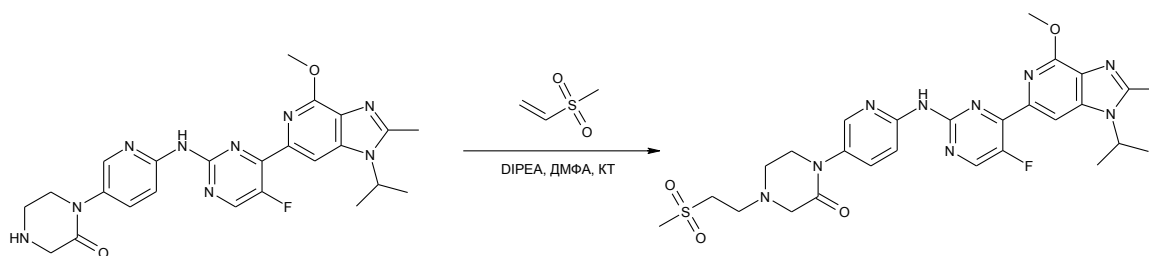
IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: D.

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
107		492,2	A	B	D
108		448,3	B		D
109		458,2	A	B	D
110		504,3	B		D

Приклад синтеза	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
111		495,2	A	B	B
112		506,3	A	B	D
113		506,2	A	B	C
114		477,2	A	B	B
115		495,2	A	B	B
116		477,2	A	B	B

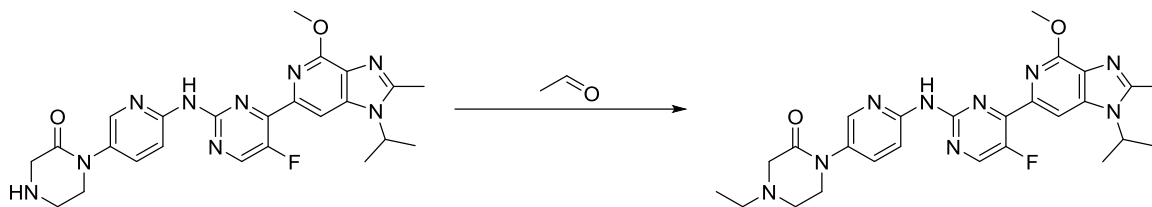
Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
117		460,3	B	B	D
118		474,3	A	B	D
119		460,2	A	B	B
120		534,3	B		D

Приклад синтезу 121



До розчину 1-[6-[[5-фтор-4-(1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл) піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]піперазин-2-ону (50,0 мг, 101 мкмоль) та 1-метилсульфонілетилєну (21,6 мг, 203 мкмоль) у ДМФА (5 мл) додавали DIPEA (30,9 мг, 305 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 48 годин. Потім реакційну суміш розбавляли H₂O (30 мл) й екстрагували ЕА (3×10 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом у воді (0,1 % FA) 22 %-24 % за 6,0 хвилин з одержанням цільового продукту (2,7 мг, вихід 4 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 598,3 [M+H]⁺. IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: D.

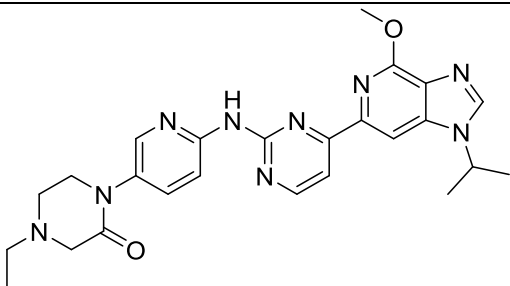
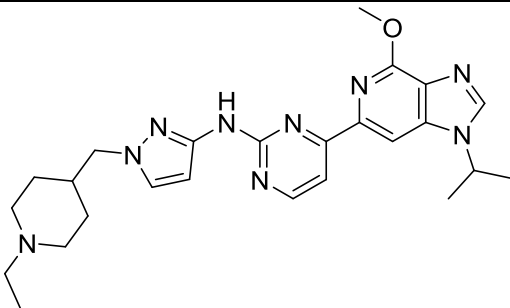
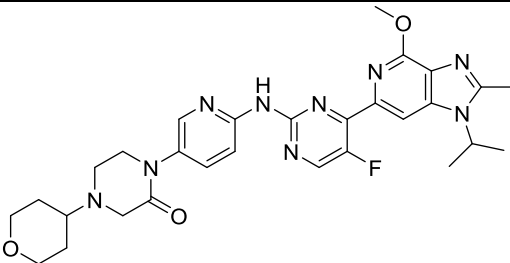
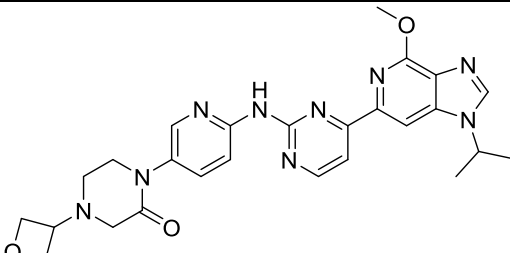
Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
-----------------	-----------	----------------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------



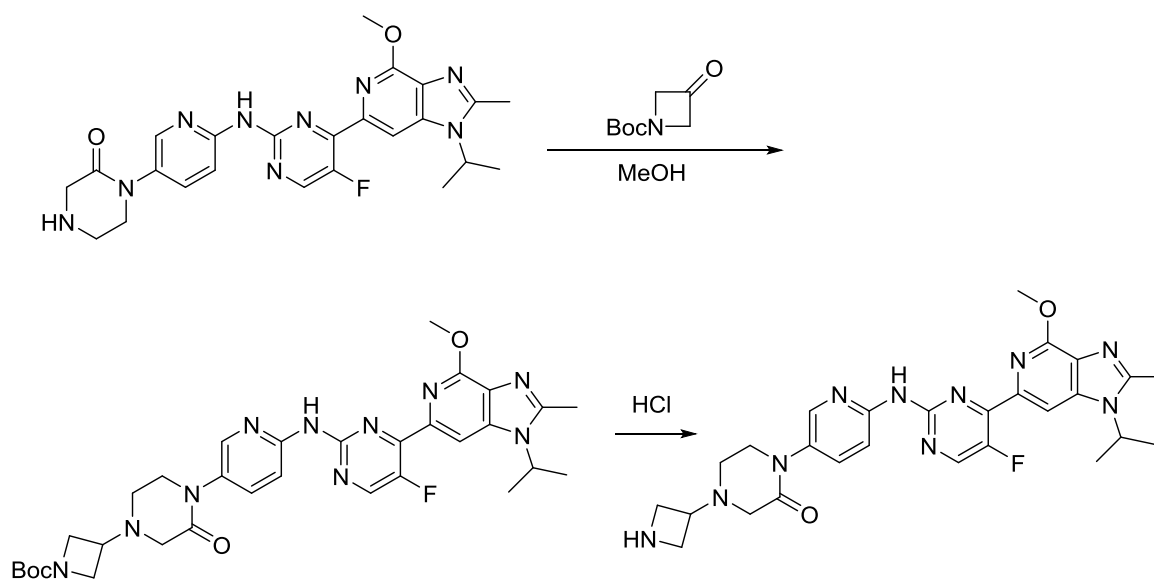
До розчину 1-[6-[[5-фтор-4-(1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл) піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]піперазин-2-ону (100 мг, 203 мкмоль) й ацетальдегіду (17,9 мг, 406 мкмоль) у ДХМ (5 мл) додавали $\text{NaB}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}$ (129 мг, 610 мкмоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години. Суміш розбавляли водою (10 мл) й екстрагували ДХМ (2×10 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (16,0 мг, вихід 15 %) у вигляді твердої жовтої речовини.

IC_{50} CDK4: A; IC_{50} CDK6: B; IC_{50} CDK2: D.

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	CDK4, IC_{50}	CDK6, IC_{50}	CDK2, IC_{50}
129		534,2	A	B	D
130		502,3	A		D
131		548,2	A	B	D
132		506,2	A	B	D
133		520,3	B		D

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
134		488,2	A	B	C
135		476,2	B		D
136		576,3	A	B	D
137		516,2	A	B	C

Приклад синтезу 138



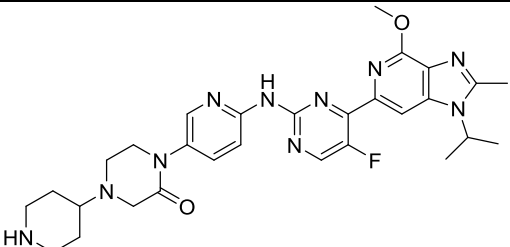
Стадія 1

До перемішаного розчину трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (26,1 мг, 152 мкмоль) у метанолі (5 мл) додавали 1-[6-[[5-фтор-4-(1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с]піридин-6-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]піперазин-2-он (50,0 мг, 101 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С в атмосфері N₂ протягом 1 години. До вищевказаної суміші додавали ціаноборогідрид натрію (12,8 мг, 203 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С в атмосфері N₂ протягом 11 годин. Суміш концентрували й очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (колонка з силікагелем 4 г), елюючи сумішшю ДХМ/MeOH з MeOH 0-6 % з одержанням цільового продукту (25,0 мг, вихід 38 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: m/z 647,3 [M+H]⁺.

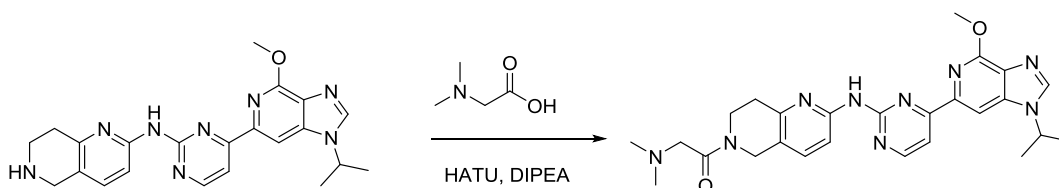
Стадія 2

До розчину трет-бутил-3-[4-[6-[[5-фтор-4-(1-ізопропіл-4-метокси-2-метил-імідазо[4,5-с] піридин-6-іл)піримідин-2-іл]аміно]-3-піридил]-3-оксо-піперазин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (20,0 мг, 30,9 мкмоль) у ДХМ (3 мл) додавали HCl (1 н. у діоксані, 3 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °С в атмосфері N₂ протягом 1 години. Суміш концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (1,8 мг, вихід 11 %) у вигляді твердої білої речовини. PX-MC: m/z 547,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: C.

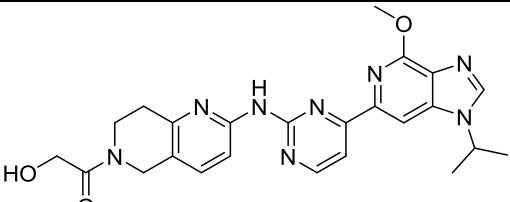
Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
139		575,3	A	A	D

Приклад синтезу 140



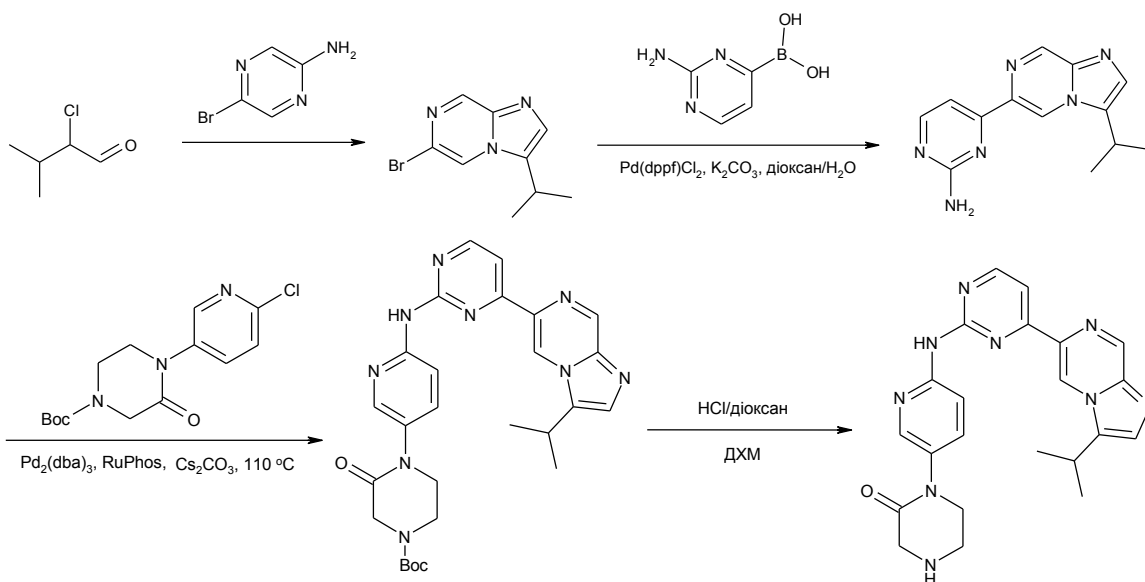
До суміші 2-(диметиламіно)оцтової кислоти (6,9 мг, 67,2 мкмоль) у ДХМ (6 мл) додавали DIPEA (82,3 мг, 636 мкмоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 10 хвилин. До вищевказаної суміші додавали N-[4-(1-ізопропіл-4-метоксі-імідазо[4,5-с] піридин-6-іл)піримідин-2-іл]-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2-амін (28,0 мг, 67,2 мкмоль) і HATU (25,7 мг, 67,3 мкмоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 12 годин. Суміш гасили водою (1 мл) та концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, з одержанням цільового продукту (14,5 мг, вихід 43 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 502,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: A; IC₅₀ CDK6: B; IC₅₀ CDK2: D.

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
141		475,2	B		D

Приклад синтезу	Структура	PX-MC: m/z [M+H] ⁺	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀	CDK2, IC ₅₀
142		484,2	B		D

Приклад синтезу 143



Стадія 1

Розчин 2-хлор-3-метил-бутаналу (1,1 г, 9,1 ммоль) та 5-бромпіразин-2-аміну (1,6 г, 9,1 ммоль) в етиленгліколі (10 мл) перемішували при 120 °С протягом 16 годин. Суміш розбавляли водою (25 мл), екстрагували ЕА (2×25 мл). Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою КФХ (20 г силікагелю, 0-50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням цільового продукту (200 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 240,2 [M+H]⁺.

Стадія 2

Розчин 6-бром-3-ізопропіл-імідазо[1,2-а]піразину (480 мг, 999 мкмоль), (2-амінопіримідин-4-іл)боронової кислоти (138 мг, 999,5 мкмоль), K₂CO₃ (276 мг, 2,0 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (73,1 мг, 99,9 мкмоль) у діоксані (10 мл) і H₂O (0,5 мл) перемішували при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою КФХ (20 г силікагелю, 0-10 % MeOH у ДХМ) з одержанням цільового продукту (77,0 мг, 30 % вихід) у вигляді твердої темної речовини. PX-MC: (IEP) m/z 255,1 [M+H]⁺.

Стадія 3

Розчин 4-(3-ізопропілімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)піримідин-2-аміну (77,0 мг, 302 мкмоль), трет-бутил 4-(6-хлор-3-піридил)-3-оксо-піперазин-1-карбоксилат (94,4 мг, 302 мкмоль), Cs₂CO₃ (197 мг, 605 мкмоль), RuPhos (28,2 мг, 60,5 мкмоль) і Pd₂(dba)₃ (27,7 мг, 30,2 мкмоль) у діоксані (8 мл) перемішували при 110 °С в атмосфері N₂ протягом 16 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою КФХ (12 г силікагелю, 0-10 % MeOH у ДХМ) з одержанням цільового продукту (95,0 мг, вихід 59 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 530,2 [M+H]⁺.

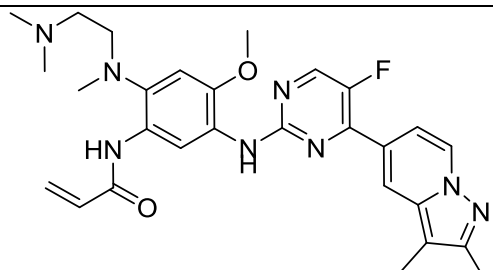
Стадія 4

До розчину трет-бутил-4-[6-[[4-(3-ізопропілімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)піримідин-2-іл] аміно]-3-піридил]-3-оксо-піперазин-1-карбоксилату (95,0 мг, 179 мкмоль) у ДХМ (8 мл) додавали HCl (4 н., 180 мкл) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 4 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням цільового продукту (19,4 мг, вихід 25 %) у вигляді твердої жовтої речовини. PX-MC: (IEP) m/z 430,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ CDK4: B; IC₅₀ CDK2: D.

Порівняльний приклад синтезу 1

Була отримана сполука 10, описана у документі CN109503573A. Як показано у таблиці нижче, зазначена сполука має дуже слабку активність в аналізі CDK4 і CDK6.

	Структура	CDK4, IC ₅₀	CDK6, IC ₅₀
Сполука 10 з документа CN109503573A		>10000 нМ	>10000 нМ

Таблиця

Приклад синтезу	T47D, IC ₅₀	Фосфо T47D Ser807, IC ₅₀	Приклад синтезу	T47D, IC ₅₀	Фосфо T47D Ser807, IC ₅₀
1	++++	++++	64	+++	
2	++++		65		+++
3	++++	++++	66	+++	+++
4	+	+	67		+++
5	+	+	68	+++	++++
6	++		69	+++	+++
7	+++	+++	70	+++	++++
8	+		73	++	++++
9	+++		74	+++	+++
10	+++		75	++++	
11	+++		76		+++
12	++		77	+++	++++
13	+++		78	++++	++++
14	++++		79		+++
15	++		80	+++	++++
16	++++	++++	81	+++	+++
18	++		82	+++	+++
21	++++	++++	83	++++	++++
23	++		86	+++	
25	++++	++++	87	+++	
26	+++	++++	88	+++	+++
27	++++	+++	91	++++	++++
28	++++	++++	93	+++	+++
29	++++	++++	94	++++	+++
30	+++	++++	96	+++	+++
31	++++	++++	98	++++	++++
32	+++	+++	99	++++	++++
33	++++	++++	100		+++
34	++++	++++	103	+++	++++
35	++++	++++	104	+++	+++
36	+++	+++	106	+++	++++
37	++++	++++	107	+++	
38	+	++	109	++++	++++
39	++++	++++	111	+++	+++
40	++++	++++	112	++++	+++
41	++++	++++	113	+++	+++
42	++++	++++	114		+++
43	++++	++++	115	+++	+++
44	+	++	116	+++	++++

Таблица

Приклад синтезу	T47D, IC ₅₀	Фосфо T47D Ser807, IC ₅₀	Приклад синтезу	T47D, IC ₅₀	Фосфо T47D Ser807, IC ₅₀
45	+++	++	117	+++	+++
46	++++	++++	118	+++	++++
47	++++	++++	119		+++
48	++++	++++	122	++++	++++
49	+++		123	+++	+++
50	++++	++++	124	+++	
51	++++	++++	125		+++
52		++++	126	+++	+++
53	+++	++++	127	+++	+++
54	+++		128	+++	++++
55	++	+++	129	+++	++++
56		+++	130	+++	+++
57	+++	++++	131	+++	+++
58	+		132	+++	++++
59	++++	++++	133		+++
61	++++	++++	134		++++
62	++++	++++	135	+++	
62-1	+++	+++	136		+++
62-2	++++	++++	137		++++
63	+++	++++	140		++++
144	++++		240	+	+
156	+++	++++	241	+++	++++
157	++++	++++	242	++	++++
158	++++	++++	243	++	+++
159	++++	++++	244	++	++
160	++++	++++	245	++	+++
161	++++	++++	246	++	
162	++++	++++	247	++++	
163	++++	++++	248	++++	
164	++++	++++	249	++++	
165	++++	+++	250	++++	
166	++++	++++	252	++++	
167	++++	++++	253	++++	
168	++++	++++	257	++++	
169		++++	258	++++	++++
170	++++		259	++++	++++
171	++++	++++	260	++++	
172	++++	++++	261		++++
173	++++	++++	262	++++	++++
174	+++		263	++++	
175	++++	++++	265	++++	
176	++++	++++	266	++++	
178	++++		267	++++	
184	++++	++++	268	++++	
185	++++		269	++++	
191	++++	++++	270	++++	++++
192	++++	++++	271		++++
193	++++	++++	272	++++	++++
194	+++	++++	273	++++	++++
195	++++	++++	275		++++
196	++++	++++	276	++++	++++
197	++++	++++	277	++++	++++
198	++++	++++	278	++++	++++
199	++++	++++	279	++++	++++
200	++++	++++	280	++++	++++

Таблица

Приклад синтезу	T47D, IC ₅₀	Фосфо T47D Ser807, IC ₅₀	Приклад синтезу	T47D, IC ₅₀	Фосфо T47D Ser807, IC ₅₀
201	++++		281	++++	++++
202	++++	++++	282	++++	++++
203	++++	++++	283	++++	++++
204	++++	++++	284	++++	
205	++++	++++	285	++++	++++
206	++++	++++	286	++++	++++
207	++++	++++	287	++++	++++
208	++++		289		++++
209	++++	++++	290		++++
210	+		293	++++	++++
211	++		294	++++	
214	++++	++++	295	++++	
215	++++		298	++++	
216	++++		299	++++	
217	++++		300	++++	
218		++++	301	++++	++++
219	++++		302	++++	
220	++++		303	++++	
221	++++		304	++++	
226	++++		306	++++	
227	++++	++++	308	++++	
234	++++	++++	309	++++	
235	++++	++++	311	++++	
236	++++	++++	312	+++	++++
237	++++	++++	313		++++
238	+++		314	++++	++++
239	+++		315	+++	++++

IC₅₀ ≤ 100 нМ: «++++»

100 нМ < IC₅₀ ≤ 500 нМ: «+++»

500 нМ < IC₅₀ ≤ 1 мкМ: «++»

1 мкМ < IC₅₀ : «+»