

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до нових інгібіторів шляху передачі сигналу Notch й їх застосуванню при лікуванні та/або запобіганні раку.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Шлях передачі сигналу Notch є критично важливим компонентом у молекулярних циклах, які контролюють долю клітин під час розвитку, виживаність клітин і проліферацію клітин [Shih leM, Wang TL в CANCER RES 2007;67(5):1879–82]. Аберантна активація даного шляху вносить вклад в онкогенез. Члени сімейства Notch виявляють в якості онкогенів у різних видах раку, й їх кількість постійно росте. У недавніх дослідженнях роль Notch у раковій пухлині людини була проілюстрована присутністю активуючих мутацій й ампліфікації генів Notch при раку в людини, і шляхом демонстрації того, що гени/білки в шляху передачі сигналу Notch могли б бути потенційними мішенями для терапевтичного впливу. Стало очевидно, що одними з основних мішеней для терапевтичного впливу в шляху Notch є рецептори Notch, при цьому інгібітори γ -секретази запобігають утворенню онкогенного (внутрішньоклітинного) домену молекул Notch і пригнічують активність Notch.

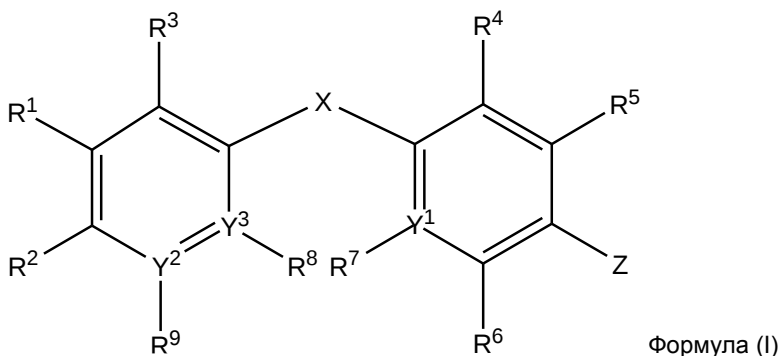
Хоча був досягнутий значний прогрес в аналізі складної роботи даного шляху передачі сигналу, доступні дуже обмежені варіанти розробки нових інгібіторів Notch. Однак вже проводяться клінічні дослідження інноваційного класу інгібіторів Notch для декількох видів раку, наприклад, інгібіторів γ -секретази AL101 від Ayala Pharma [раніше BMS 906024], LY3039478 від Eli Lilly і нірогастатат від Springworks Therapeutics, синтетичної малої молекули, яка інгібує шлях передачі сигналу Notch, що може викликати зупинку росту клітин пухлини, в яких шлях передачі сигналу Notch надмірно активований.

Одним з недоліків застосування інгібіторів γ -секретази для блокування передачі сигналу Notch, згідно з дослідженнями, що проводяться у даний час, є їх широкий діапазон додаткових мішеней, таких як білок-попередник амілоїду. Відомо, що, внаслідок їх здатності блокувати передачу сигналу Notch через усі чотири рецептори, інгібітори γ -секретази викликають метapлазію бокалоподібних клітин у кишечнику. Крім того, деякі з гематологічних злоякісних пухлин і солідних пухлин містять мутації рецепторів Notch (такі як хромосомні транслокації), що призводять до конститутивної експресії домінантної активної форми внутрішньоклітинного домену Notch1 (NICD), незалежно від розщеплення комплексом γ -секретази. Тому в таких пухлин не буде відповіді на лікування інгібіторами γ -секретази.

У [WO2013/093885] описано декілька сполук, що інгібують Notch, серед них 6-(4-трет-бутилфеноксипіридин-3-амін в якості особливо переважної сполуки. Вимірне інгібування Notch значно варіюється серед описаних сполук. Відповідно, як і раніше існує необхідність в ідентифікації та розробці додаткових специфічних і селективних інгібіторів шляху передачі сигналу Notch з поліпшеними властивостями, що підходять для лікування та/або запобігання раку.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Згідно з даним винаходом запропоновані сполуки формули (I)



їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери,
де X вибраний з CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH, N(C₁-C₃ алкіл), S, SO і O;

де Y¹, Y² і Y³ кожний незалежно вибраний з N і C;

де Z являє собою NR¹⁰R¹¹, де кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з H і C₁-C₆ алкілу;

де R¹ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹²;

де R³ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси;

де кожний з R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибраний з H, галогену, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y¹ являє собою C;

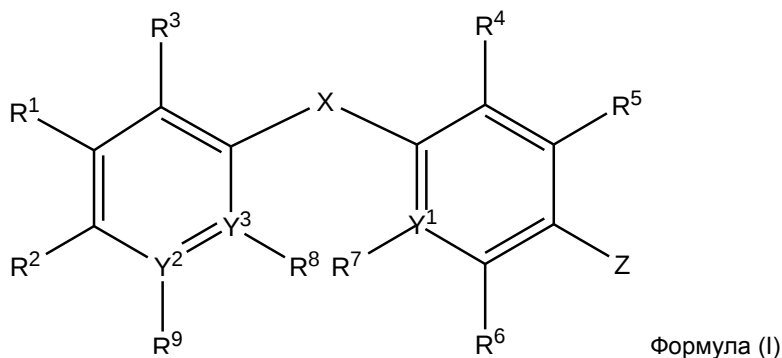
де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y³ являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R¹² вибраний з H, NH₂, NHC₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₂-C₆ алкенілу, C₂-C₆ алкінілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;

за умови, що сполука формули (I) не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін і 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін.

Згідно з даним винаходом також запропоновані сполуки формули (I)



їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери,

де X вибраний з CH₂, CF₂, CHF, CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH, N(C₁-C₃ алкіл), S, SO і O;

де Y¹, Y² і Y³ кожний незалежно вибраний з N і C;

де Z являє собою NR¹⁰R¹¹, де кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з H і C₁-C₆ алкілу;

де R¹ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹²;

де R³ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси;

де кожний з R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибраний з H, галогену, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y¹ являє собою C;

де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y³ являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R¹² вибраний з H, NH₂, NHC₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₂-C₆ алкенілу, C₂-C₆ алкінілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу, для застосування в способі запобігання або лікування раку, переважно для застосування в способі запобігання або лікування залежного від Notch раку. Згідно з даним винаходом також запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій, та набір, що містить сполуку формули (I), необов'язково з реагентами й/або інструкціями. У даному винаході також запропоноване застосування сполук формули (I) для інгібування *in vitro* або *in vitro* шляхи передачі сигналу Notch в клітинах.

Автори винаходу у даній заявці несподівано виявили, що сполуки, які суттєво відрізняються за своєю хімічною структурою від сполук, конкретно описаних у [WO2013/093885], демонструють неперевершені біологічні

властивості при інгібуванні Notch, такі як висока ефективність проти раку людини, викликаного NOTCH, і висока ефективність при придушенні генів-мішеней NOTCH.

Опис фігур

На фіг. 1 показана антипроліферативна дія сполук на лінії клітин позитивного за NOTCH і залежного від NOTCH лейкозу людини (RPMI8402). Клітини обробляли сполуками протягом 72 годин, і вплив на проліферацію кількісно визначали з використанням індикатора аламарового синього.

На фіг. 2 показаний вплив 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-аміну на N1-ICD і cMYC (ген-мішень NOTCH) у клітинах лейкозу людини. Клітини позитивного за NOTCH лейкозу людини RPMI8402 обробляли 1 мкМ 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміну та 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-аміну протягом 24 годин. Після обробки екстрагували всі білкові лізати й аналізували експресію білка за допомогою вестерн-блотингу. Дані показують, що 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін має підвищену активність у понижувальній регуляції шляху NOTCH у ракових клітинах людини у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном.

На фіг. 3 показаний вплив 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-аміну, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-аміну, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-аміну та N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-ілокси)піридин-3-аміну на N1-ICD і cMYC (ген-мішень NOTCH) у клітинах лейкозу людини. Клітини позитивного за NOTCH лейкозу людини RPMI8402 обробляли 1 мкМ 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміну та 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-аміну, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-аміну, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-аміну та N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-ілокси)піридин-3-аміну протягом 24 годин. Після обробки екстрагували всі білкові лізати й аналізували експресію білка за допомогою вестерн-блотингу. Дані показують, що 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін і N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-ілокси)піридин-3-амін мають підвищену ефективність у понижувальній регуляції шляху NOTCH у ракових клітинах людини у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном.

Докладний опис винаходу

Повний зміст усіх публікацій, заявок на патент, патентів й інших джерел, згаданих у даному описі, включений у даний опис за допомогою посилання. Публікації та заявки, розглянуті у даному документі, наведені винятково для їх опису до дати подання даної заявки. Крім того, речовини, способи та приклади наведені тільки в якості ілюстрації та не призначені для того, щоб обмежувати обсяг даного винаходу.

У випадку протиріччя даний опис, включаючи визначення, буде мати переважну силу. Якщо не визначене інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються у даному описі, мають те саме значення, що зазвичай розуміле фахівцю в даній області техніки, до якої відноситься об'єкт винаходу, описаний у даному документі. У даному описі наступні визначення наведені для полегшення розуміння даного винаходу.

У даному описі термін «містити/що містить», у цілому, вживається в змісті «включати/що включає», тобто допускається присутність однієї або більше ознак або компонентів. Терміни «містити» та «що містить» також охоплюють більше обмежені терміни «складатися» та «що складається».

У даному документі форми однини включають множини об'єктів, якщо в контексті явно не зазначене інше.

У даному описі термін «суб'єкт» є добре відомим у даній області техніки та відноситься до ссавця, включаючи собаку, кішку, пацюка, мишу, мавпу, корову, коня, козу, вівцю, свиню, верблюда, і найбільше переважно людину. У деяких варіантах реалізації суб'єктом є нужденний у лікуванні суб'єкт або суб'єкт із захворюванням або порушенням, таким як рак. Однак в інших варіантах реалізації суб'єктом може бути здоровий суб'єкт або суб'єкт, який вже пройшов лікування від раку. Даний термін не вказує на конкретний вік або стать. Таким чином, включені суб'єкти, що представляють собою дорослих, дітей та новонароджених як чоловічої, так і жіночої статі.

У даному описі терміни «рак», «ракові клітини», «клітинно-проліферативні захворювання» та «клітинно-проліферативні порушення» відносяться до фізіологічного стану в ссавців, який, як правило, характеризується нерегульованим ростом клітин або описують його. Відповідно до даного винаходу термін «рак» відноситься переважно до солідних пухлин, таким як пухлини слинної залози, печінки, головного мозку, молочної залози, передміхурової залози, товстої та прямої кишки, норки, легені, саркоми або меланоми, та пухлинам рідких тканин, що вражають кров, таким як лейкоз. Більше переважно відповідно до даного винаходу рак являє собою залежний від Notch рак, вибраний з групи, що включає аденокарциному (ACC), Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (Т-ГЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), лімфому з клітин мантийної зони, рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, меланому, пухлини головного мозку, ангиогенез пухлини, рак печінки і рак товстої та прямої кишки. Ще більше переважно залежний від Notch рак є резистентним до лікування інгібіторами γ -секретази. Приклади лікування інгібіторами γ -секретази включають 1) інгібітор гамма-секретази RO4929097 та цедиранібу малеат у лікуванні пацієнтів з розповсюдженими солідними пухлинами (NCT01131234), 2) інгібітор гамма-секретази RO4929097 у лікуванні молодих пацієнтів з рецидивуючими або рефрактерними солідними пухлинами, пухлинами ЦНС, лімфомою або Т-клітинним лейкозом (NCT01088763), 3) Дослідження МК-0752 в комбінації з тамоксифеном або летрозолом для лікування раку молочної залози на ранній стадії (NCT00756717), 4) GDC-0449 і RO4929097 у лікуванні пацієнтів з розповсюдженими раковими пухлинами або метастатичною саркомою (NCT01154452) 5) RO4929097 й ерлотинібу гідрохлорид у лікуванні пацієнтів з недрібноклітинним раком легені IV стадії або рецидивуючим недрібноклітинним раком легені (NCT01193881), 6) бікалутамід і RO4929097 у лікуванні пацієнтів з раком передміхурової залози, який вже піддавали лікуванню (NCT01200810), 7) RO4929097 у лікуванні пацієнтів з рецидивуючими інвазивними гліомами (NCT01269411), 8) інгібітор шляху передачі сигналу Notch для пацієнтів з Т-клітинним гострим лімфобластним лейкозом/лімфомою (ГЛЛ) (NCT00100152) і 9) RO4929097 у лікуванні пацієнтів з метастатичним раком товстої та прямої кишки (NCT01116687).

У даному описі термін «алкіл» відноситься до насиченої групи атомів вуглецю з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, отриманим з алкану шляхом видалення одного атома водню. C₁-C₃ алкіл включає, наприклад, метил, етил, n-пропил, ізопропіл і переважно включає нерозгалужений C₁-C₃ алкіл. C₁-C₄ алкіл

включає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил і переважно включає нерозгалужений C₁-C₄ алкіл. C₁-C₆ алкіл включає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил і н-гексил і переважно включає нерозгалужений C₁-C₆ алкіл. C₁-C₁₀ алкіл включає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл або н-децил і переважно включає нерозгалужений C₁-C₁₀ алкіл. Термін «C₀ алкіл» у даному описі відноситься до ковалентного зв'язку. Таким чином, наприклад, термін «C₀ алкілOC₀ алкіларил» відноситься до Оарилу.

Використовуваний у даному описі термін «C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларил» відноситься до Оарилу, як визначено у даному описі, коли обидві C₀-C₃ алкільні групи являють собою C₀ алкіл. Термін відноситься до OC₀-C₃ алкіларилу, коли перша C₀-C₃ алкільна група являє собою C₀ алкіл. Термін відноситься до C₀-C₃ алкілОарилу, коли друга C₀-C₃ алкільна група являє собою C₀ алкіл. Переважно C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларил являє собою C₀-C₃ алкілОарил, більше переважно Оарил або C₁-C₃ алкілОарил. Використовуваний у даному описі термін «C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарил» відноситься до Огетероарилу, як визначено у даному описі, коли обидві C₀-C₃ алкільні групи являють собою C₀ алкіл. Термін відноситься до OC₀-C₃ алкілгетероарилу, коли перша C₀-C₃ алкільна група являє собою C₀ алкіл. Термін відноситься до C₀-C₃ алкілОгетероарилу, коли друга C₀-C₃ алкільна група являє собою C₀ алкіл. Переважно C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарил являє собою C₀-C₃ алкілОгетероарил, більше переважно Огетероарил або C₁-C₃ алкілОгетероарил, найбільше переважно Огетероарил. Зазначений арил і зазначений гетероарил в C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилі й C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилі необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, переважно необов'язково заміщені NH₂.

Термін "гетероалкіл", використовуваний у даному документі, відноситься до алкільного радикалу, як визначено у даному документі, де один, два, три або чотири атоми водню замінені замісником, незалежно вибраним із групи, що складається з OR^a, C(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)NR^bR^c, S(O)_nR^d (де n являє собою ціле число від 0 до 2) і галогену, при тому розумінні, що гетероалкільний радикал приєднаний через атом вуглецю, де R^a являє собою H, C₁-C₃ алкілкарбоніл, C₁-C₃ алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл; R^b і R^c кожний незалежно являє собою H, C₁-C₃ алкілкарбоніл, C₁-C₃ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, або NR^bR^c являє собою гуанідиніл; і коли n дорівнює 0, R^d являє собою H, C₁-C₃ алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл, і коли n дорівнює 1 або 2, R^d являє собою C₁-C₃ алкіл або C₃₋₇ циклоалкіл. Переважно, термін "гетероалкіл" або "гетероалкандііл", використовуваний у даному документі, відноситься до алкільного радикалу або алкандіільного радикалу, як визначено у даному документі, де один, два, три або чотири атоми водню замінені замісником, незалежно вибраним з групи, що складається з OH, NH₂, гуанідинілу та галогену, більше переважно, де один або два атоми водню замінені замісником, незалежно вибраним із групи, що складається з OH, NH₂ і галогену. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, 2-гідроксietiл, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-1-гідроксиметилетил, 2-гідрокси-1-метилетил, 2,3-дигідроксипропіл, 1-гідроксиметилетил, 3-гідроксибутил, 2,3-дигідроксибутил, 1-гідрокси-2-метилпропіл, 3-гідрокси-1-(2-гідроксietiл)-пропіл, 2-гідрокси-1-метилпропіл, 1,1,1-трифторетил, 1,1,1-трифторметил, 2,2,3,3-тетрафторпропіл.

Використовуваний у даному описі термін «C₃₋₁₂ циклоалкіл» і «C₃₋₇ циклоалкіл» відноситься до одновалентної насиченої моноциклічної або біциклічної вуглеводневої групи, переважно одновалентної насиченої моноциклічної групи з 3-12 або 3-7 атомів вуглецю, відповідно, отриманої з циклоалкану шляхом видалення одного атома водню. Термін «C₃₋₇ циклоалкіл» включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. У даному описі терміни «C₃₋₁₂ циклоалкіл» і «C₃₋₇ циклоалкіл» також включають циклоалкільні групи, які містять C₁₋₃ алкільний радикал. Приклади таких «C₃₋₇ циклоалкільних» груп включають циклопропілметил, 2-циклопропілетил, циклобутилметил, 2-циклобутилетил, циклопентилметил, 2-циклопентилетил. У даному винаході циклоалкільні групи можуть бути необов'язково заміщені.

Терміни «арилокси» або «Оарил», які використовуються у даному документі взаємозамінно, відносяться до радикала -OR, де R являє собою арил, як визначено у даному документі, наприклад, фенокси.

Терміни «C₁-C₆ алкокси» або «OC₁-C₆ алкіл», які використовуються у даному документі взаємозамінно, відносяться до радикала -OR, де R являє собою C₁-C₆ алкіл, як визначено у даному документі. Прикладами є метокси, етокси, пропокси, бутокси.

У даному контексті термін «арил» відноситься до моно- або біциклічної карбоциклічної кільцевої системи, що містить одне або два ароматичні кільця, і переважно являє собою моноциклічну карбоциклічну кільцеву систему. Арильна група також може бути конденсована з циклогексановим, циклогексеновим, циклопентановим або циклопентеновим кільцем або з циклогексановим, циклогексеновим, циклопентановим або циклопентеновим кільцем, що містять карбонільну групу. Арильні групи згідно з даним винаходом можуть бути необов'язково заміщені, як додатково описано нижче. Переважна арильна група та необов'язково заміщена арильна група відповідно до даного винаходу являють собою фенільну групу або заміщену фенільну групу. Замісники можуть являти собою, наприклад, NH₂, OC₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ гетероалкіл, галоген, CN, C₃-C₁₂ циклоалкіл, C₃-C₁₂ гетероцикліл, C(O)R¹², C₁-C₆ алкіл C(O)R¹².

Термін «гетероарил» у даному документі відноситься до заміщених і незаміщених ароматичних 5- або 6-членних моноциклічних груп і 9- або 10-членних біциклічних груп, переважно заміщеної та незаміщеної ароматичної 5- або 6-членної моноциклічної групи, які містять щонайменше один гетероатом (O, S або N) у щонайменше одному з кілець. Кожне кільце гетероарильної групи, що містить гетероатом, може містити один або два атоми кисню або сірки і/або від одного до чотирьох атомів азоту, за умови, що загальне число гетероатомів у кожному кільці становить чотири або менше та кожне кільце містить щонайменше один атом вуглецю. Конденсовані кільця, що складають біциклічну групу, можуть містити тільки атоми вуглецю та можуть бути насиченими, частково насиченими або ненасиченими. Гетероарильні групи повинні включати щонайменше одне повністю ароматичне кільце, але інше конденсоване кільце або кільця можуть бути ароматичними або неароматичними. Гетероарильна група може бути приєднана до будь-якого доступного атома азоту або вуглецю будь-якого кільця. Гетероарильні групи згідно з даним винаходом можуть бути необов'язково заміщені, як додатково описано нижче. Як правило, гетероарильна група та необов'язково заміщена гетероарильна група,

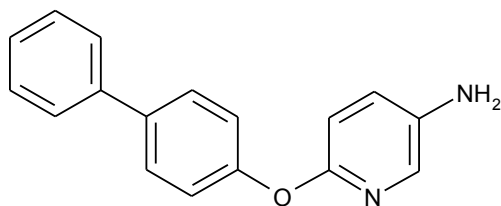
відповідно, у даному винаході вибрані з групи, що складається з заміщених і/або незаміщених ароматичних 5- або 6-членних моноциклічних груп, які містять щонайменше один гетероатом (O, S або N), переважно один або два гетероатоми, вибраних з S і N, у кільці, більше переважно один S і один N у кільці або один або два N у кільці. Переважна гетероарильна група являє собою необов'язково заміщену гетероарильну групу, вибрану з групи, що складається з необов'язково заміщеної піридинільної групи, необов'язково заміщеної піримідинільної групи, необов'язково заміщеної ді- або триазинової групи, необов'язково заміщеної тiazольної групи, необов'язково заміщеної оксазольної групи та необов'язково заміщеної імідазольної групи. Ще більше переважна гетероарильна група являє собою необов'язково заміщену піридинільну групу, необов'язково заміщену піримідинільну групу, необов'язково заміщену імідазольну групу або необов'язково заміщену тiazольну групу. Найбільше переважно в якості гетероарильної групи у даному винаході використовують необов'язково заміщену піридинільну групу, необов'язково заміщену імідазольну групу або необов'язково заміщену тiazольну групу. Необов'язкові замісники можуть являти собою, наприклад, NH₂, OC₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ гетероалкіл, галоген, CN, C₃-C₁₂ циклоалкіл, C₃-C₁₂ гетероцикліл, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹² або NH₂, OC₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ гетероалкіл, галоген, CN, C₃-C₁₂ циклоалкіл, C₃-C₁₂ гетероцикліл.

Термін «гетероцикліл» у даному документі означає насичене моноциклічне кільце з 3-12, переважно з 3-7, більше переважно з 5-6 атомами в кільці, яке містить до 3, переважно 1 або 2 гетероатоми, вибраних незалежно з азоту, кисню або сірки, і де інші атоми в кільці являють собою атоми вуглецю. Приклади таких насичених гетероциклів включають [1,3]діоксаніл, [1,3]діоксоланіл, піролідиніл, морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, оксазолідиніл, тiazолідиніл, азепаніл і тому подібне. Переважно такі гетероциклільні групи є незаміщеними.

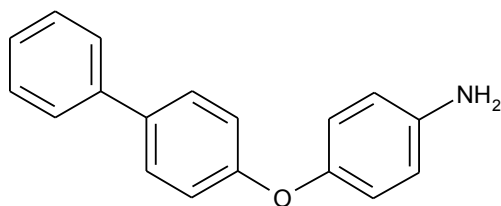
Терміни «гало» або «галоген», використовувані у даному документі, відносяться до F, Cl, Br або I і переважно являють собою F, Cl або Br, більше переважно F.

Термін «необов'язково заміщений» або «заміщений» означає, що зазначена група заміщена однією або більше додатковими групами, переважно однією додатковою групою, індивідуально та незалежно вибраними з перерахованих груп.

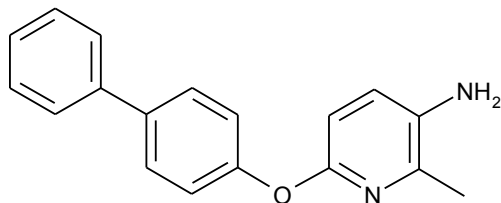
Сполука 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



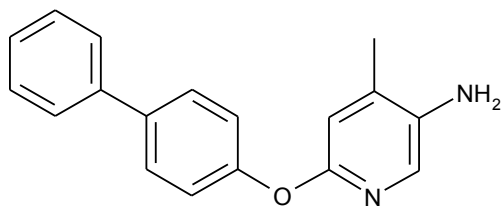
Сполука 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



Сполука 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:

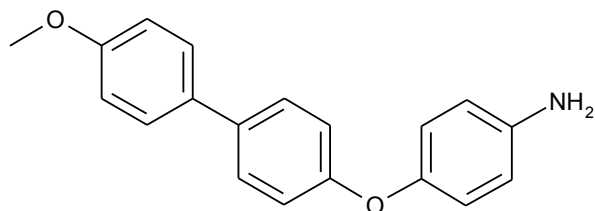


Сполука 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



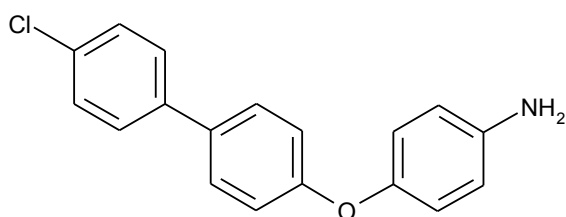
Сполука 4-(4'-метоксибіфеніл-4-ілокси)феніламін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:

4-(4'-метоксибіфеніл-4-ілокси)феніламін



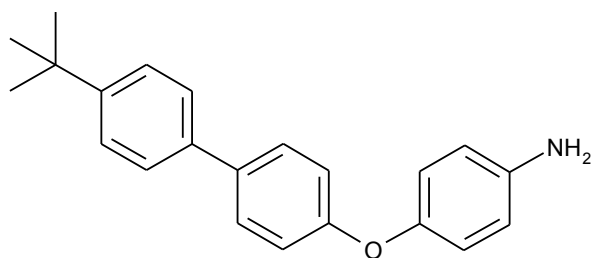
Сполука 4-(4'-хлорбіфеніл-4-ілокси)феніламін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:

4-(4'-хлорбіфеніл-4-ілокси)феніламін

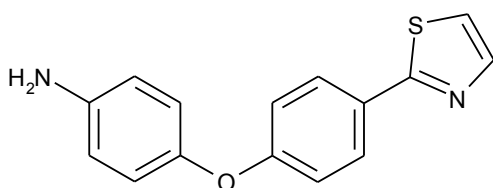


Сполука 4-(4'-трет-біфеніл-4-ілокси)феніламін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:

4-(4'-трет-бутил-біфеніл-4-ілокси)феніламін:

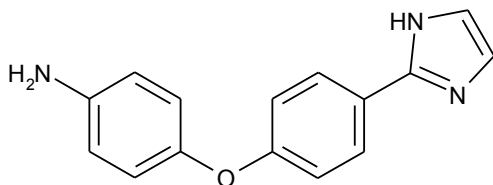


Сполука 4-(4-(тіазол-2-іл)феноксі)анілін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



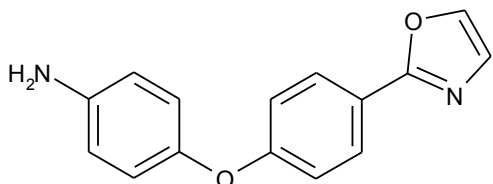
4-(4-(тіазол-2-іл)феноксі)анілін

Сполука 4-(4-(1H-імідазол-2-іл)феноксі)анілін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



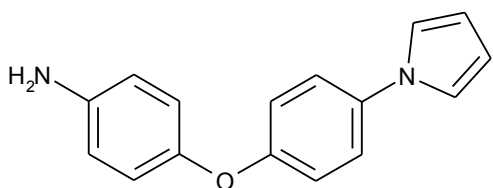
4-(4-(1H-імідазол-2-іл)феноксі)анілін

Сполука 4-(4-(оксазол-2-іл)феноксі)анілін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



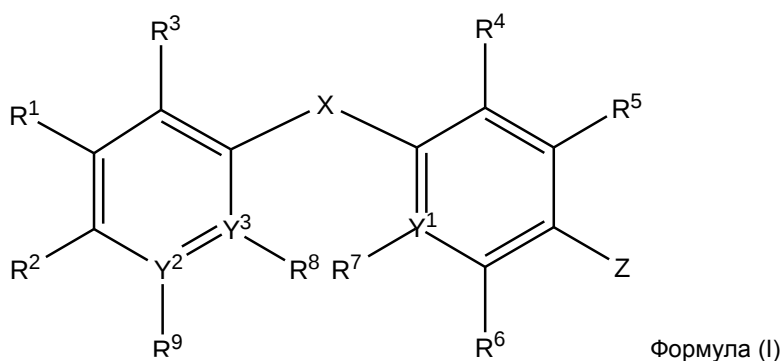
4-(4-(оксазол-2-іл)феноксі)анілін

Сполука 4-(4-(1H-пірол-1-іл)феноксі)анілін, яка виключена зі сполук формули (I) у деяких аспектах або варіантах реалізації даного винаходу, має наступну хімічну структуру:



4-(4-(1H-пірол-1-іл)феноксі)анілін

Таким чином, у першому аспекті даного винаходу запропонована сполука формули (I)



її фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери,

де X вибраний з CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH, N(C₁-C₃ алкіл), S, SO і O;

де Y¹, Y² і Y³ кожний незалежно вибраний з N і C;

де Z являє собою NR¹⁰R¹¹, де кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з H і C₁-C₆ алкілу;

де R¹ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіл гетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероариллом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹²;

де R³ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси;

де кожний з R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибраний з H, галогену, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂

циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y¹ являє собою C;

де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y³ являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R¹² вибраний з H, NH₂, NHC₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₂-C₆ алкенілу, C₂-C₆ алкінілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;

за умови, що сполука формули (I) не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін і 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, переважно за умови, що сполука формули (I) не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 4-(4'-метокси-біфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-хлор-біфеніл-4-ілокси)феніламін і 4-(4'-трет-бутил-біфеніл-4-ілокси)феніламін, більше переважно за умови, що сполука формули (I) не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 4-(4'-метокси-біфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-хлор-біфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-трет-бутил-біфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4-тіазол-2-іл)феноксіанілін, 4-(4-(1H-імідазол-2-іл)феноксі)анілін, 4-(4-(оксазол-2-іл)феноксі)анілін і 4-(4-(1H-пірол-1-іл)феноксі)анілін.

Шлях передачі сигналу Notch є еволюційно консервативним, й основними молекулярними «учасниками» даного шляху є ліганди (Delta і Jagged), рецептори Notch і фактори транскрипції (Shih Iem, Wang TL in Cancer Res 2007;67(5):1879–82). Notch являє собою трансмембранний гетеродимерний рецептор, й існує чотири різні елементи (Notch1, Notch2, Notch3 і Notch4) у людей та гризунів. У фізіологічному стані зв'язування ліганду Notch з його рецептором ініціює передачу сигналу Notch шляхом вивільнення внутрішньоклітинного домена рецептора Notch (Notch-ICD) через каскад протеолітичного розщеплення під дією як α-секретази (що також називається «фактор некрозу пухлино-альфа-перетворюючий фермент»), так і γ-секретази. Потім вивільнений внутрішньоклітинний Notch-ICD транслюється в ядро, де модулює експресію генів головним чином шляхом зв'язування з убіквітарним фактором транскрипції, CBF1, супресором Hairless, Lag-1 (CSL). Дане зв'язування залучає активаторів транскрипції в комплекс CSL і перетворює його з репресора транскрипції в активатор, який «включає» декілька нижчележачих ефекторів. Фізіологічні функції передачі сигналу Notch багатогранні та включають підтримання стовбурних клітин, визначення долі клітин і регуляцію диференціювання при розвитку, а також в онкогенезі.

У ракових пухлинах молекулярно-генетичні зміни, такі як хромосомна транслокація, крапкові мутації та хромосомна ампліфікація в локусах рецепторів Notch, являють собою відомі механізми конститутивної активації шляхи Notch. Незважаючи на різні механізми, вони всі викликають підвищені рівні внутрішньоклітинного Notch-IC. Онкогенний потенціал Notch був уперше виявлений при Т-клітинному гострому лімфобластному лейкозі (Т-ГЛЛ), аденоїдно-кістозній карциномі (ACC), раку молочної залози та хронічному лімфоцитарному лейкозі (ХЛЛ) людини. Тоді як передача сигналу Notch1 необхідна для нормального розвитку попередників Т-клітин, конститутивна активація передачі сигналу Notch1 внаслідок молекулярно-генетичних змін пов'язана з Т-ГЛЛ. Наприклад, інтерстиціальні делеції позаклітинної частини Notch1 людини внаслідок хромосомної транслокації пов'язані з ~1% випадків Т-ГЛЛ й активуючі крапкові мутації Notch1 присутні у приблизно 50% випадків Т-ГЛЛ. Виникнення Т-клітинного лейкозу/лімфоми спостерігали в моделі в трансгенних мишей Notch-ICD, що вказує на причинну роль активації Notch у розвитку Т-ГЛЛ. При недрібноклітинному раку легені була ідентифікована хромосомна транслокація у підгрупі пухлин і вважається, що зазначена транслокація збільшує транскрипцію Notch3 у пухлинах. При раку яєчника було виявлено, що ампліфікація гена Notch3 відбувалася приблизно у 19% пухлин, а надекспресію Notch3 виявляли у більше половини серозних карцином яєчників. Подібним чином, була продемонстрована активація передачі сигналу Notch у розвитку раку молочної залози. У моделях у тварин конститутивно активна експресія Notch4 викликає пухлини молочних залоз у мишей, і мутації, що активують Notch1, вносять вклад у розвиток Т-ГЛЛ. Недавнє дослідження також показує, що надекспресія активованого Notch1 і Notch3 у трансгенних мишей блокує розвиток молочних залоз й індукує пухлини молочних залоз у мишей. Активація передачі сигналу Notch також залучена в метастазування клітин раку молочної залози в легені та кістки. Надекспресія Notch3 досить для індукування утворення пухлини хоріоїдного сплетіння в моделі в мишей, що дозволяє припустити роль Notch3 у розвитку деяких видів пухлин головного мозку.

Даний винахід також включає хімічні модифікації сполук згідно з даним винаходом для продовження часу їх життя. Необмежуючі приклади способів тимчасового, або оборотного, пегілювання лікарських засобів, включаючи лікарські засоби на основі поліпептидів, наведені у [патентах US4935465 (виданому 19 червня 1990 року) і US6342244 (виданому 29 січня 2002 року); і в опублікованій заявці US2006/0074024]. Фахівець у даній області техніки, як правило, знайде більше докладну інформацію про реагенти на основі ПЕГ, наприклад, в опублікованих заявках [WO2005047366, US2005171328] і тих, які перераховані в каталозі реагентів [NEKTAR PEG Reagent Catalog® 2005-2006 (Nektar Therapeutics, Сан-Карлос, Каліфорнія, США)].

Даний винахід також відноситься до солей, гідратів або сольватів сполук формули (I). Переважно, дані солі, гідрати та/або сольвати є фармацевтично прийнятними. Відповідно до даного винаходу фармацевтично прийнятні солі одержують з кислотних неорганічних або органічних сполук, або лужних неорганічних або органічних сполук. У даному описі термін «фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до солі, яка зберігає біологічну ефективність вільних кислот й основ зазначеної сполуки, й яка не є біологічно або іншим способом

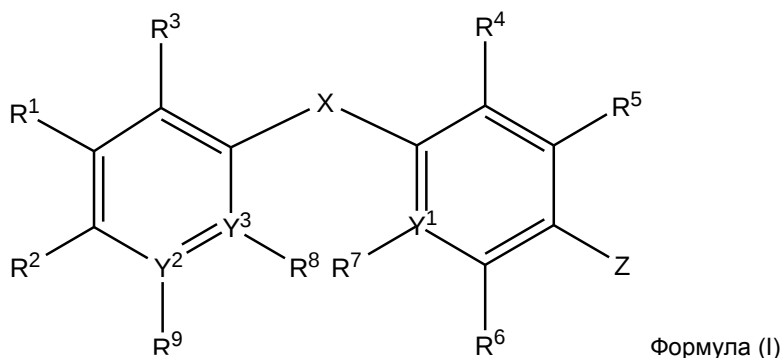
небажаною.

Винахід також відноситься до стереоізомерів сполук формули (I). Терміни «стереоізомер» або «стереоізомери» відносяться до сполук, які відрізняються хіральністю одного або більше стереоцентрів. Стереоізомери включають енантіомери та діастереомери. Сполука формули (I) може існувати в стереоізомерній формі, якщо вони містять один або більше асиметричних центрів або подвійний зв'язок з асиметричним заміщенням і, відповідно, можуть бути отримані у вигляді окремих стереоізомерів або у вигляді сумішей. Якщо не зазначено інше, даний опис включає окремі стереоізомери, а також суміші. Способи визначення стереохімії та поділу стереоізомерів добре відомі у даній області техніки (див. обговорення в 4 главі в [ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4TH ED., J.MARCH, JOHN WILEY AND SONS, NEW YORK, 1992]).

Фахівцю в даній області техніки відомо, що, якщо сполуки згідно з даним винаходом містять заряджену групу, підходящий протиіон буде отриманий з органічної або неорганічної кислоти. Такі протиіони включають галогенід (наприклад, хлорид, бромід, фторид, йодид), сульфат, фосфат, ацетат, сукцинат, цитрат, лактат, малеат, фумарат, пальмітат, холат, глутамат, глутарат, тарtrat, стеарат, саліцилат, метансульфонат, бензолсульфонат, сорбат, пікрат, бензоат, цинамат і т.п. Якщо полярний фрагмент являє собою негативно заряджену групу, підходящий протиіон буде вибраний з натрію, амонію, барію, кальцію, міді, заліза, літію, калію, цинку та т.п.

У додатковому аспекті даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуки згідно з даним винаходом, їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або стереоізомери та фармацевтично прийнятний носій.

Таким чином, у додатковому аспекті даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I)



її фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери,

де X вибраний з CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH, N(C₁-C₃ алкіл), S, SO і O;

де Y¹, Y² і Y³ кожний незалежно вибраний з N і C;

де Z являє собою NR¹⁰R¹¹, де кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з H і C₁-C₆ алкілу;

де R¹ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіл гетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹²;

де R³ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси;

де кожний з R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибраний з H, галогену, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y¹ являє собою C;

де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y³ являє собою C;

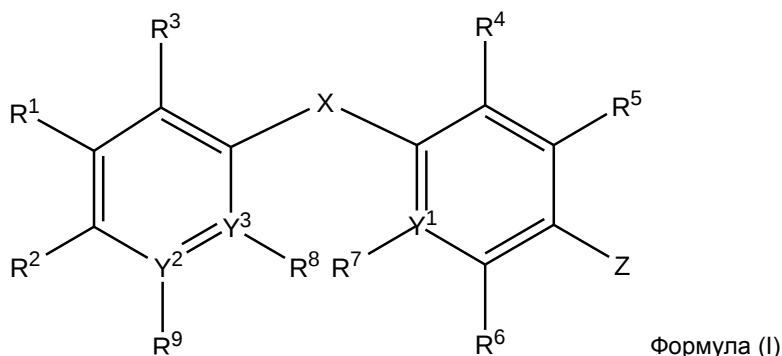
де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R¹² вибраний з H, NH₂, NHC₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₂-C₆ алкенілу, C₂-C₆ алкінілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу; і

фармацевтично прийнятний носій. Переважно сполука формули (I), що міститься у фармацевтичній композиції, не являє собою 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, більше переважно не є 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-

піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін і 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін. Ще більше переважно сполука формули (I), що міститься у фармацевтичній композиції, не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 4-(4'-метоксибіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-хлорбіфеніл-4-ілокси)феніламін і 4-(4'-трет-бутилбіфеніл-4-ілокси)феніламін. Зокрема, сполука формули (I), що входить до складу фармацевтичної композиції, не є 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 4-(4'-метоксибіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-хлорбіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-трет-бутилбіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)анілін, 4-(1H-імідазол-2-іл)фенокси)анілін, 4-(оксазол-2-іл)фенокси)анілін і 4-(4-(1H-пірол-1-іл)фенокси)анілін.

У додатковому аспекті даного винаходу запропонована сполука формули (I)



її фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери,
де X вибраний з CH₂, CF₂, CHF, CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH, N(C₁-C₃ алкіл), S, SO і O;
де Y¹, Y² і Y³ кожний незалежно вибраний з N і C;
де Z являє собою NR¹⁰R¹¹, де кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з H і C₁-C₆ алкілу;
де R¹ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіл гетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; і C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;
де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹²;
де R³ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси;
де кожний з R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибраний з H, галогену, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу;
де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y¹ являє собою C;
де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу й C₁-C₆ алкокси, коли Y³ являє собою C;
де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;
де R¹² вибраний з H, NH₂, NHC₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ гетероалкілу, C₂-C₆ алкенілу, C₂-C₆ алкінілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу та C₃-C₁₂ гетероциклілу для застосування у способі запобігання або лікування раку. Переважно сполука формули (I) для застосування у способі запобігання або лікування раку не являє собою 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, більше переважно не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін і 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін. Ще більше переважно сполука формули (I) для застосування у способі запобігання або лікування раку не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 4-(4'-метоксибіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-хлорбіфеніл-4-ілокси)феніламін і 4-(4'-трет-бутилбіфеніл-4-ілокси)феніламін. Зокрема, сполука формули (I) для застосування у способі профілактики або лікування раку не являє собою 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-піридин-3-амін, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 4-(4'-метоксибіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-хлорбіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4'-трет-бутилбіфеніл-4-ілокси)феніламін, 4-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)анілін, 4-(1H-імідазол-2-іл)фенокси)анілін, 4-(4-

Коли R¹ являє собою C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларил або C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіл гетероарил, необов'язкові заміщення арилу та гетероарильної групи переважно перебувають у пара-положенні.

Коли R⁹ являє собою C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларил або C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарил, необов'язкові заміщення арилу та гетероарильної групи переважно перебувають у пара-положенні. Відповідно до одного з варіантів реалізації X вибраний з CH₂, CF₂, CHF, NH, N(C₁-C₃ алкіл), S, SO і O. У додатковому варіанті реалізації X вибраний з CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкілу, S, SO і O. У переважному варіанті реалізації винаходу X вибраний з CH₂, NH і O. У більше переважному варіанті реалізації X вибраний з CH₂, CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH і O. У ще більше переважному варіанті здійснення X вибраний з CH₂, CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкілу й O. В особливо переважному варіанті реалізації X вибраний з CH₂, CO, CHON, CHONCH₃ й O. У більше переважному варіанті реалізації X вибраний з CH₂ й O. У ще більше переважному варіанті здійснення X являє собою O.

В одному варіанті реалізації R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил заміщений замісником, вибраним з NH_2 , OC_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} гетероалкілу, галогену, CN , C_3-C_{12} циклоалкілу, C_3-C_{12} гетероциклілу, $C(O)R^{12}$ і C_{1-6} алкіл $C(O)R^{12}$. У додатковому варіанті реалізації R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , OC_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} гетероалкілом, галогеном, CN , $C(O)R^{12}$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^{12}$.

У переважному варіанті реалізації R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом, $C(O)R^{12}$ і C_1-C_6 алкіл $C(O)R^{12}$. У більше переважному варіанті реалізації R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN , $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкіл $C(O)R^{12}$. У ще одному більше переважному варіанті реалізації R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом. В особливі переважному варіанті реалізації R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені C_1-C_6 алкілом, галогеном, C_1-C_6 гетероалкілом, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкіл $C(O)R^{12}$. У

переважно вибраний з Н, галогену та метилу, коли Y^2 являє собою С. У ще більше переважному варіанті реалізації R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з Н, галогену та метилу, коли Y^2 являє собою С. У конкретному переважному варіанті реалізації винаходу R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з Н та галогену, переважно Н, коли Y^2 являє собою С.

В одному варіанті реалізації винаходу R^7 відсутній, коли Y^1 являє собою N, або вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу, коли Y^1 являє собою С, переважно вибраний з Н, галогену та метилу, коли Y^1 являє собою С, R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу, переважно вибраний з Н, галогену та метилу, коли Y^3 являє собою С, і R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу, переважно вибраний з Н, галогену та метилу, коли Y^2 являє собою С.

У переважному варіанті реалізації винаходу R^7 відсутній, коли Y^1 являє собою N, або вибраний з Н, і галогену, коли Y^1 являє собою С, R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або являє собою Н, коли Y^3 являє собою С, і R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з Н та метилу, коли Y^2 являє собою С.

Згідно з одним з варіантів реалізації щонайменше один з R^{10} і R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл, переважно C_1-C_4 алкіл, більше переважно метил. У переважному варіанті реалізації R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з Н та метилу. У більше переважному варіанті реалізації R^{10} являє собою Н, і R^{11} вибраний з Н й C_1-C_4 алкілу. У ще більше переважному варіанті реалізації R^{10} являє собою Н, а R^{11} являє собою Н або метил. У конкретному переважному варіанті реалізації R^{10} являє собою Н, і R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл. У більше переважному варіанті реалізації R^{10} являє собою Н, і R^{11} являє собою C_1-C_4 алкіл. Згідно з ще більше особливо переважним варіантом реалізації R^{10} являє собою Н, а R^{11} являє собою метил.

Згідно з одним з варіантів реалізації R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу. У переважному варіанті реалізації R^{12} вибраний з NH_2 , C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу. У більше переважному варіанті реалізації R^{12} являє собою NH_2 .

Згідно з одним з варіантів реалізації Y^1 являє собою N. У переважному варіанті реалізації Y^1 і Y^2 кожний незалежно вибраний з N і С, і Y^3 являє собою С. У більше переважному варіанті реалізації Y^1 вибраний з N і С, і Y^2 і Y^3 вибраний з N і С, за умови, що один з Y^2 і Y^3 являє собою С. В особливо переважному варіанті реалізації Y^1 являє собою N, і R^7 відсутній, Y^2 вибраний з N і С, і Y^3 являє собою С. У більше переважному варіанті реалізації Y^1 являє собою N, і R^7 відсутній.

Згідно з одним з варіантів реалізації щонайменше один із замісників, вибраних з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^9 , не являє собою Н. Згідно з додатковим варіантом реалізації щонайменше один із замісників, вибраних з R^1 , R^3 , R^8 і R^9 , не являє собою Н.

Переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі,

де Х вибраний з CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкілу, NH і O, переважно вибраний з CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкілу й O;

де Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний незалежно вибраний з N і С, переважно Y^1 і Y^2 кожний незалежно вибраний з N і С, і Y^3 являє собою С, більше переважно Y^1 являє собою N і R^7 відсутній, Y^2 вибраний з N і С і Y^3 являє собою С;

де Z являє собою $NR^{10}R^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з N і C_1-C_6 алкілу;

де R^1 вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_{12} циклоалкілу, C_3-C_{12} гетероциклілу, C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 гетероалкілу, C_0-C_3 алкілОС $_0-C_3$ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом; C_0-C_3 алкілОС $_0-C_3$ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом; й C_1-C_6 алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом;

де R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом, C(O) R^{12} , C_1-C_6 алкілC(O) R^{12} ;

де R^3 вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу;

де кожний з R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибраний з Н, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу;

де R^7 відсутній, коли Y^1 являє собою N, або вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу, коли Y^1 являє собою С;

де R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу, коли Y^3 являє собою С;

де R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу, коли Y^2 являє собою С; і

де R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу.

Крім того, особливо переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі,

де Х вибраний з CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкілу, NH і O, переважно вибраний з CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкілу й O;

де Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний незалежно вибраний з N і С, переважно Y^1 і Y^2 кожний незалежно вибраний з N і С, і Y^3 являє собою С, більше переважно Y^1 являє собою N і R^7 відсутній, Y^2 вибраний з N і С і Y^3 являє собою С;

де Z являє собою $NR^{10}R^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з N і C_1-C_6 алкілу;

де R^1 вибраний з Н, галогену, C_1-C_6 алкілу, C_3-C_{12} циклоалкілу, C_3-C_{12} гетероциклілу, C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 гетероалкілу, C_0-C_3 алкілОС $_0-C_3$ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом; C_0-C_3 алкілОС $_0-C_3$ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом; й C_1-C_6 алкілу, заміщеного арилом

Ще більше переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі.

де Y^1, Y^2, Y^3 кожний незалежно вибраний з N і C , переважно Y^1 і Y^2 кожний незалежно вибраний з N і C , і Y^3 являє собою C . більше переважно Y^1 являє собою N і R^7 відсутній. Y^2 вибраний з N і C і Y^3 являє собою C ;

[illegible]

де R¹ вибраний з C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіл арилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, переважно необов'язково заміщений NH₂; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіл гетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, переважно необов'язково заміщений NH₂; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, переважно, заміщений NH₂, де R¹ переважно вибраний з C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, переважно необов'язково заміщений NH₂; й C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, переважно необов'язково заміщений NH₂;

де R^3 вибраний з H, галогену й C_1 - C_4 алкілу:

де R^7 відсутній, коли Y^1 являє собою N, або вибраний з H, галогену й C_1 - C_4 алкілу, коли Y^1 являє собою C;

де R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або вибраний з H, галогену й C_1 - C_4 алкілу, коли Y^3 являє собою C; і

де R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з H, галогену й C_1 - C_4 алкілу, коли Y^2 являє собою C.

де X вибраний з CH_2 , NH і O ;

де Z являє собою $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з H й $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу;

де R¹ вибраний з Н, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси; C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілОС₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілОС₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероариллом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, ОС₁-С₆ алкілом, С₁-С₆ алкілом, С₁-С₆ гетероалкілом, галогеном, CN, С₃-С₁₂ циклоалкілом, С₃-С₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², С₁-С₆ алкілC(O)R¹².

де R^3 вибраний з H, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу;

де кожний з R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибраний з H, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 гетероалкілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y¹ являє собою C;

де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y³ являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y² являє собою C; i

де R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілу та C_{1-6} гетероалкілу.

Крім того, переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі.

де X вибраний з CH_2 , NH і O :

де Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний незалежно вибраний з $N \setminus C$, переважно Y^1 і Y^2 кожний незалежно вибраний з $N \setminus C$, і Y^3 являє собою C , більше переважно Y^1 являє собою $N \setminus R^7$ відсутній, Y^2 вибраний з $N \setminus C$ і Y^3 являє собою C ;

де Z являє собою $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з H й $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу;

де R¹ вибраний з Н, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси; C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілОС₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілОС₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероариллом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкілC(O)R¹².

де R^3 вибраний з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_{12} циклоалкілу;

де кожний з R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибраний з H, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 гетероалкілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y¹ являє собою C;

де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y³ являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли

де R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу; за умови, що, коли R^1 вибраний з C_0-C_3 алкіл OC_0-C_3 алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH_2 , OC_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом; C_0-C_3 алкіл OC_0-C_3 алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH_2 , OC_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом; й C_1-C_6 алкілу, заміщеного арилом або гетероарилом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , OC_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 гетероалкілом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкілом, C_3-C_{12} гетероциклілом, R^2 вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH_2 , галогеном, CN , переважно зазначений арил і зазначений гетероарил є незаміщеними.

де R⁸ відсутній, коли Y³ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y³ являє собою C; i

[illegible]

[illegible]

де Х вибраний з CH₂, CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкілу, NH й O;
де Y¹, Y² і Y³ кожний незалежно вибраний з N і C;
де Z являє собою NR¹⁰R¹¹, де кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з H і C₁-C₆ алкілу;
де R вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси та C₁-C₆ гетероалкілу;

де R³ вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу;

де кожний з R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибраний з H, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 гетероалкілу;

де R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або вибраний з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_{12} циклоалкілу, коли Y^3 являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y² являє собою C; і

де R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу.

Більше переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі:

де X вибраний з CH_2 , CO , CHON , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, NH і O ;

де Y^1, Y^2 і Y^3 кожний незалежно вибраний з N і C ;

де Z являє собою $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з H і $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу;

де R¹ вибраний з Н, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероариллом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, OC₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкіл C(O)R¹²;

де R^3 вибраний з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_{12} циклоалкілу;

де кожний з R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибраний з H, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 гетероалкілу;

де R⁷ відсутній, коли Y¹ являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y¹ являє собою C;

де R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або вибраний з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_{12} циклоалкілу, коли Y^3 являє собою C;

де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену, C₁-C₆ алкілу та C₃-C₁₂ циклоалкілу, коли Y² являє собою C; і

де R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу.

Ще більше переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі.

де X вибраний з CH_2 , CO , CHON , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, NH й O ;

де Y^1 являє собою N , і R^7 відсутній, Y^2 вибраний з N і C , і Y^3 являє собою C ;

де Z являє собою $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з H й $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу;

де R¹ вибраний з Н, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₁₂ циклоалкілу, C₃-C₁₂ гетероциклілу, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкілу, C₀-C₃ алкілОC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; C₀-C₃ алкілОC₀-C₃ алкілгетероарилу, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом; й C₁-C₆ алкілу, заміщеного арилом або гетероариллом, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, ОС₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ гетероалкілом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкілом, C₃-C₁₂ гетероциклілом;

де R² вибраний з арилу та гетероарилу, де зазначений арил і зазначений гетероарил необов'язково заміщені NH₂, ОС₁₋₆ алкілом, С₁₋₆ алкілом, С₁₋₆ гетероалкілом, галогеном, CN, С₃₋₁₂ циклоалкілом, С₃₋₁₂ гетероциклілом, C(O)R¹², С₁₋₆ алкіл C(O)R¹²;

де R^3 вибраний з H, галогену, C_1-C_6 алкілу та C_3-C_{12} циклоалкілу;

де кожний з R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибраний з H, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 гетероалкілу;

де R^8 вибраний з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_{12} циклоалкілу;

де R^9 відсутній, коли Y^2 являє собою N, або вибраний з H, галогену, C_1 - C_6 алкілу та C_3 - C_{12} циклоалкілу, коли Y^2 являє собою C; i

де R^{12} вибраний з NH_2 , NHC_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкілу та C_1-C_6 гетероалкілу.

Ще більше переважними сполуками формули (I), їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або стереоізомерами є такі.

де X вибраний з CH_2 , CO , CHON , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, NH й O ;

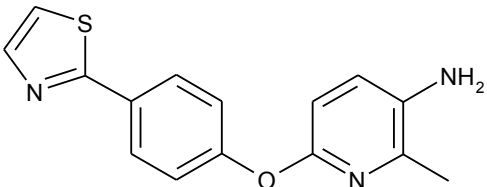
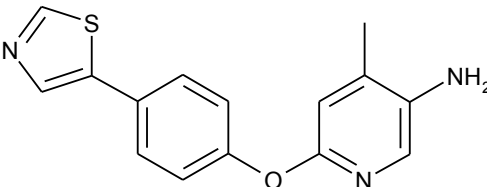
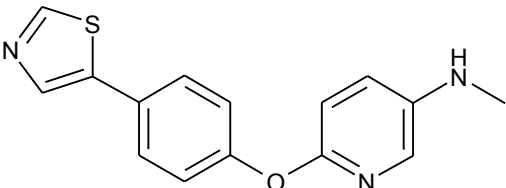
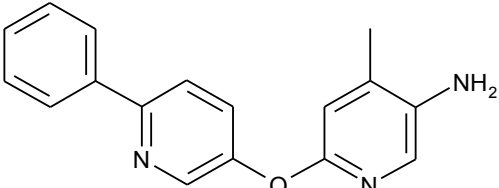
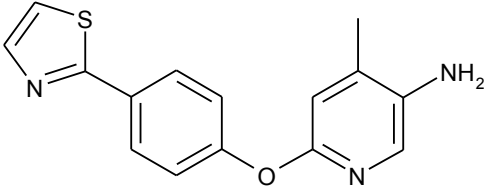
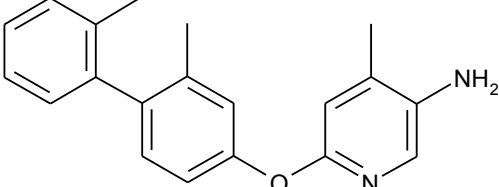
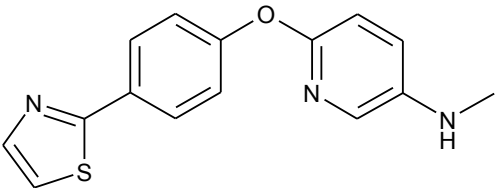
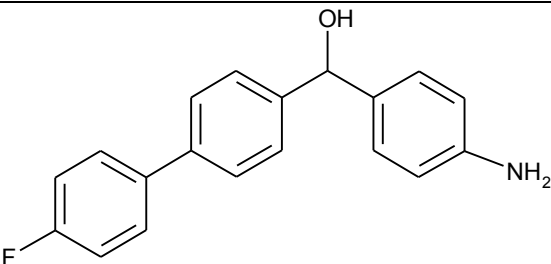
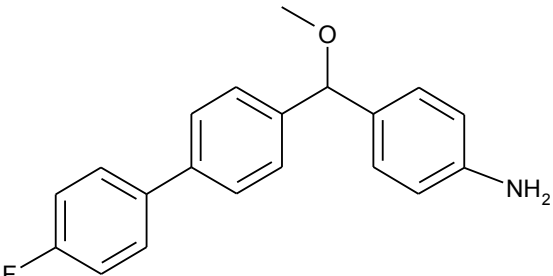
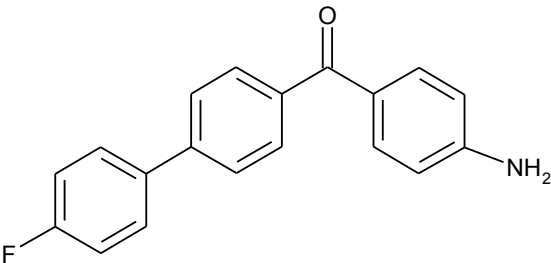
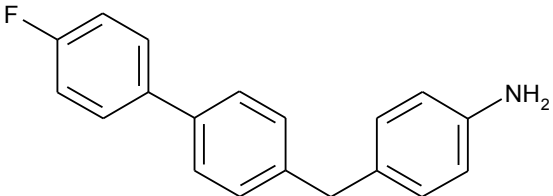
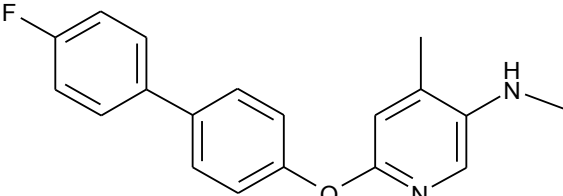
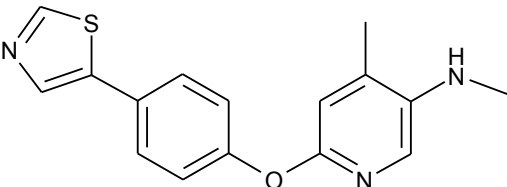
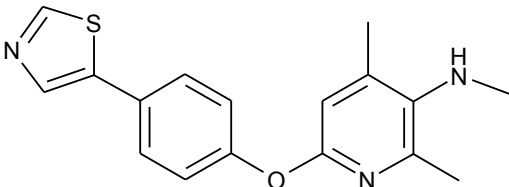
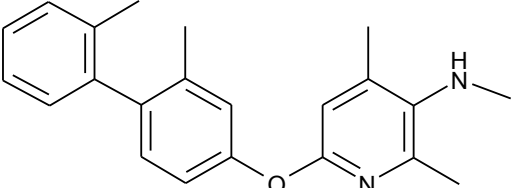
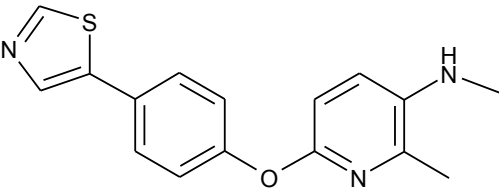
де Y^1, Y^2 і Y^3 кожний незалежно вибраний з N і C ;

де Z являє собою $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, де кожний з R^{10} і R^{11} незалежно вибраний з H і $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу;

де R¹ вибраний з H, C₁-C₆ алкілу, C₀-C₃ алкілOC₀-C₃ алкіларилу, де зазначений арил необов'язково заміщений

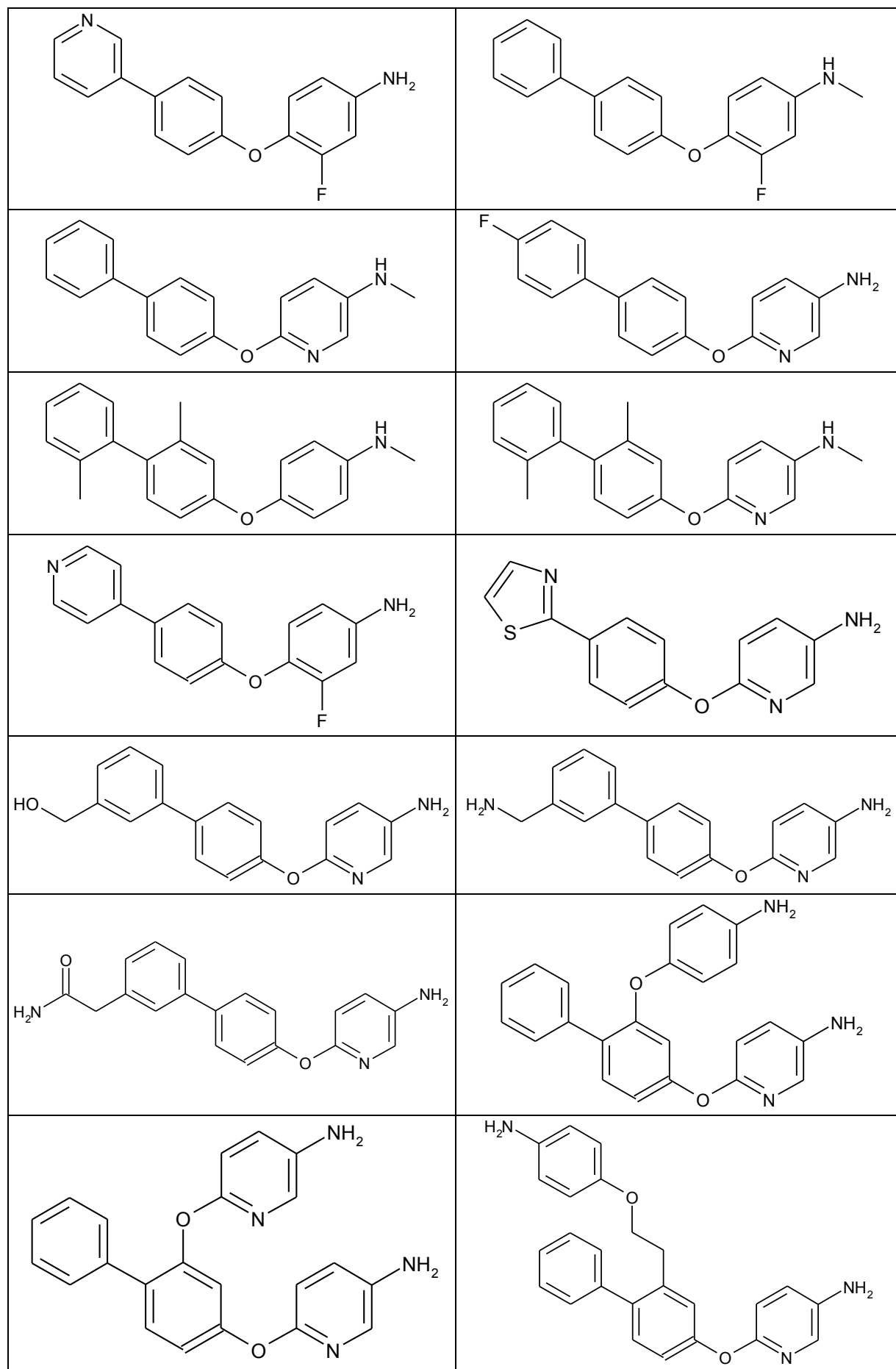
де R^8 відсутній, коли Y^3 являє собою N, або вибраний з H, галогену й C_1 - C_4 алкілу, коли Y^3 являє собою C; і

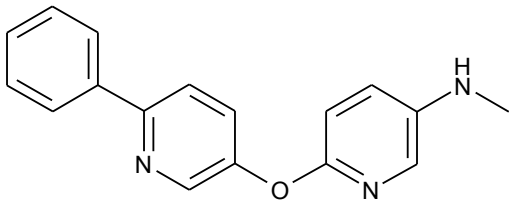
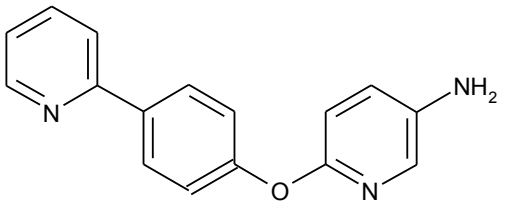
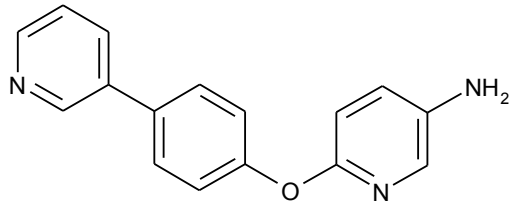
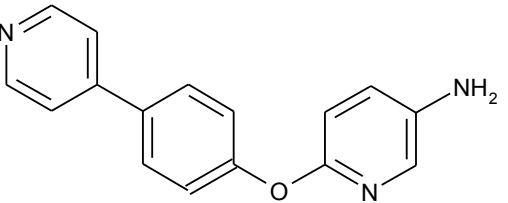
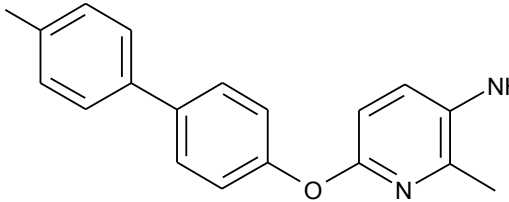
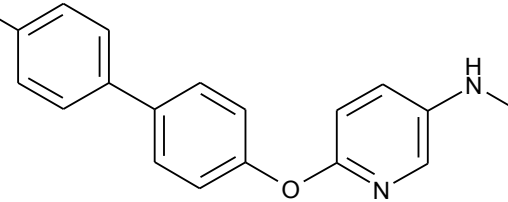
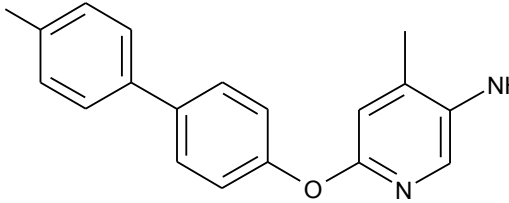
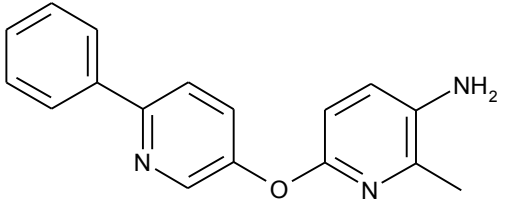
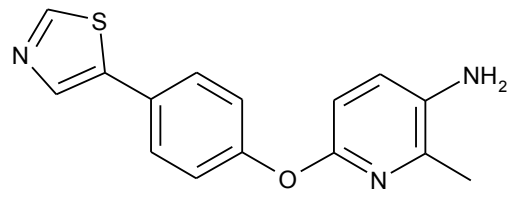
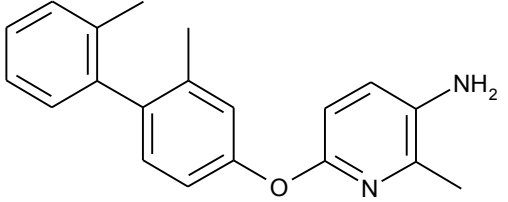
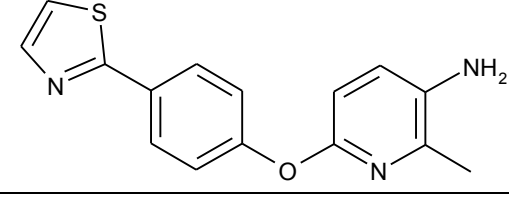
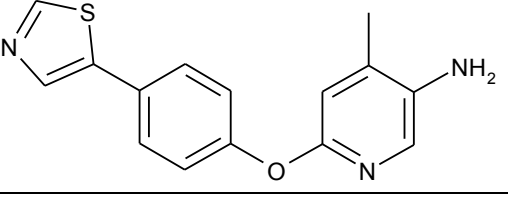
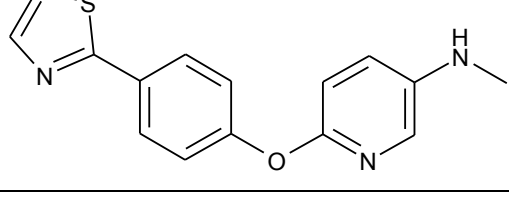
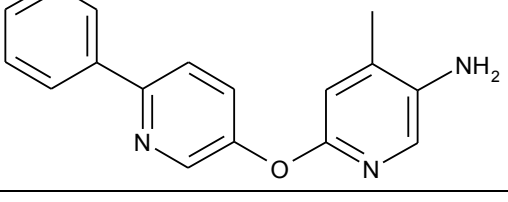
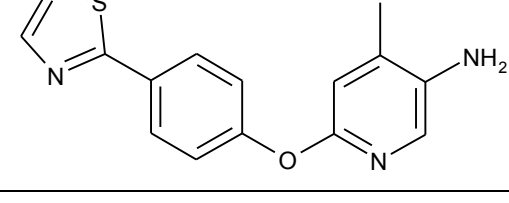
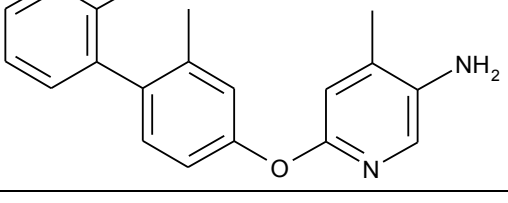
де R⁹ відсутній, коли Y² являє собою N, або вибраний з H, галогену й C₁-C₄ алкілу, коли Y² являє собою C.
 Ще більше особливо переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з

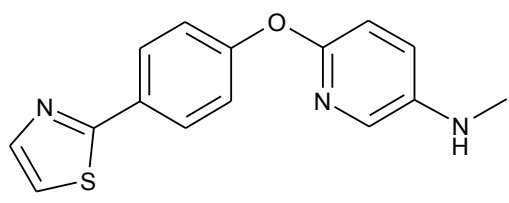
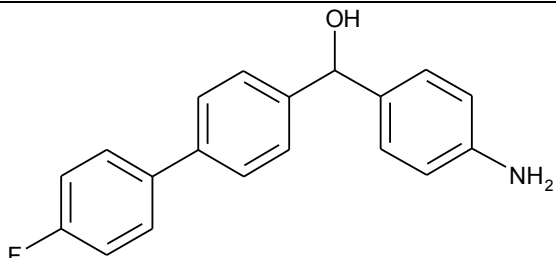
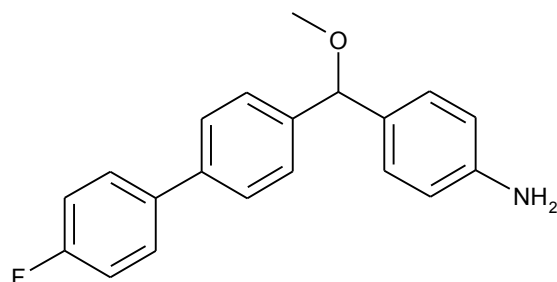
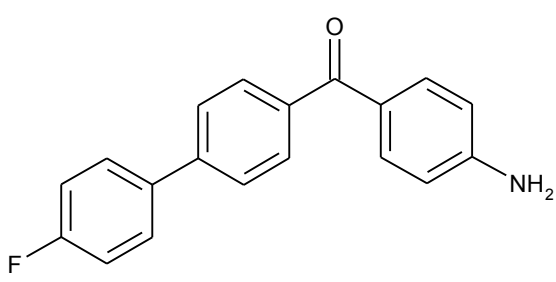
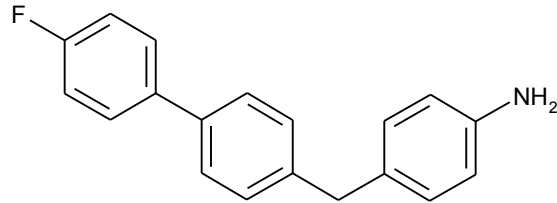
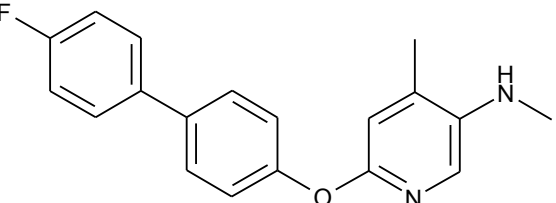
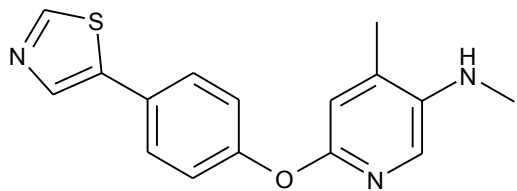
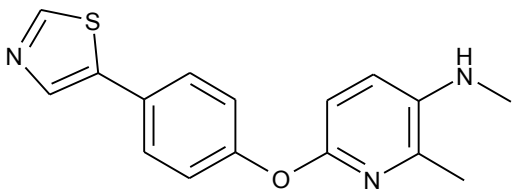
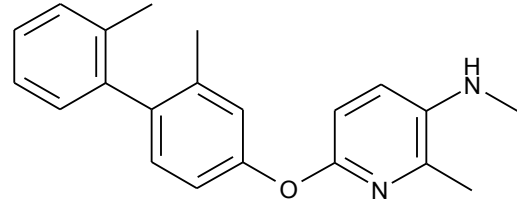
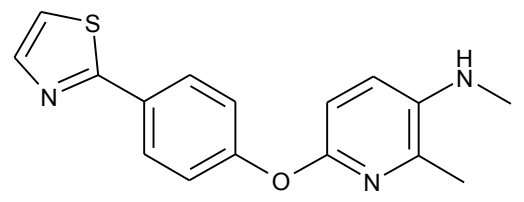
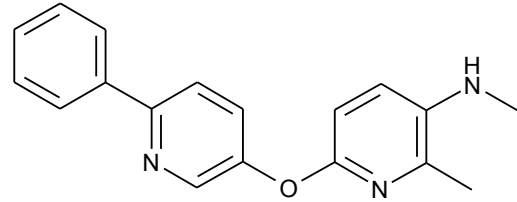
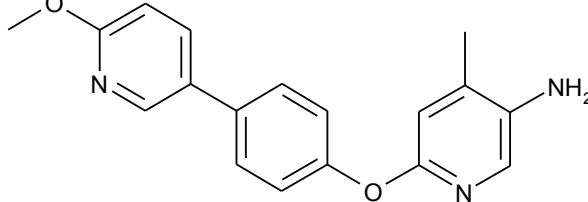
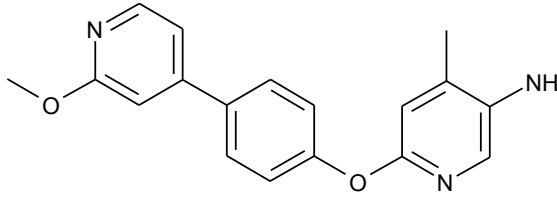
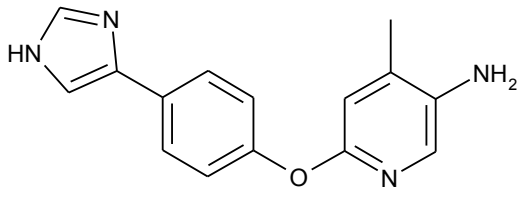
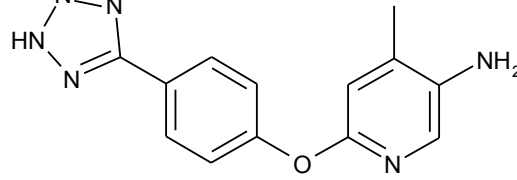
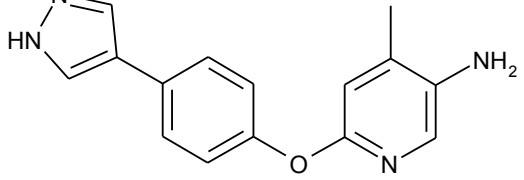
	
	
	
	
	
	
	
	

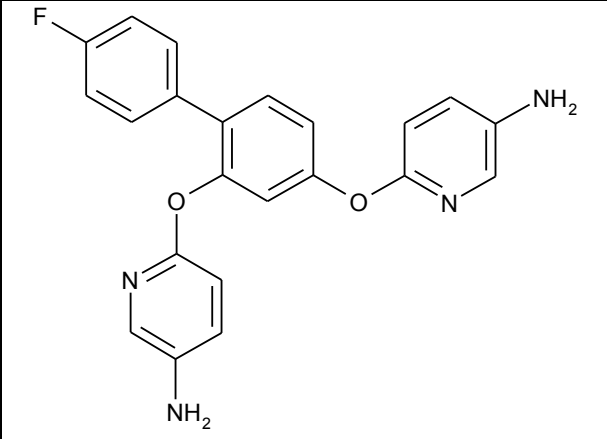
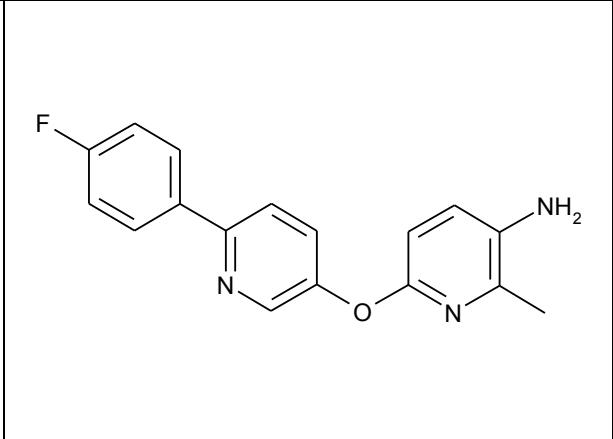
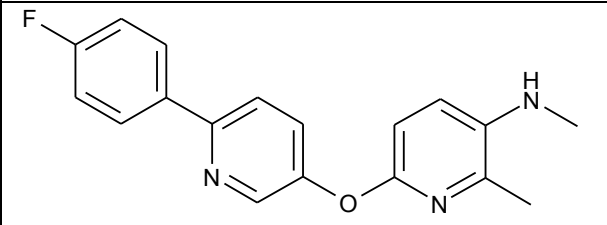
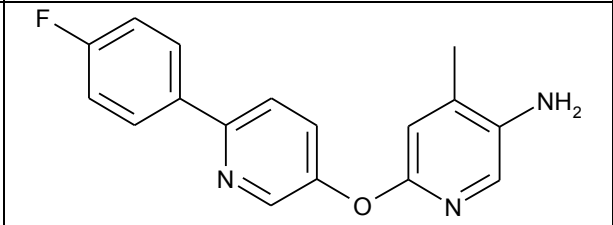
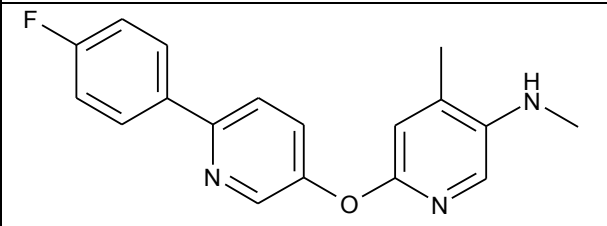
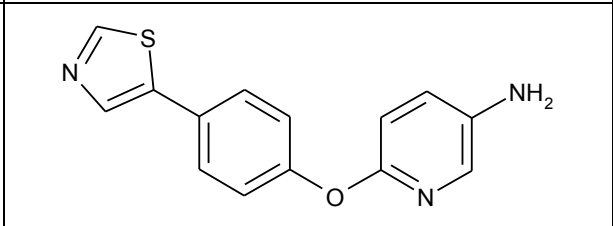
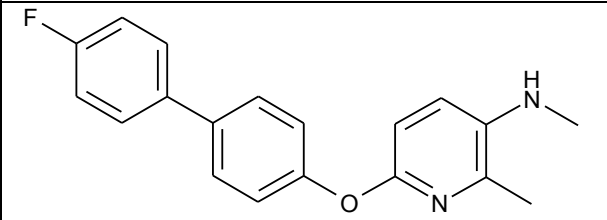
Ще більше особливо переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з

--	--

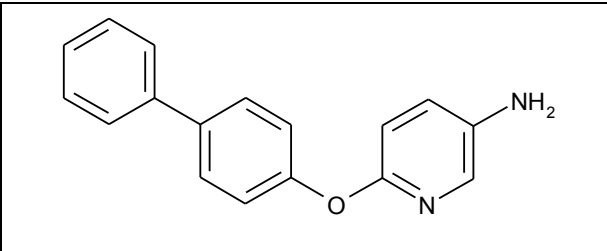
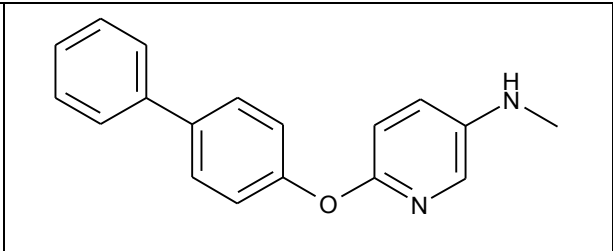
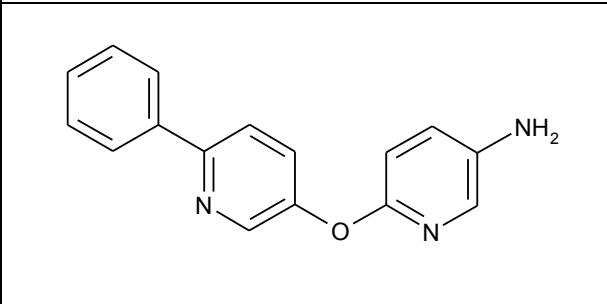
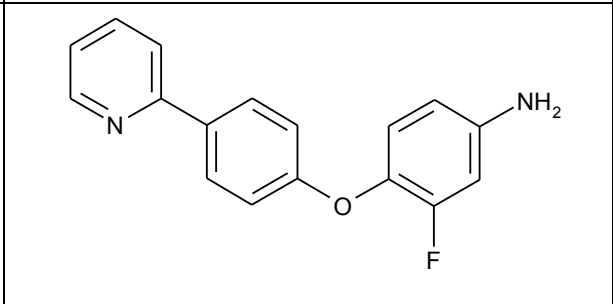


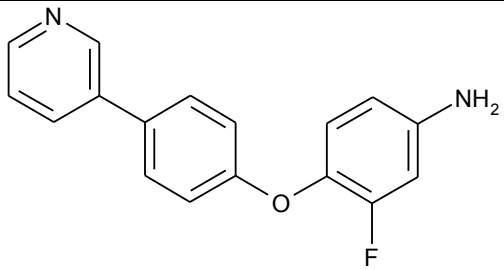
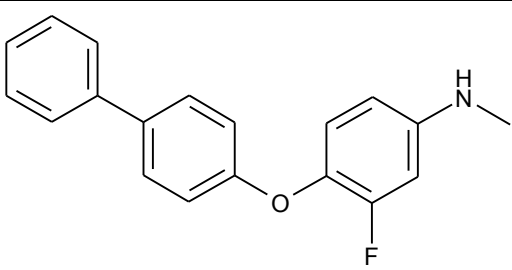
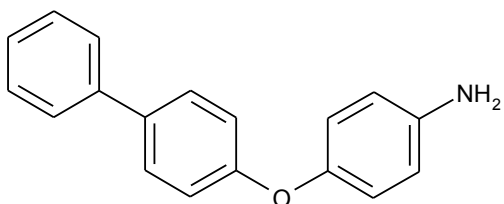
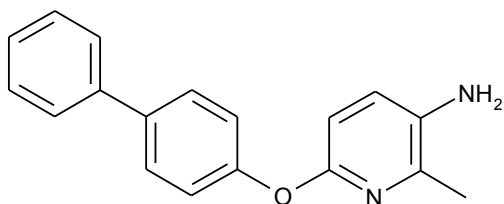
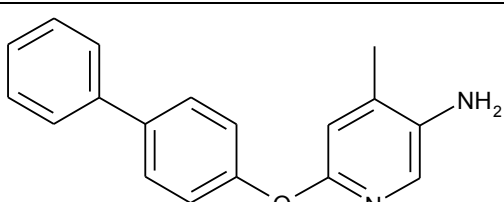
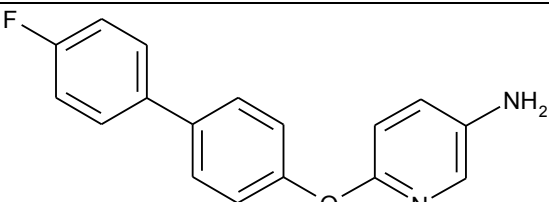
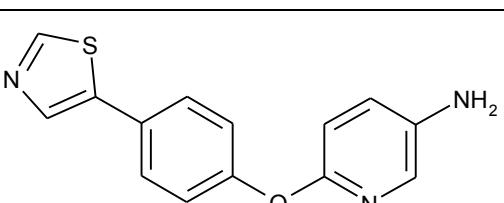
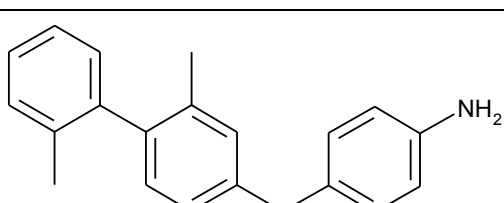
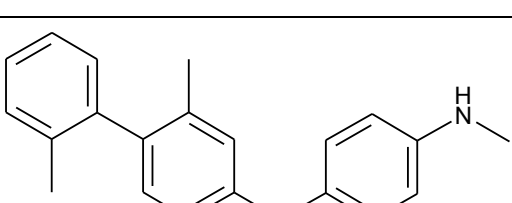
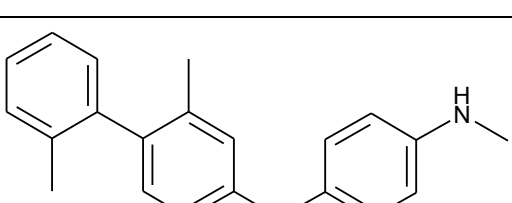
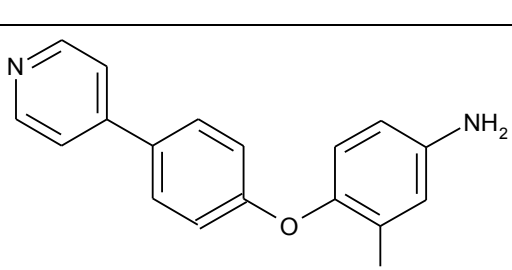
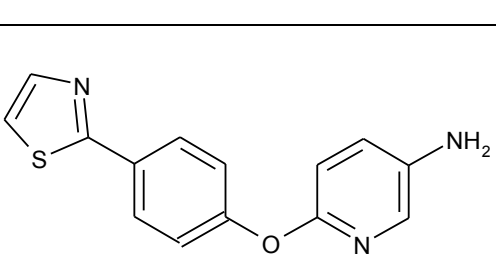
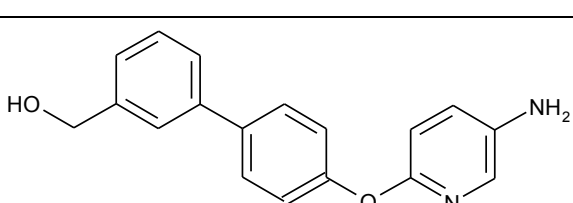
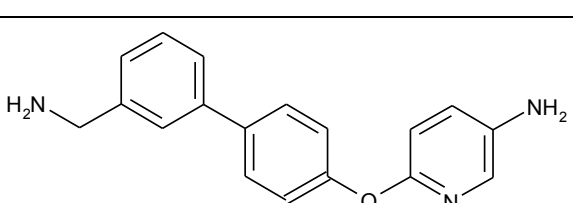
	
	
	
	
	
	
	
	

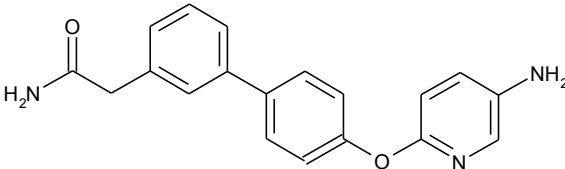
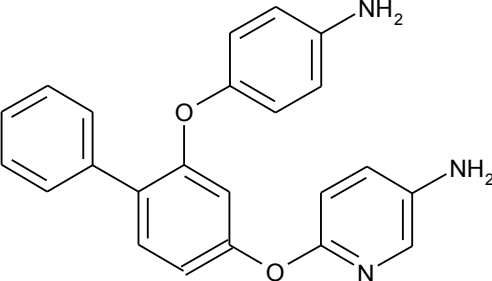
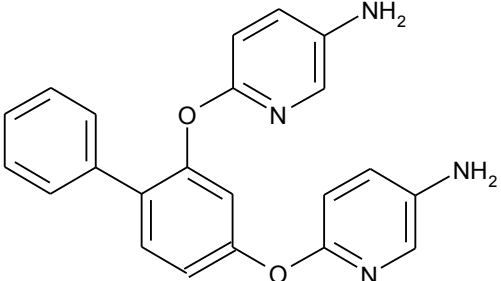
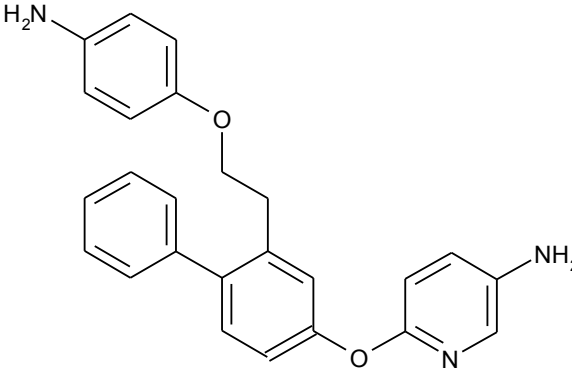
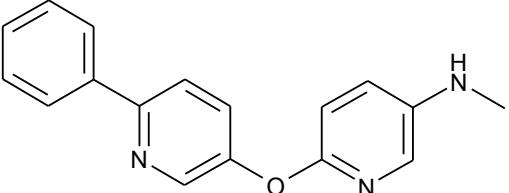
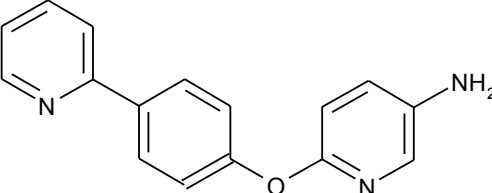
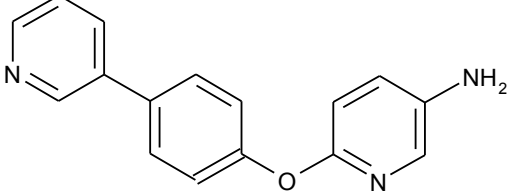
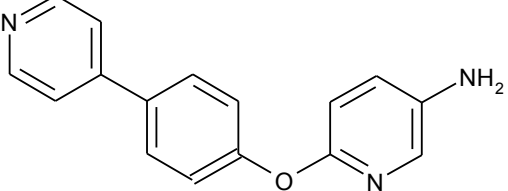
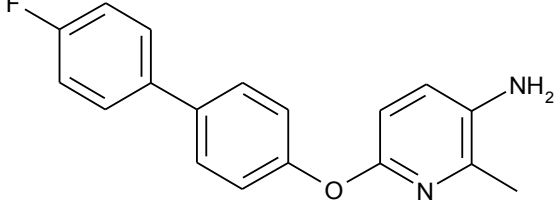
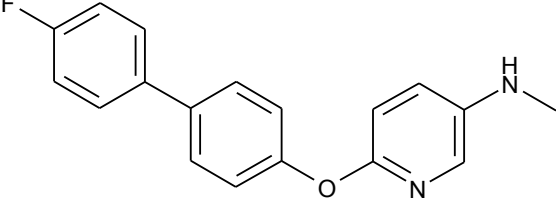
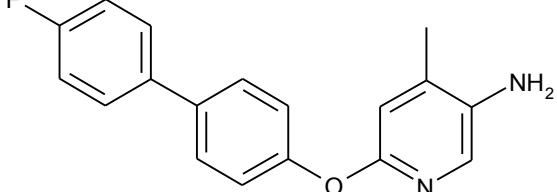
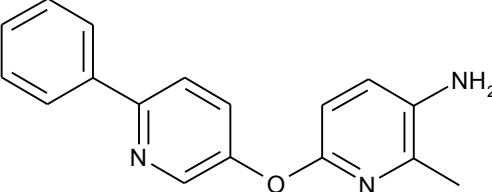
	
	
	
	
	
	
	
	

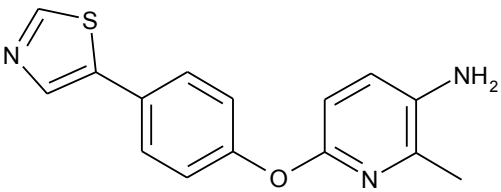
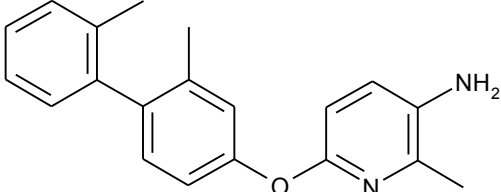
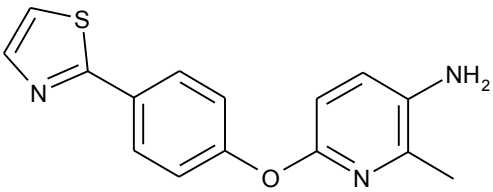
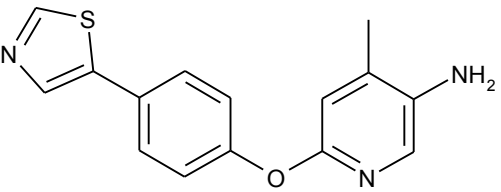
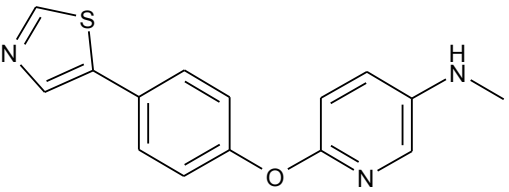
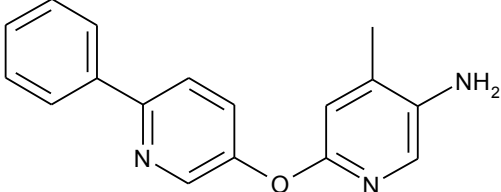
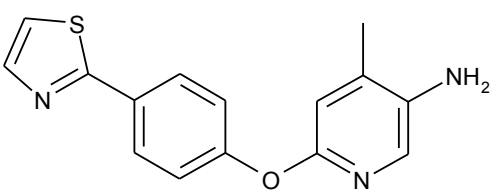
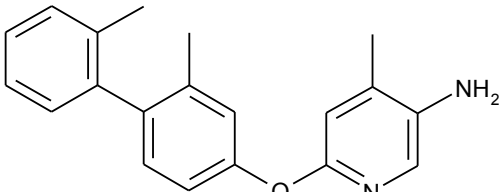
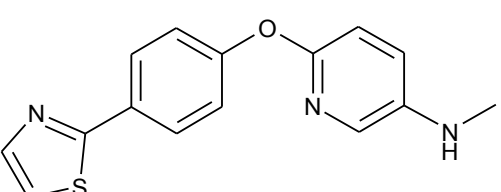
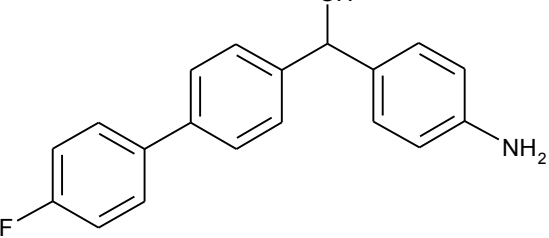
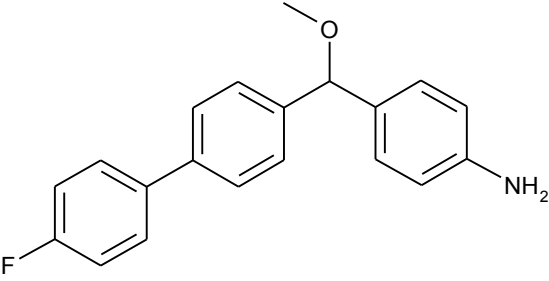
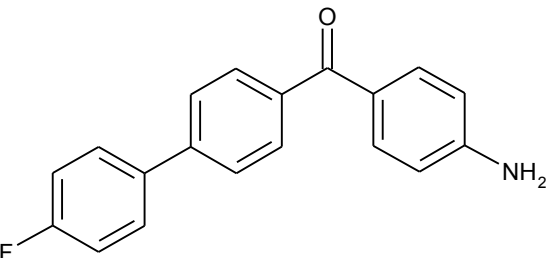
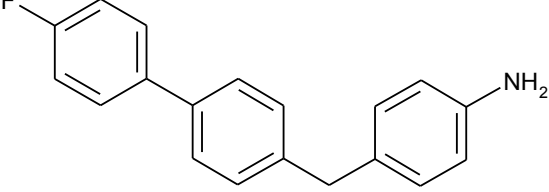
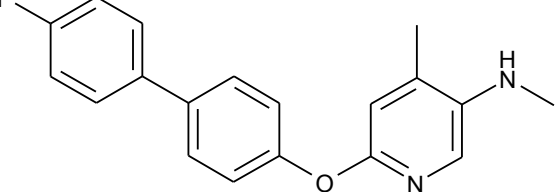
	
	
	
	

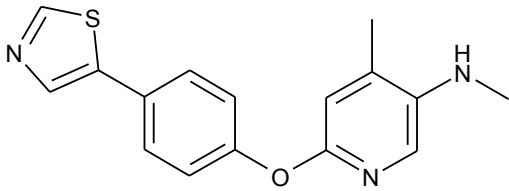
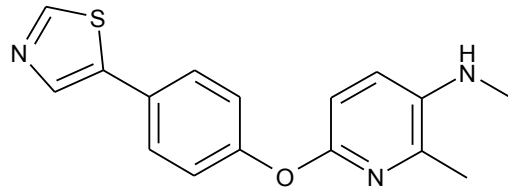
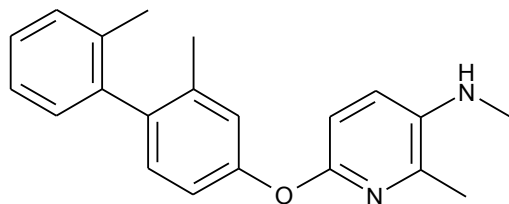
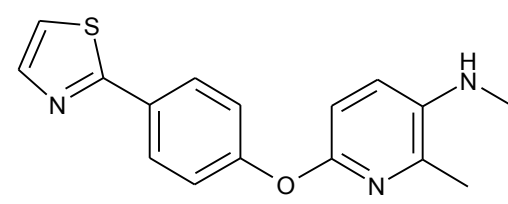
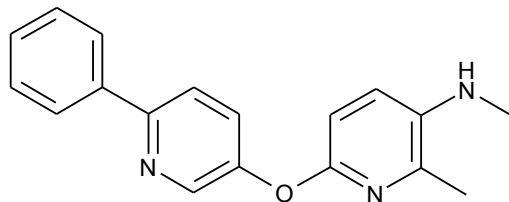
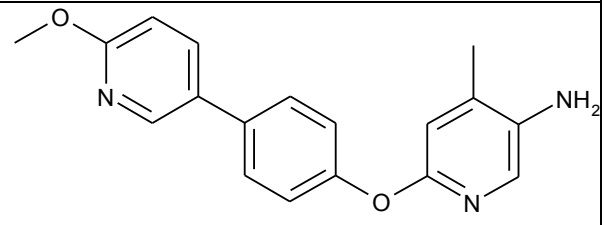
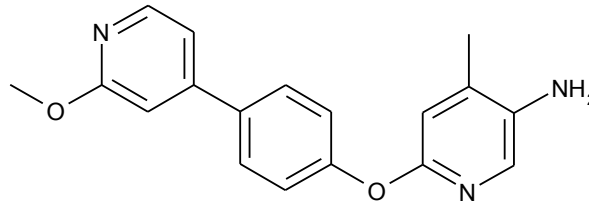
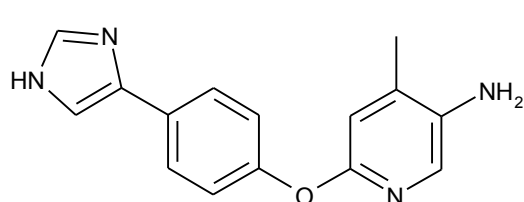
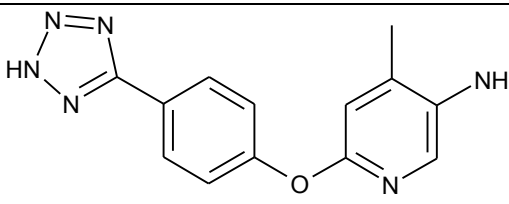
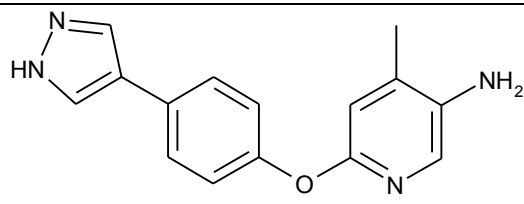
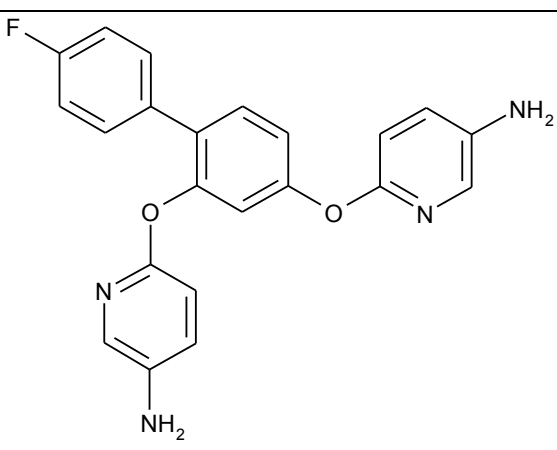
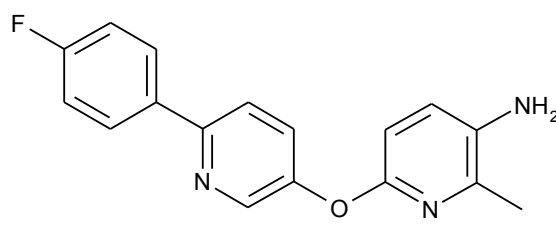
Ще більше особливо переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з

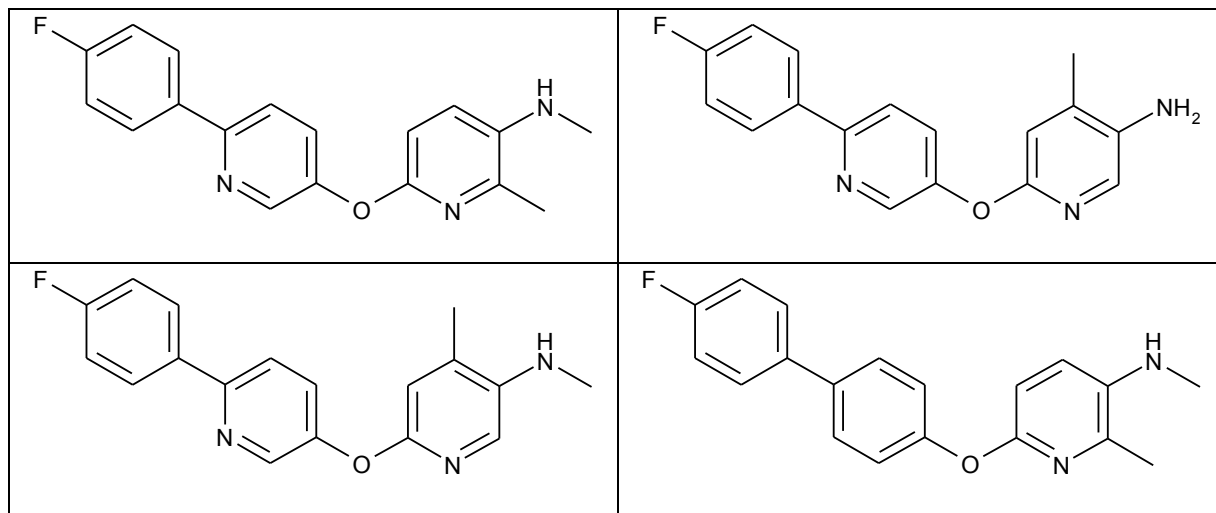
	
	

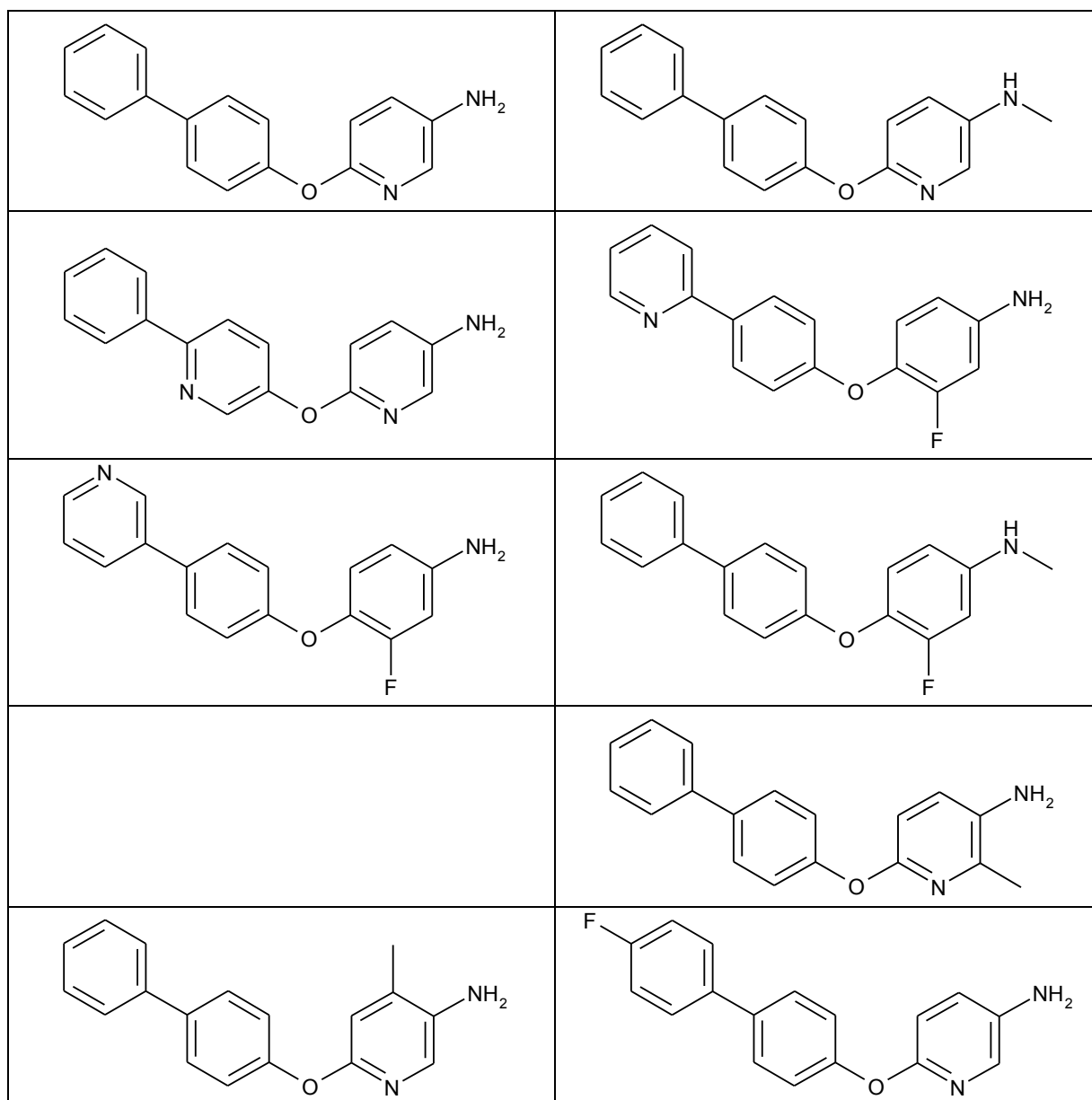
 <chem>CC(=O)NCCc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Oc3ccc(N)cn3</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>
 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>	 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)-c3ccccc3)cc1</chem>

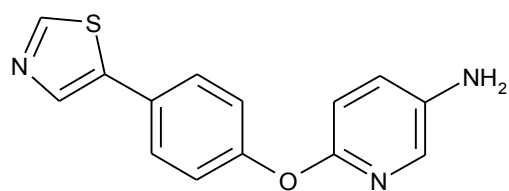
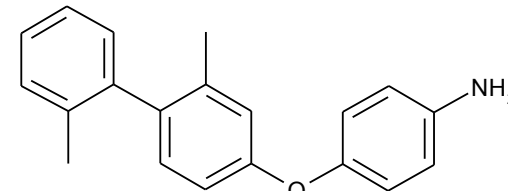
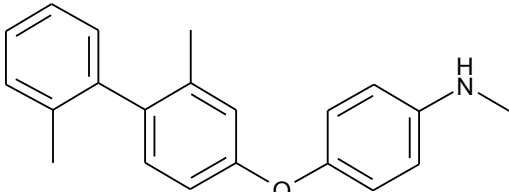
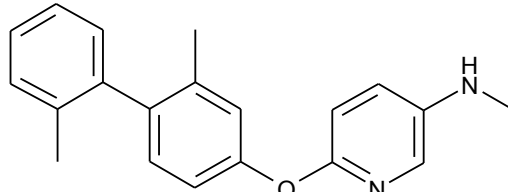
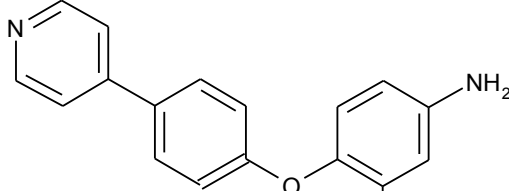
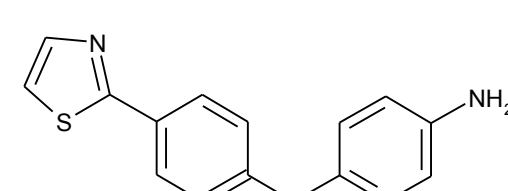
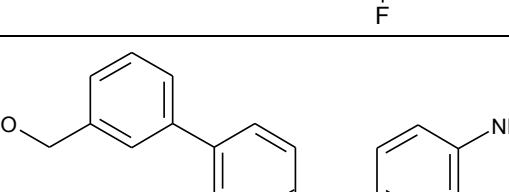
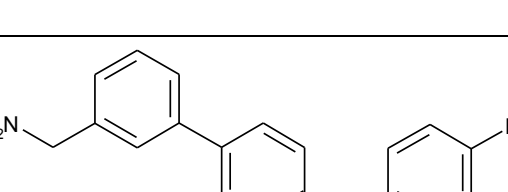
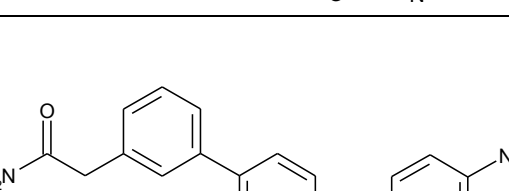
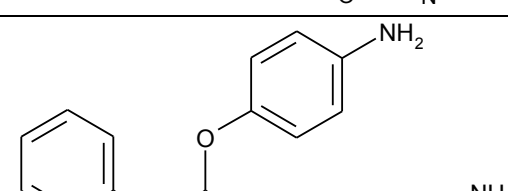
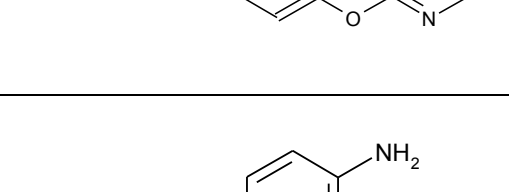
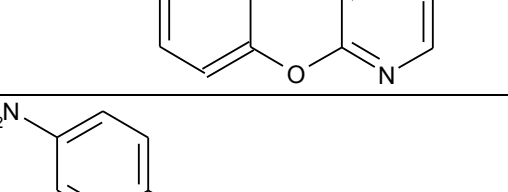
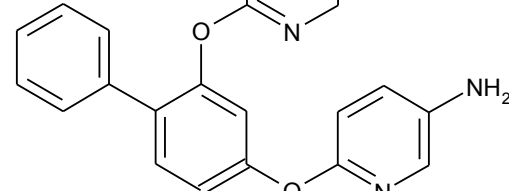
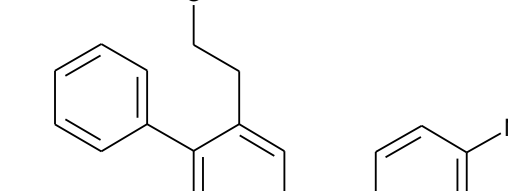
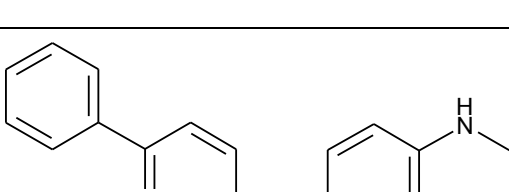
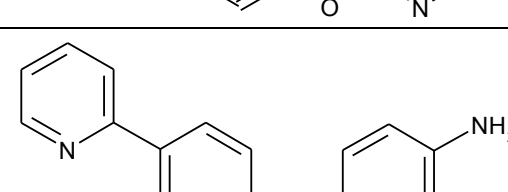
	
	
	
	
	
	
	

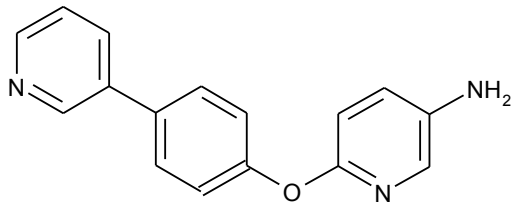
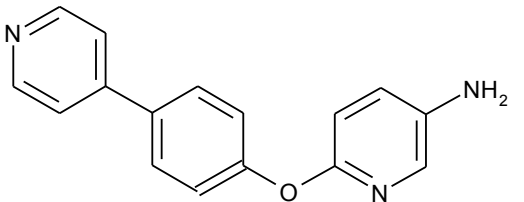
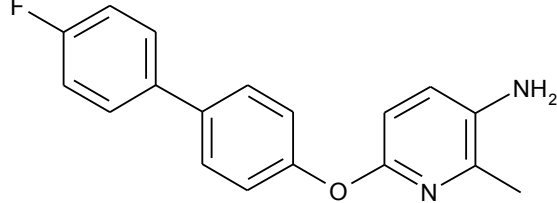
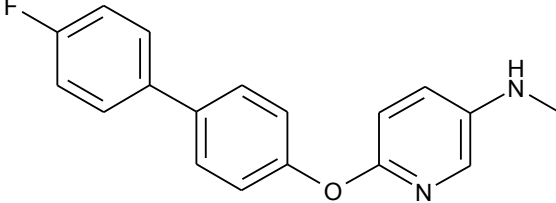
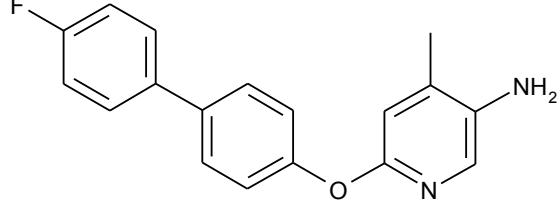
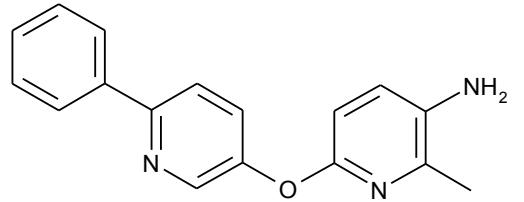
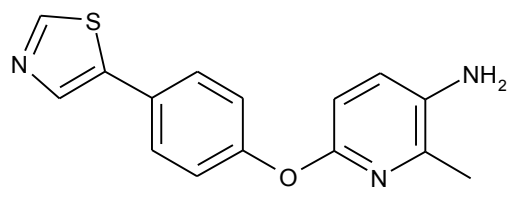
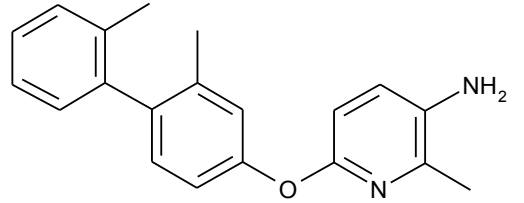
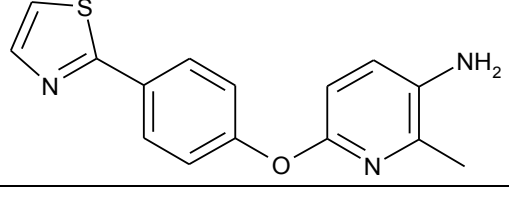
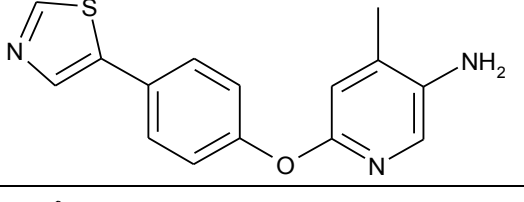
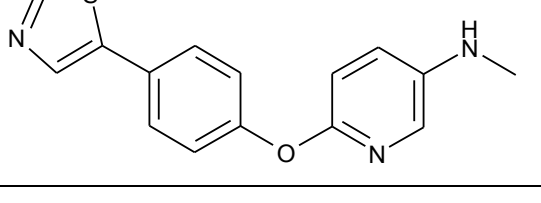
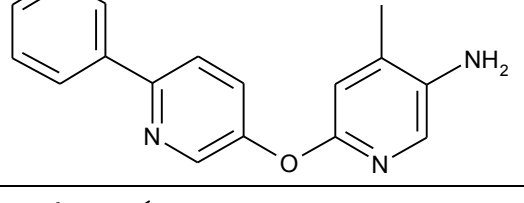
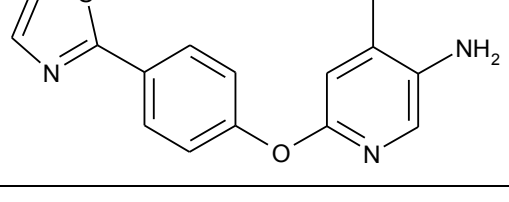
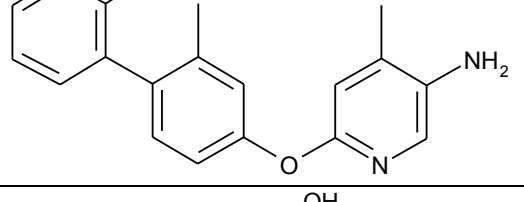
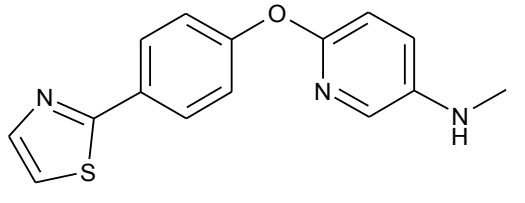
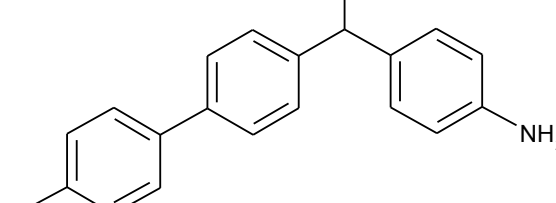
	
	
	
	
	
	

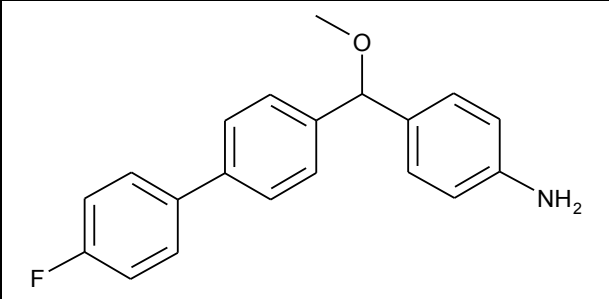
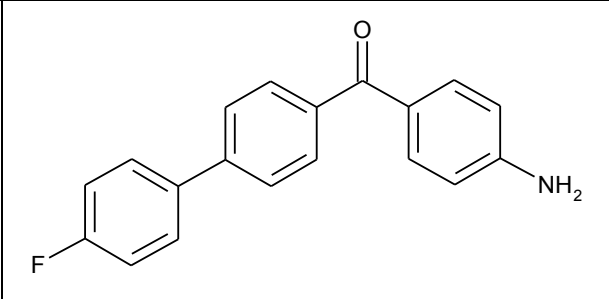
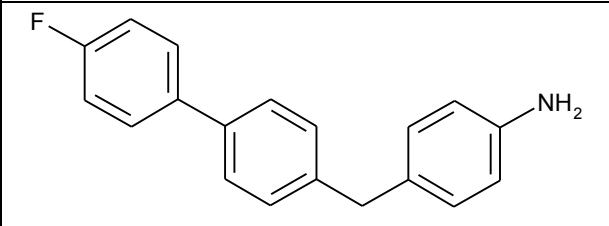
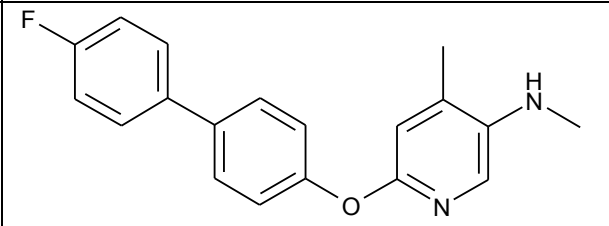
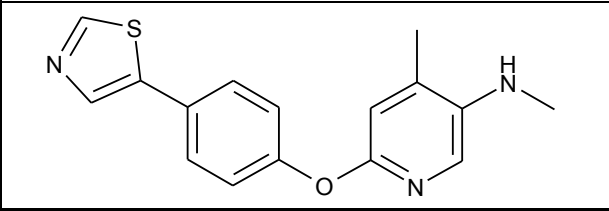
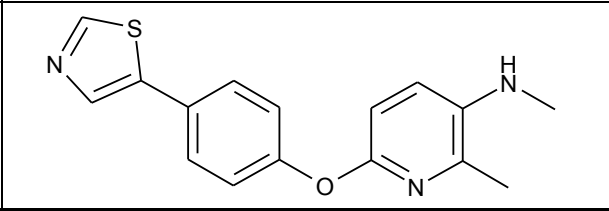
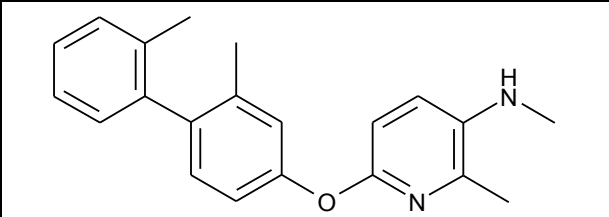
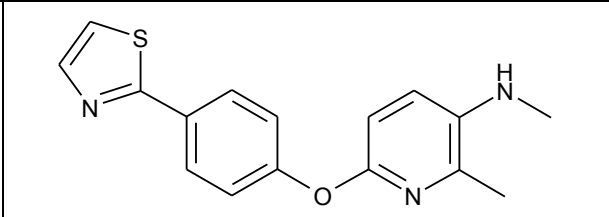
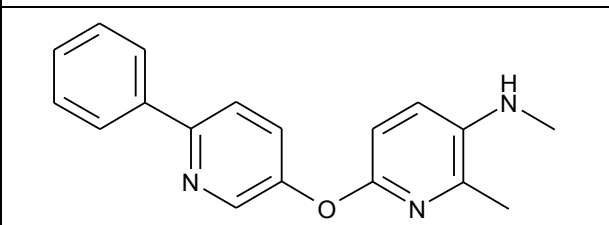
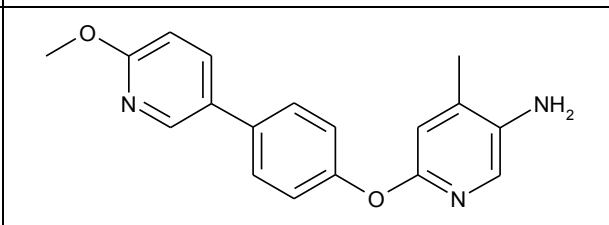
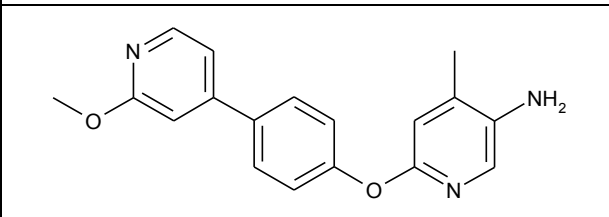
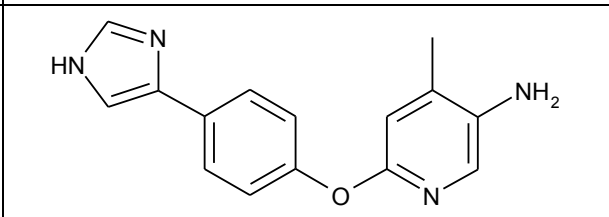
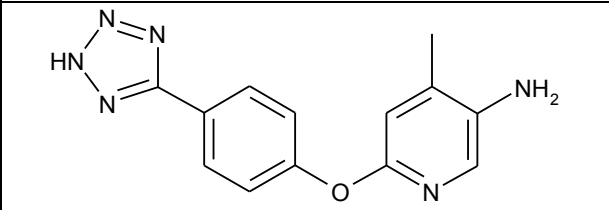
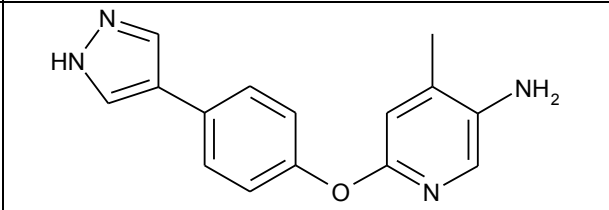


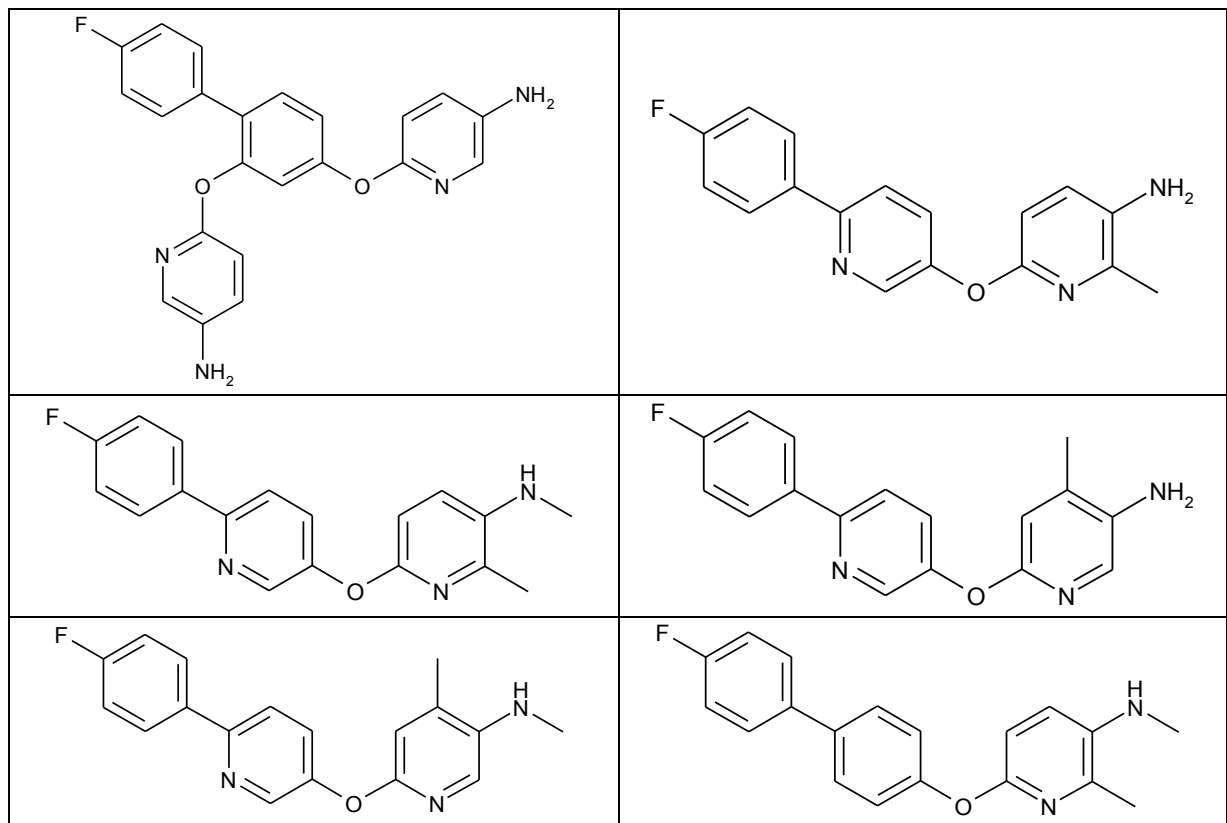
Ще більше особливо переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з



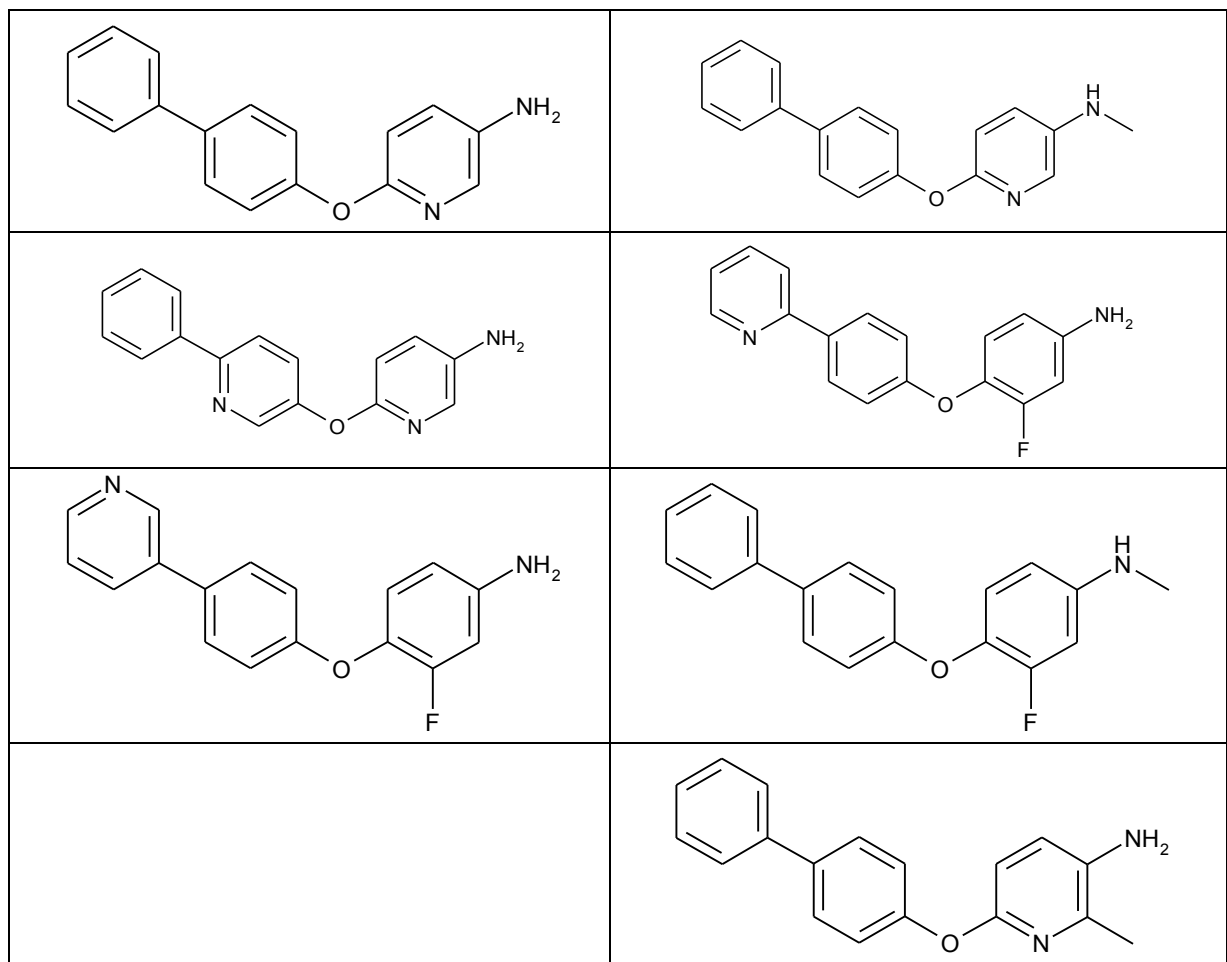
	
	
	
	
	
	
	
	

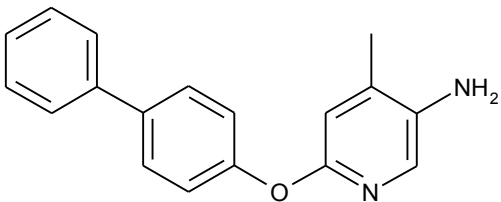
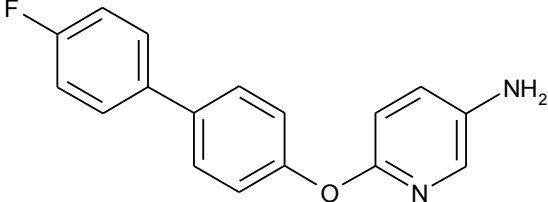
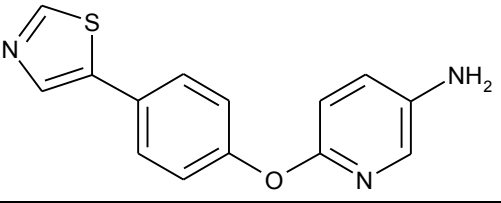
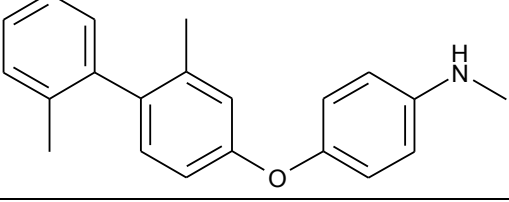
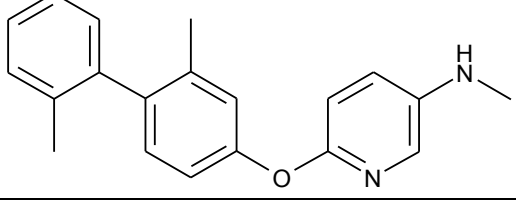
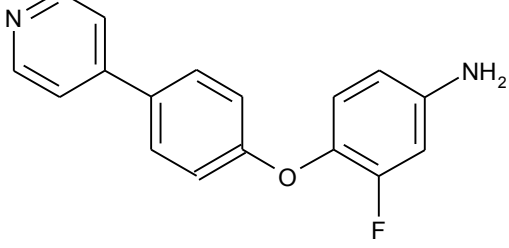
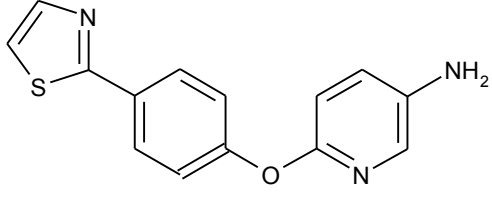
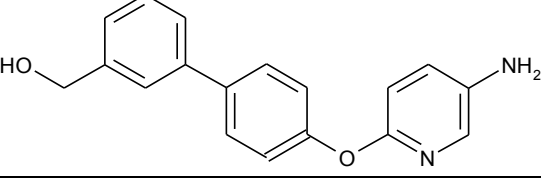
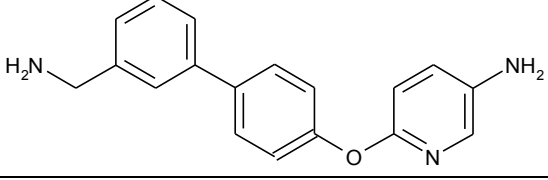
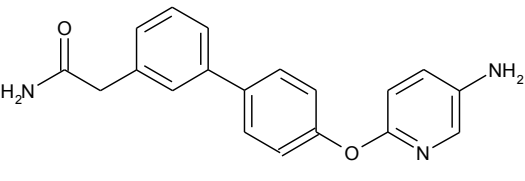
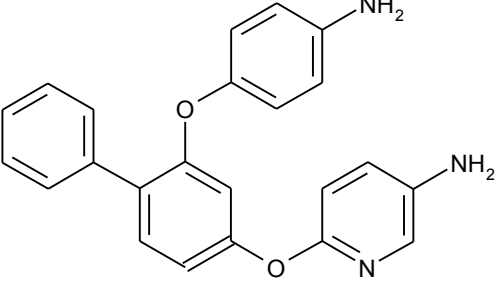
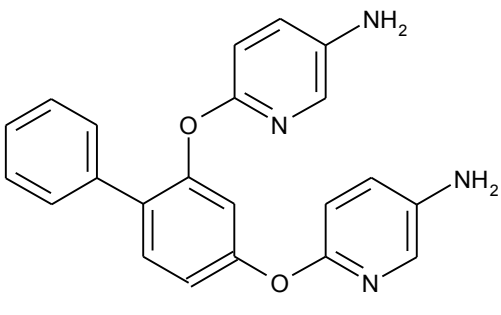
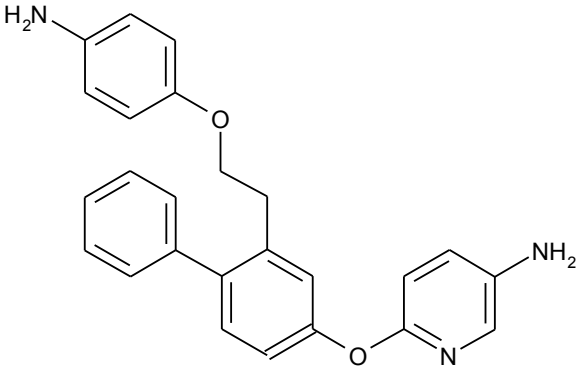
	
	
	
	
	
	
	
	

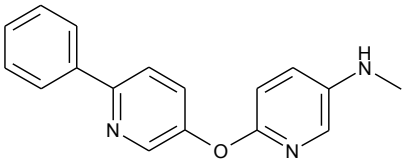
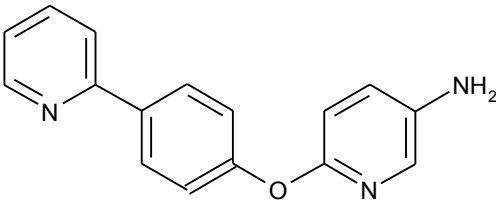
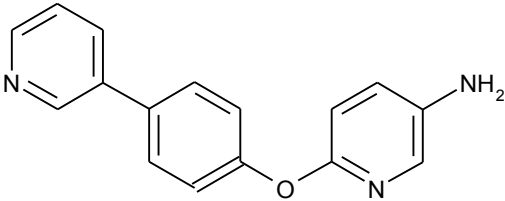
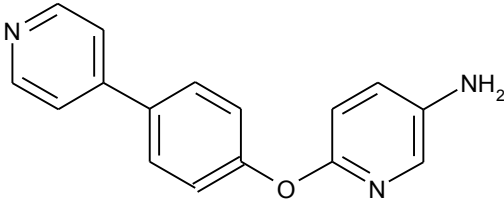
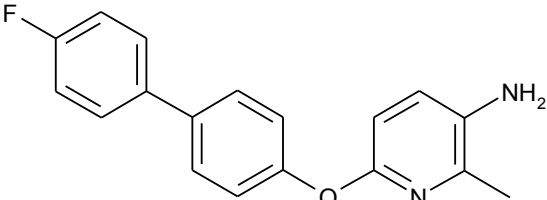
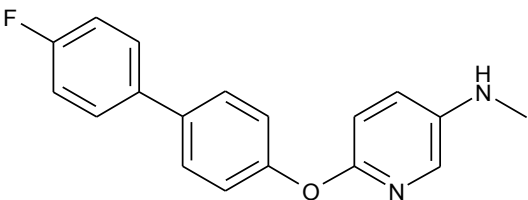
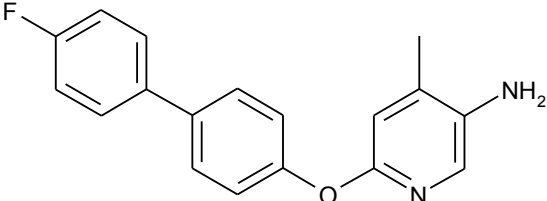
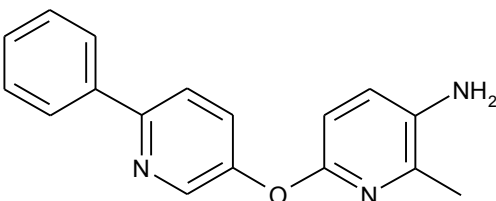
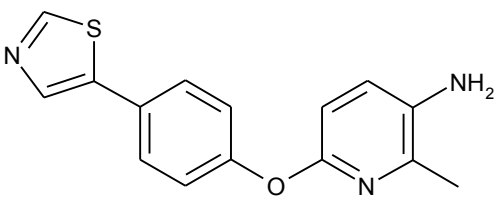
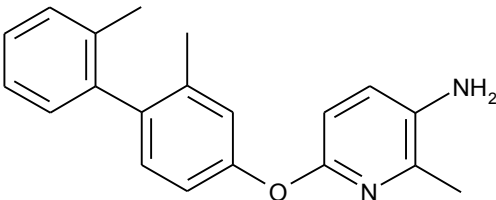
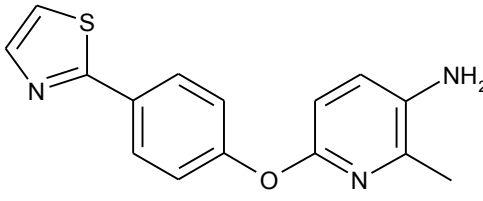
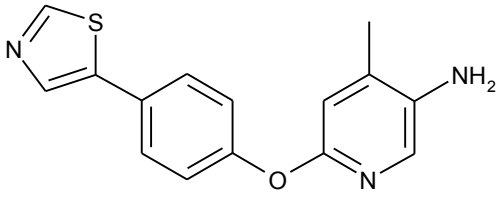
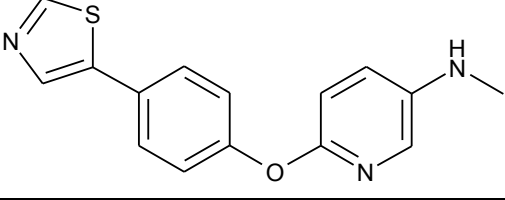
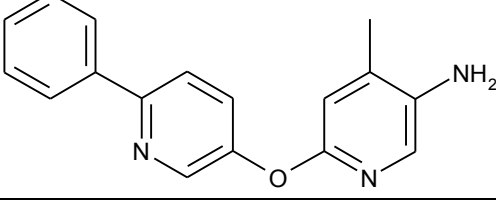
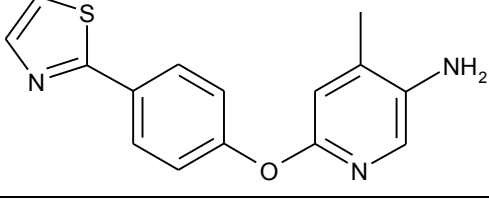
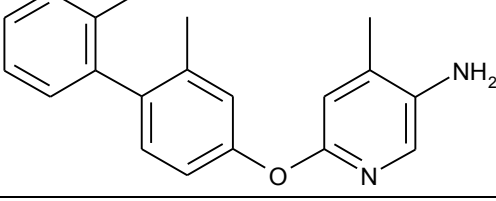
	
	
	
	
	
	
	

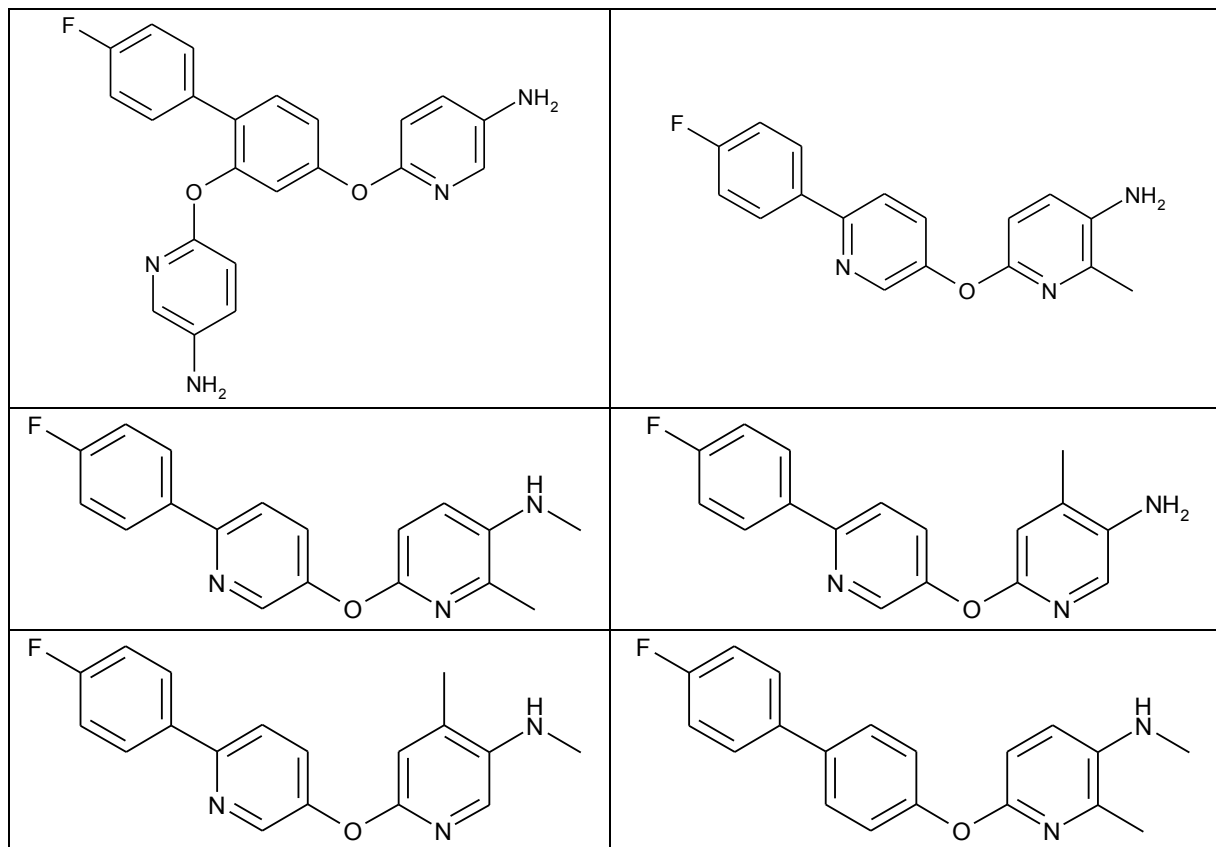


Ще більше особливо переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з

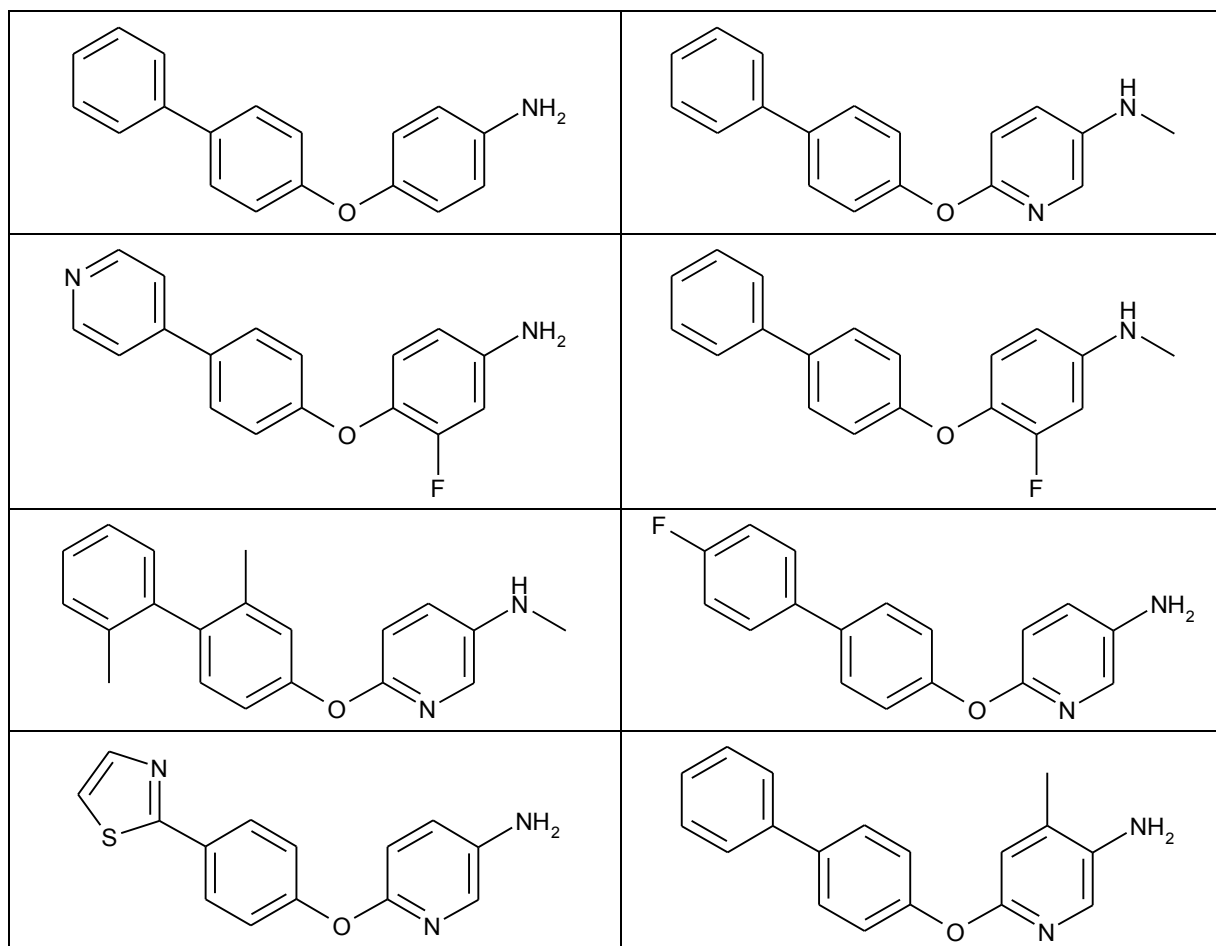


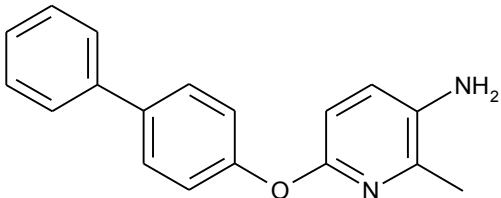
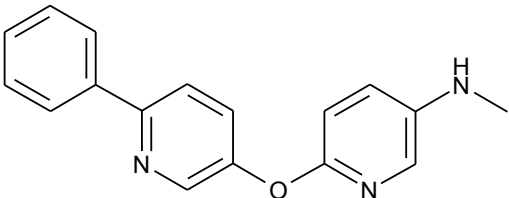
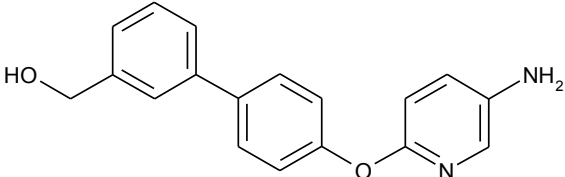
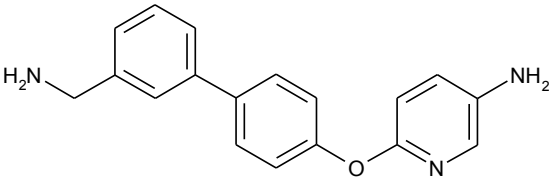
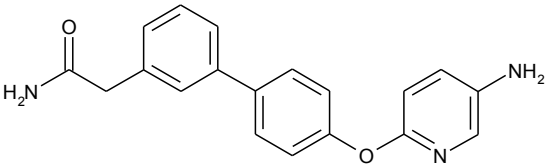
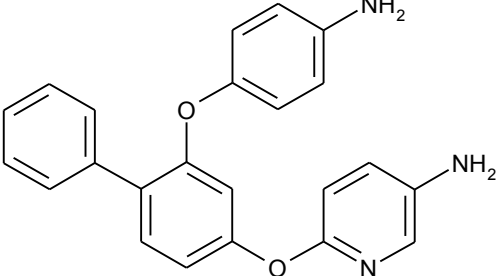
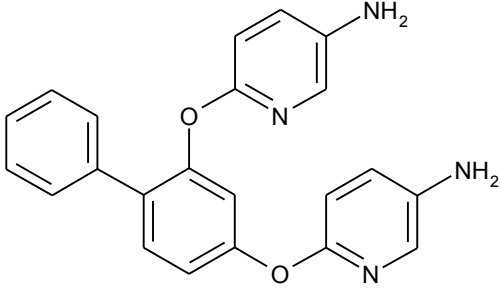
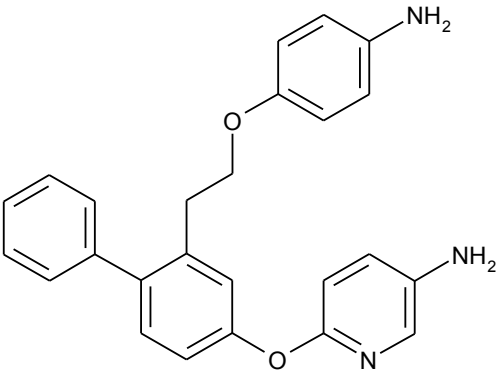
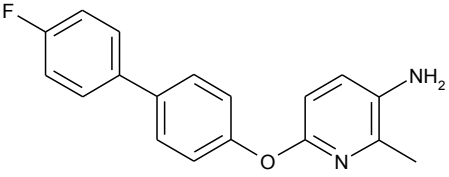
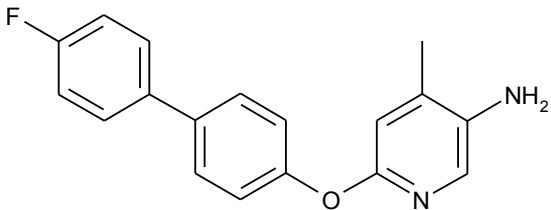
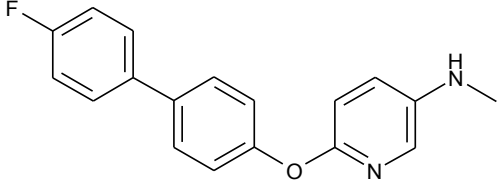
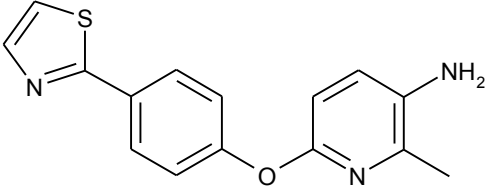
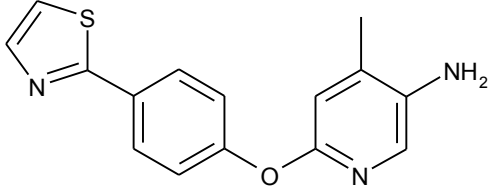
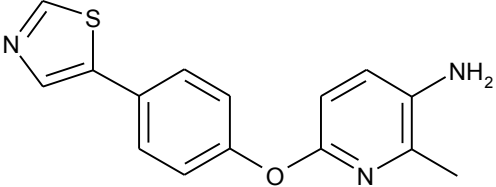
	
	
	
	
	
	
	

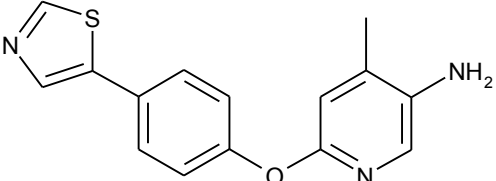
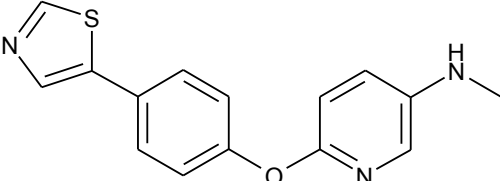
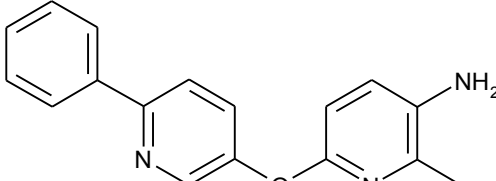
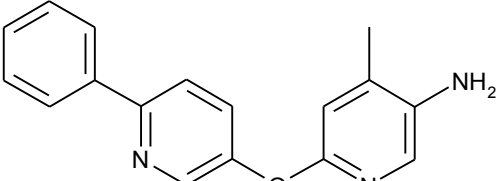
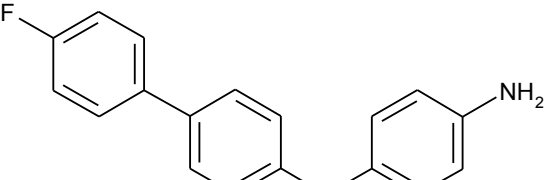
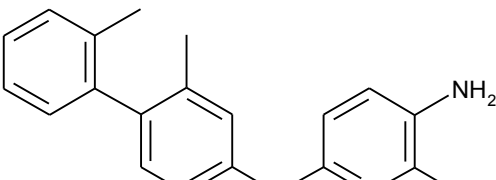
	
	
	
	
	
	
	
	



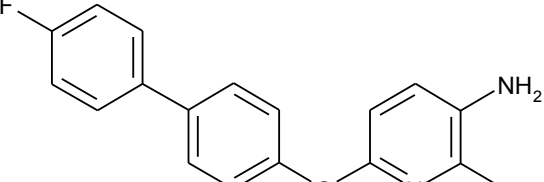
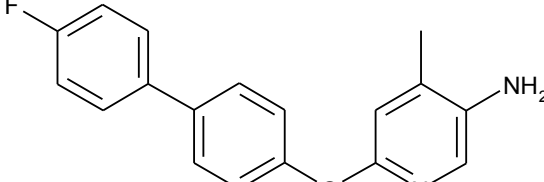
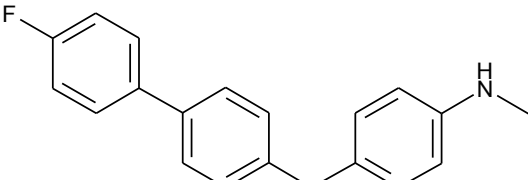
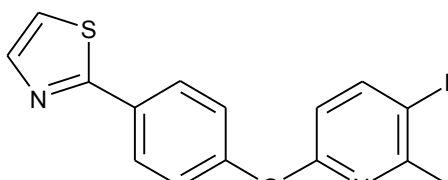
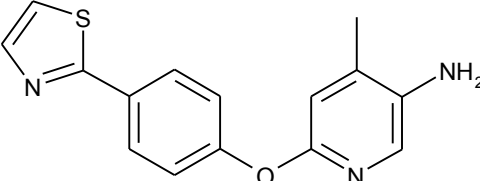
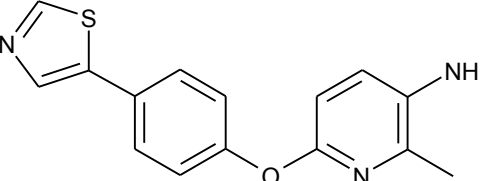
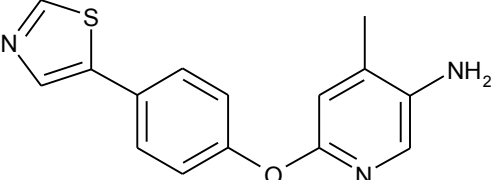
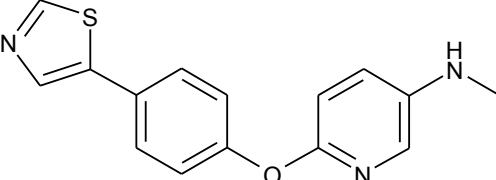
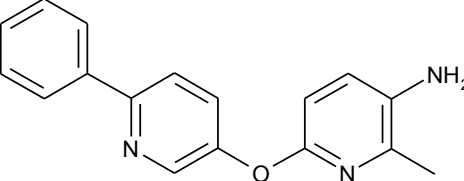
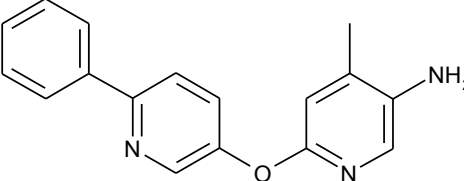
Ще більше особливо переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з

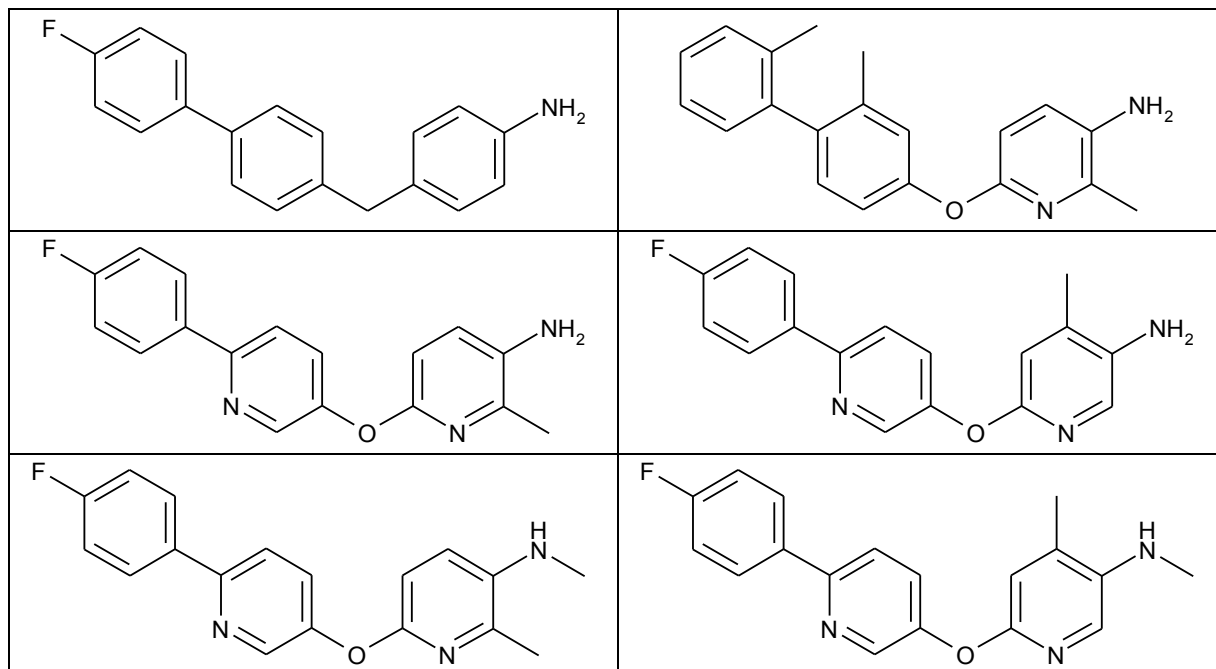


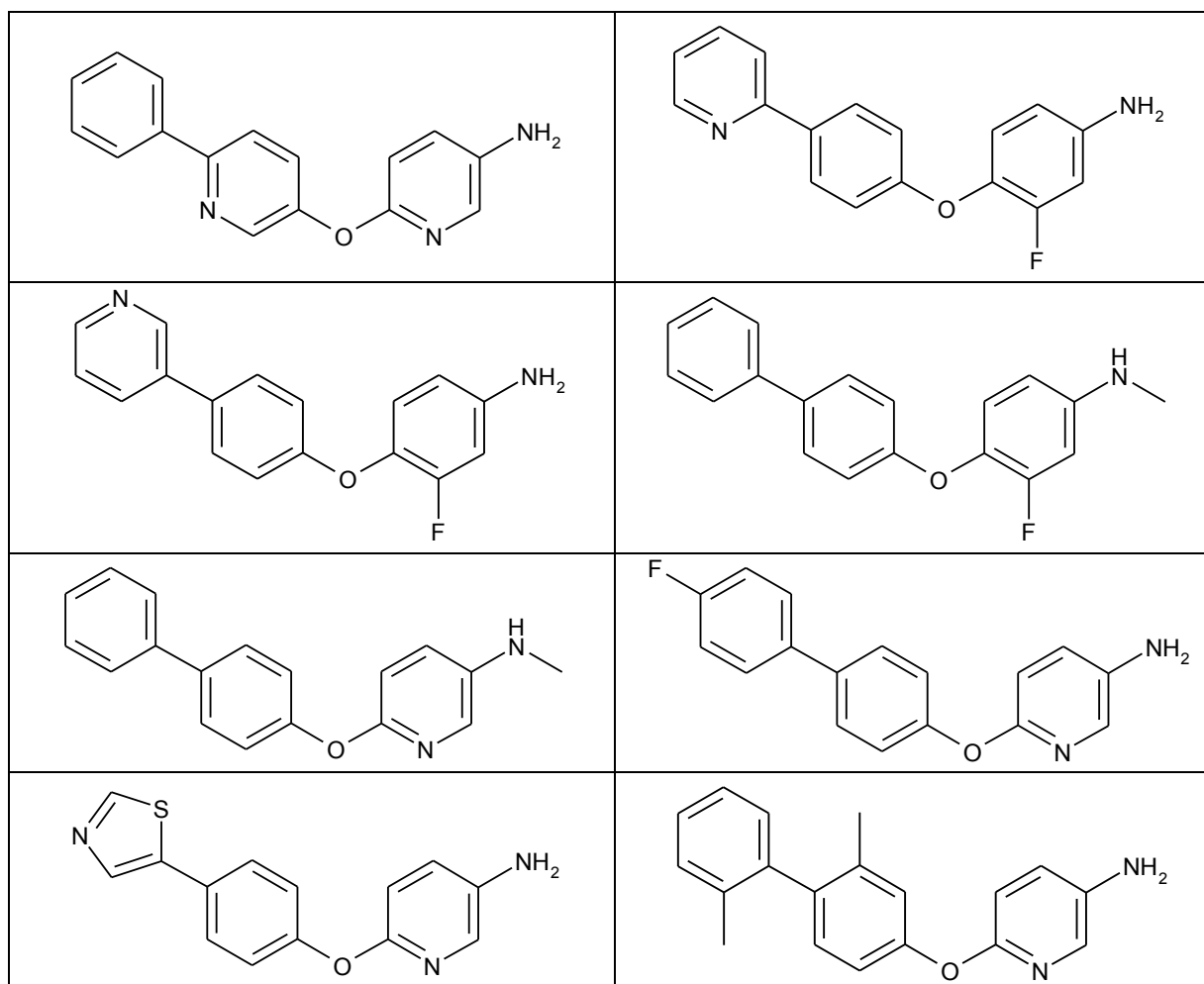
	
	
	

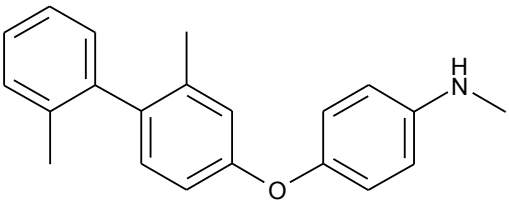
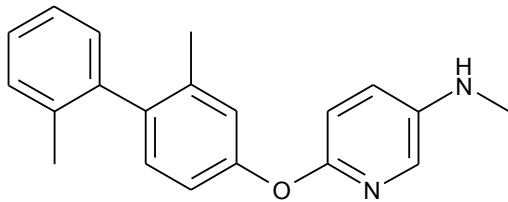
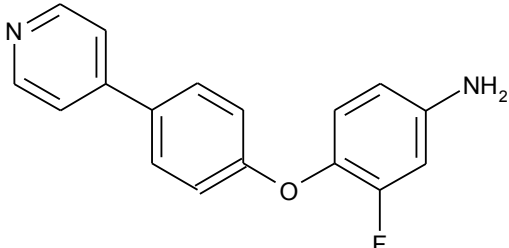
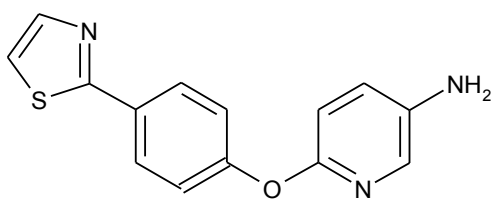
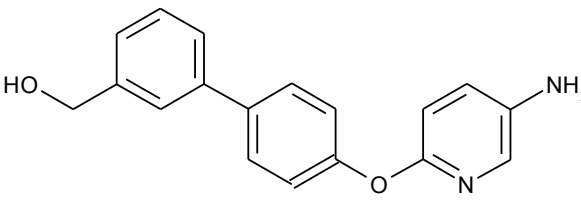
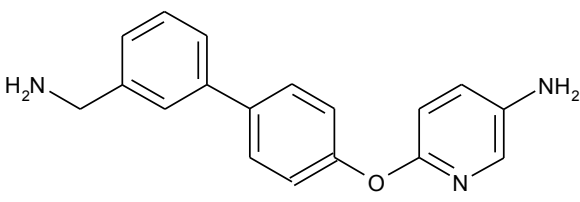
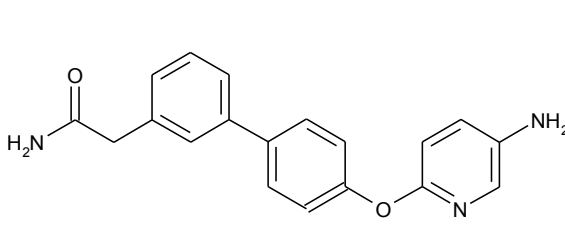
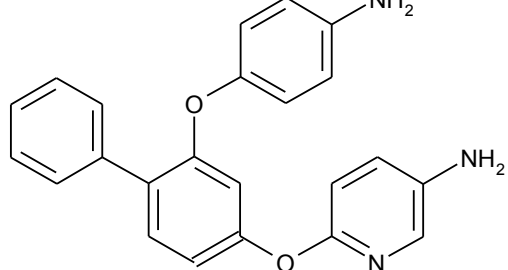
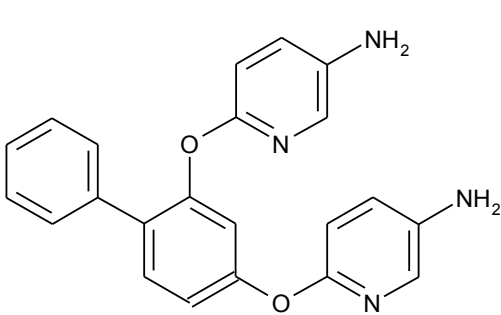
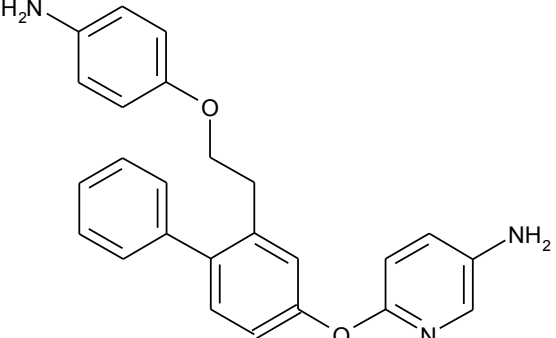
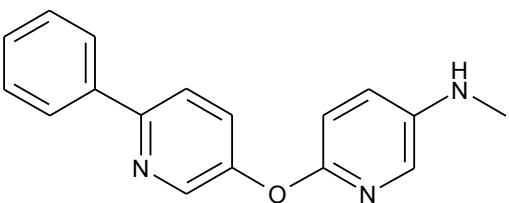
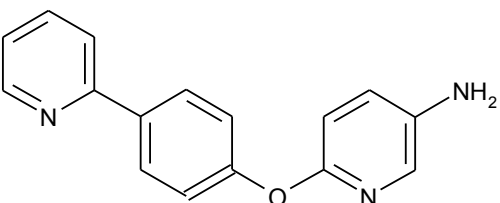
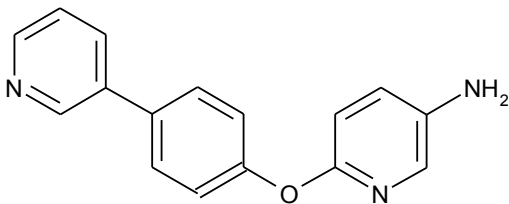
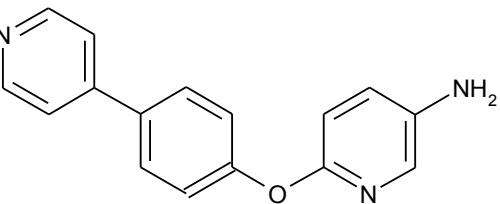
Найбільше переважні сполуки зі сполук формули (I) вибрані з групи, що складається з

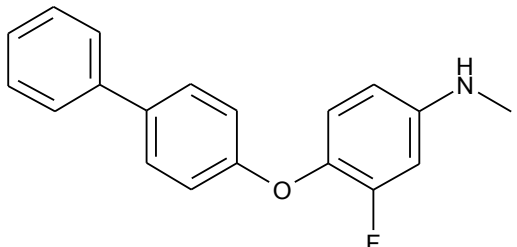
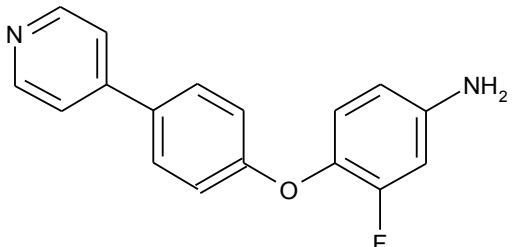
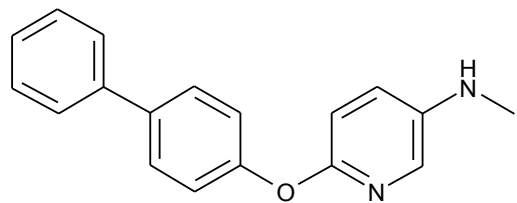
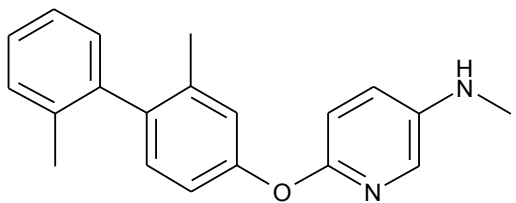
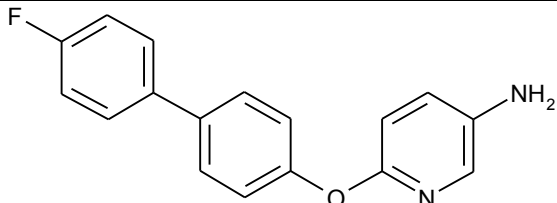
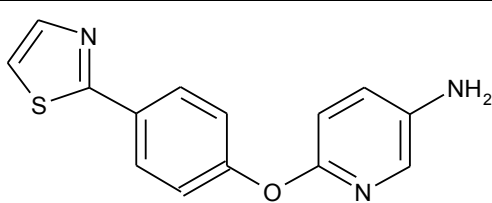
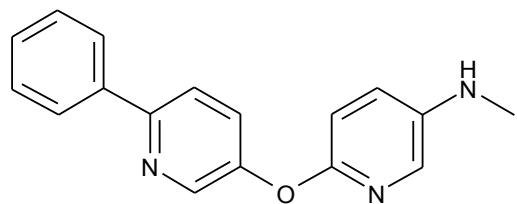
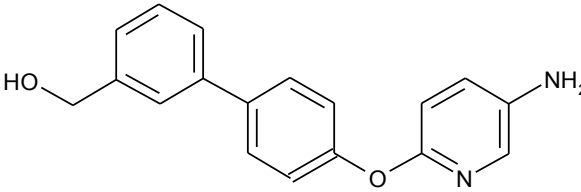
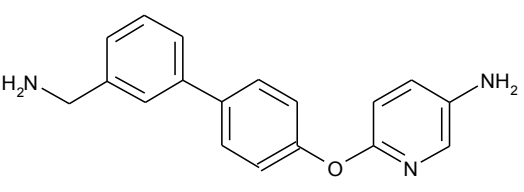
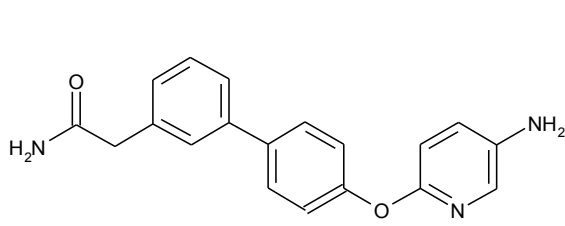
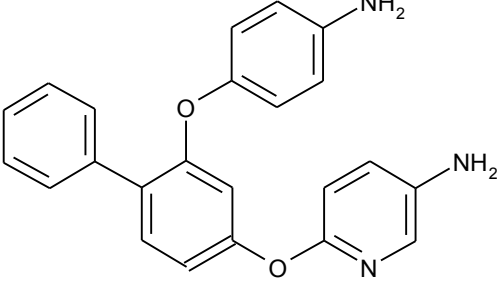
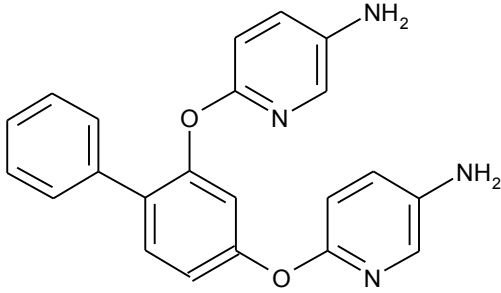
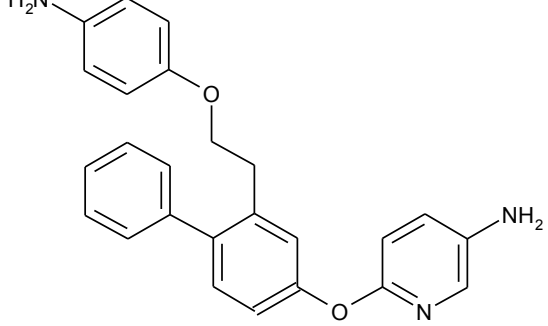


Більше переважні сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери вибрані з групи, що складається з

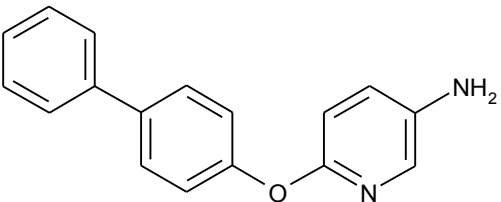
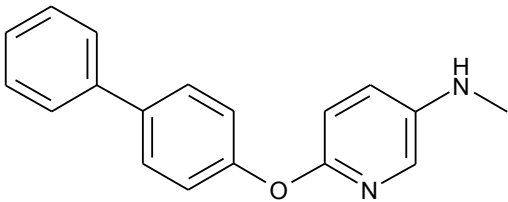
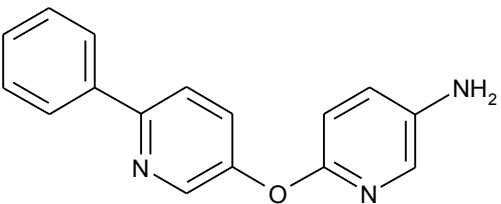
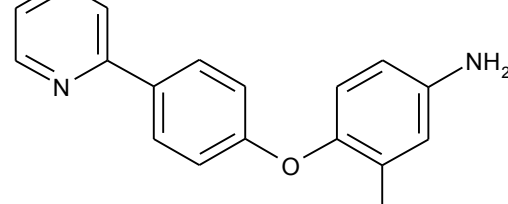
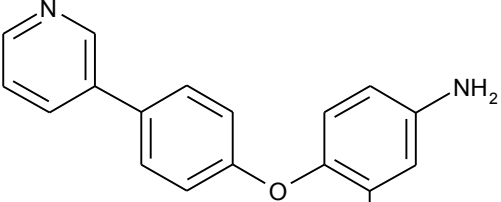
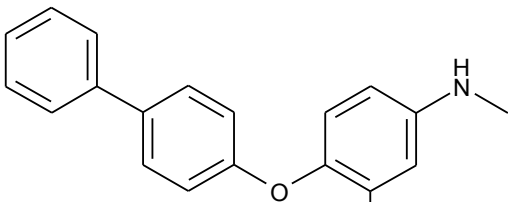
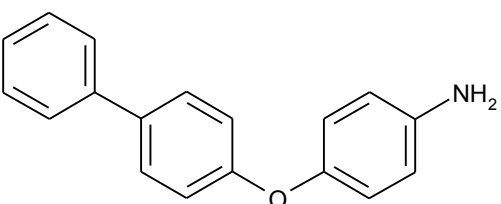
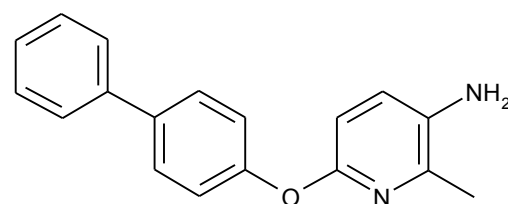
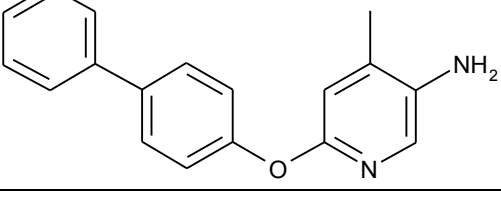
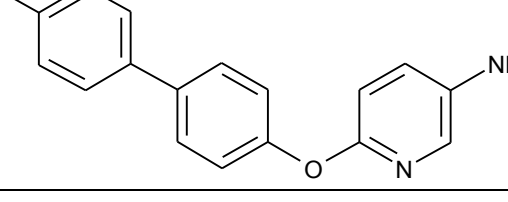
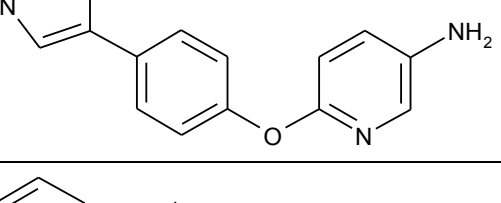
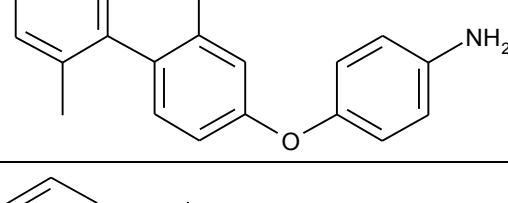
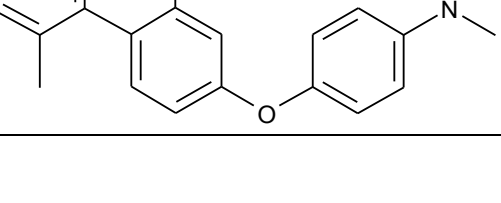
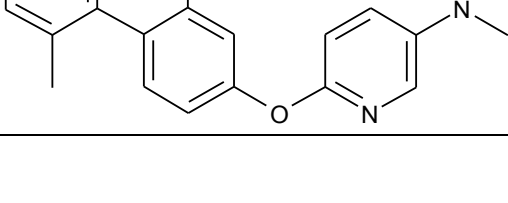


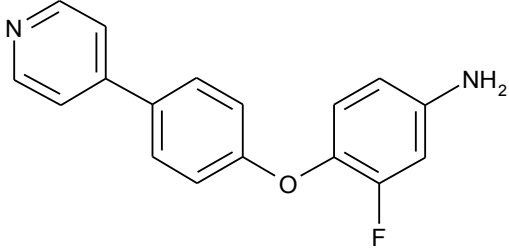
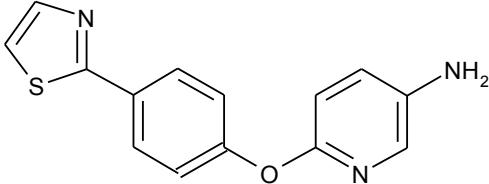
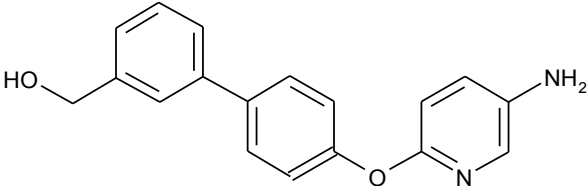
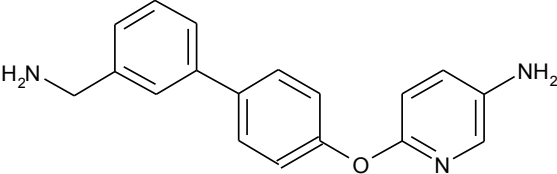
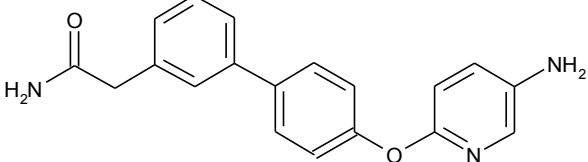
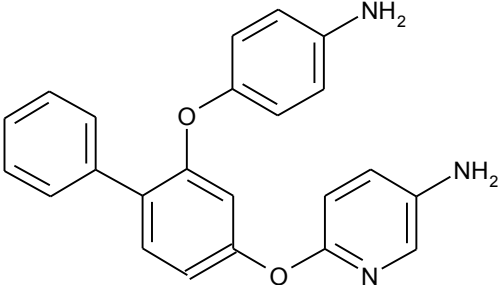
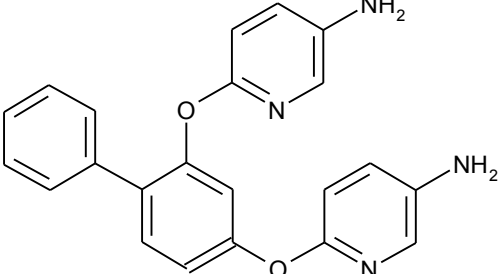
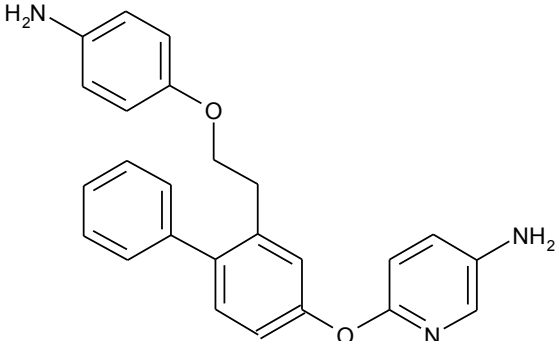
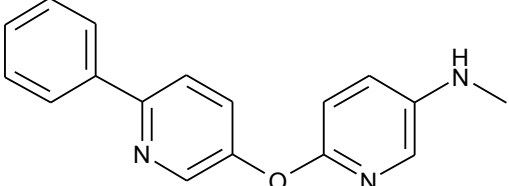
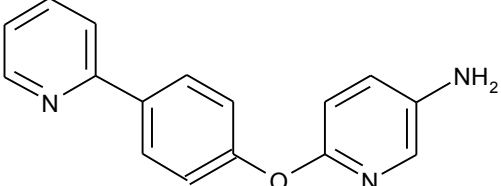
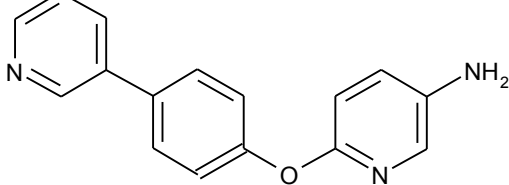
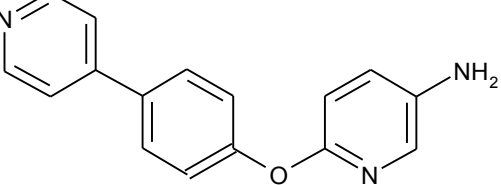
	
	
	
	
	
	
	

Ще більше переважні сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або стереоізомери вибрані з групи, що складається з

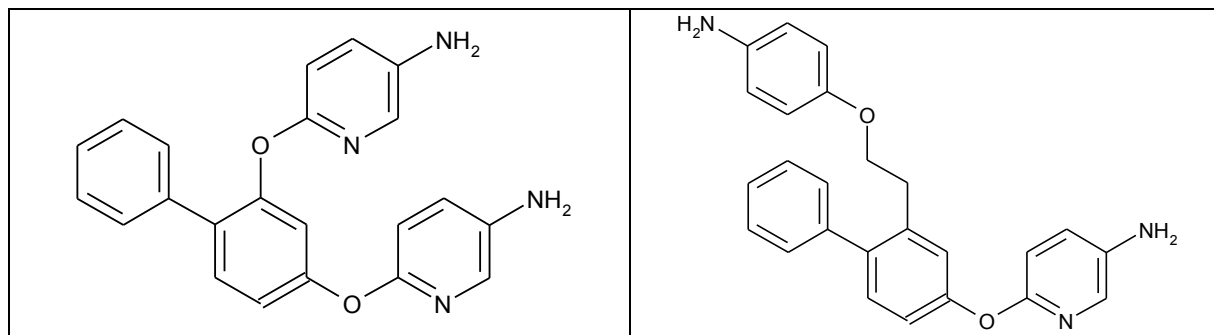
	
	
	
	
	
	
	

Ще більше переважні сполуки зі сполук формули (I) для застосування й у фармацевтичній композиції, яка містить сполуку формули (I), вибрані з групи, що складається з

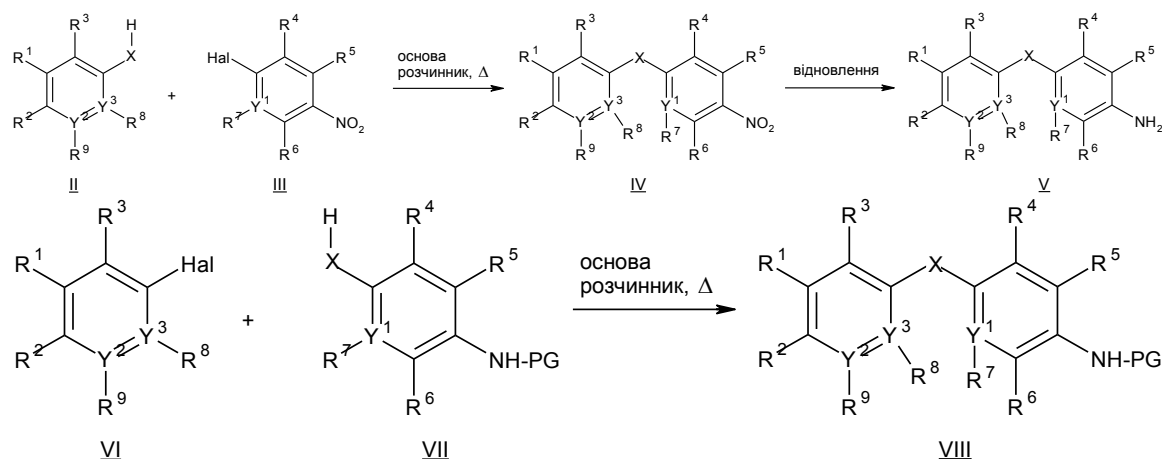
Ще більше переважні сполуки зі сполук формули (I) для застосування й у фармацевтичній композиції, яка містить сполуку формули (I), вибрані з групи, що складається з



Одержання сполук

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані типовими способами, описаними в наступних схемах реакції, або способами, описаними у прикладах. Ілюстративні реагенти та процедури для цих реакцій наведені нижче. Вихідні матеріали можуть бути придбані або легко приготовлені фахівцем у даній області техніки.

Схема 1 X = NH, N(C₁-C₃-алкіл), S і O



Синтези ді-ариламіно-, ді-арилефірного та ді-арилтіоефірного аналогів зображені на схемі 1: Відповідний аміноарильний фрагмент формули (II) (X=NH, в остаточному підсумку моноалкільований) піддають взаємодії з галогенованим нітроарильним попередником формули (III) у полярному розчиннику у присутності основи при підвищених температурах. Переважно розчинник являє собою суміш ДМСО та спирту, такого як tBuOH. В якості основи можна використовувати алкоголят типу tBuOH. Температура реакції становить від кімнатної температури до 150 °C, переважно від 60 до 110 °C. Відповідний гідроксі- або меркаптоарильний фрагмент формули (II) (X=O, S) піддають взаємодії з галогенованим нітроарильним попередником формули (III) у полярному розчиннику у присутності основи. Переважною умовою реакції є карбонат в якості основи у ДМФА при кімнатній температурі. Нарешті, сполука формули (IV), що містить нітро-функціональну групу, може бути відновлена до відповідного аміну формули (V) в умовах Бешама або за допомогою каталітичного гідрування. Переважними умовами Бешама є Fe порошок у суміші EtOH, H₂O й AcOH при обробці ультразвуком. Каталітичне гідрування може бути виконане у присутності Pd/C у полярному розчиннику, такому як спирт. В альтернативному варіанті цільові сполуки формули (VIII) (Y³=N) можуть бути отримані шляхом заміни галогену формули (VI) X-вмісним арильним фрагментом формули (VII), в остаточному підсумку у присутності захисної групи (PG). Переважними умовами є фосфат в якості основи в неполярному ароматичному розчиннику при температурі від 100 до 150 °C в умовах фероценільного каталізу [див. Advanced Synthesis & Catalysis 353 (2011), 3403].

Схема 2

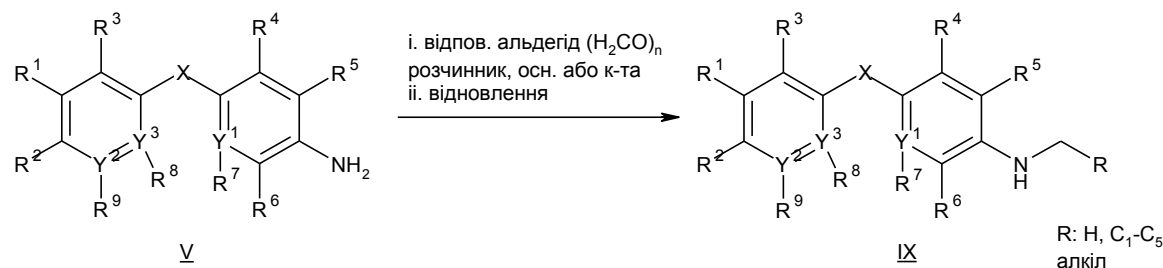


Схема 2 ілюструє відновлювальне алкілювання амінопохідних формули (V): Переважним способом є перемішування аміну формули (V) та відповідного альдегіду у полярному розчиннику, такому як спирт, у присутності слабкої кислоти, такий як оцтова кислота. Потім додають відновлюючий реагент, такий як NaBH₃CN.

Обробка основою, нарешті, дає сполуки формули (IX). Альтернативно, амін формули (V) й альдегід змішують у неполярному розчиннику, такому як дихлорметан, у присутності основи, такої як триетиламін. Потім додають відновлюючий реагент, такий як NaBH(OAc)₃. Водна обробка, нарешті, дає сполуки формули (IX). N-метильовані похідні формули (IX; R=H) одержують зі сполук формули (V) і параформальдегіду в MeOH з MeONa в якості основи з наступним відновленням NaBH₄ і водною обробкою.

Схема 3 X = CH₂, CF₂, CHF, CHOH, CHOAlk, CO

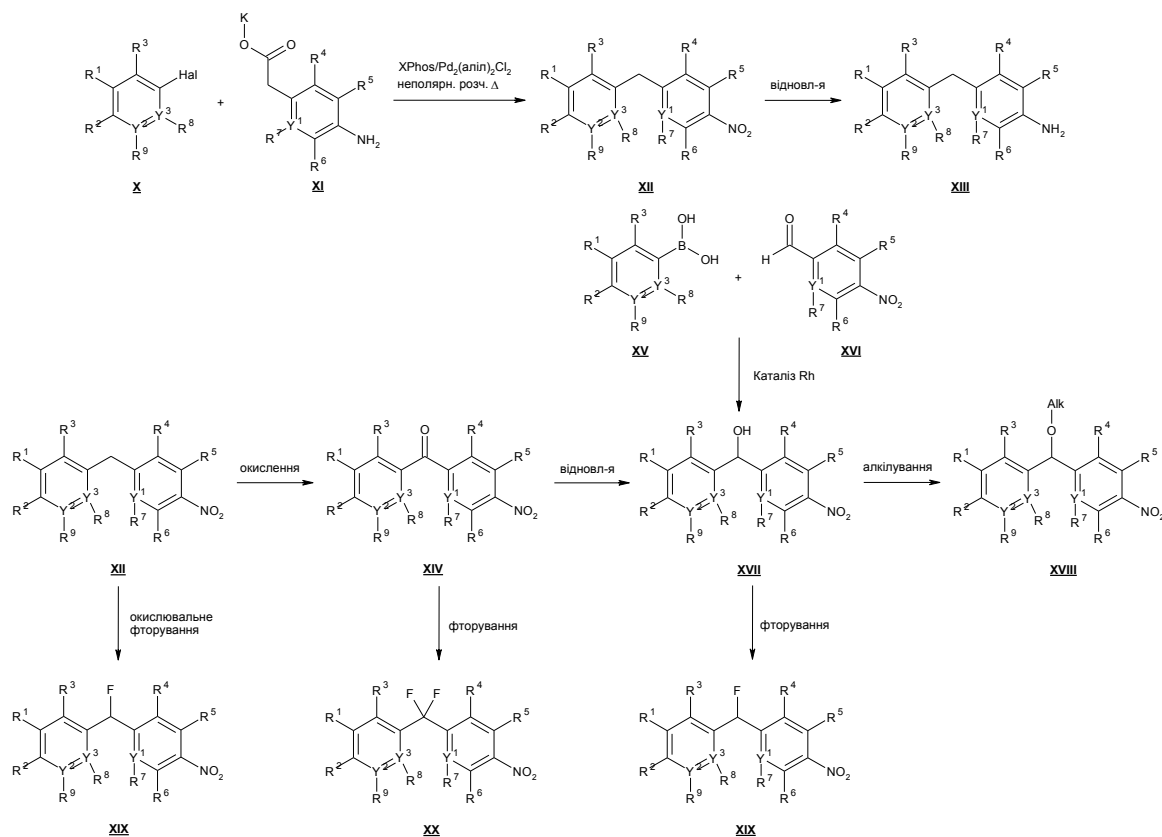


Схема 3 ілюструє синтез аналогів з вуглецевим містком (X = CH₂, CF₂, CHF, CHOH, CHOAlk, CO): Галогенарильний фрагмент формули (X) шляхом декарбоксилювання зв'язують з арил-ацетатом формули (XI) при каталізі комплексом перехідного металу з одержанням нітропохідної формули (XII). Переважними умовами є XPhos/Pd₂(anil)₂Cl₂ в якості каталізатора у неполярному розчиннику при підвищених температурах. Метиленовий місток (X=CH₂) формули (XII) може бути окиснений до відповідного ді-арил-кетону формули (XIV). Переважними умовами є кисень в якості реагента у суміші оцтової кислоти і ДМСО при підвищеній температурі при каталізі FeCl₂(H₂O)₄ [аналогічно описаному в Angew. Chem. Int. Ed. 51 (2012), 2745]. Відновлення карбонільної групи формули (XIV) призводить до утворення бензильового спирту формули (XVII). Переважним відновлюючим реагентом може бути боргидрид натрію. В якості альтернативи, бензильовий спирт формули (XVII) може бути отриманий шляхом перехресної комбінації боронату формули (XV) з арил-альдегідом формули (XVI). Алкілювання сполуки формули (XVII) алкілідом у присутності сильної основи (наприклад, NaNH) в апротонному полярному розчиннику дає алкоксипохідну формули (XVIII) [аналогічно описаному у Прикладі 2 в US 5965740]. Монофторпохідні формули (XIX) може бути отримані окислювальним фторуванням сполуки формули (XII) або гідроксизаміщенням у сполуці формули (XVII). Окислювальне фторування може бути здійснене в таких умовах, як саленовий комплекс Якобсена, йодозилбензол, основа, трис(фтористий водень) у полярному розчиннику при підвищених температурах [J. Am. Chem. Soc. 136 (2014), 6842]. Заміна бензильної гідроксигрупи фторидом може бути досягнута шляхом застосування таких умов, як активація трихлорацетимідатом, 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном у дихлорметані у присутності біс(1,5-циклооктадієн)родію(I) тетрафторборату, а потім триетиламініс(фторид водню) у суміші F₃C-C₆H₅ і тетрагідрофурану при трохи підвищених температурах [Tetrahedron 71 (2015), 5932]. Кетопохідна формули (XIV) може бути перетворена у похідну дифторметилену формули (XX) із застосуванням трифториду [біс(2-метоксietiл)аміно]сірки при підвищених температурах [аналогічно описаному в US2015246938; Стадія 2, Одержання сполуки 76; стор. 55]. Нарешті, нітрогрупи сполук формули (XII), (XIV) і (XVII)-(XX) можуть бути відновлені до відповідних амінопохідних, як показано на схемі 1.

Стереоізомери

Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді стереоізомерів, у яких присутні асиметричні або хіральні центри. Ці сполуки позначені символами "R" або "S", залежно від конфігурації замісників навколо хірального атома вуглецю. Даний винахід передбачає різні стереоізомери й їх суміші. Стереоізомери включають енантіомери та діастереомери та суміші енантіомерів або діастереомерів. Окремі стереоізомери сполук згідно з даним винаходом можуть бути отримані синтетично з комерційно доступних вихідних матеріалів, які містять асиметричні або хіральні центри, або шляхом одержання рацемічних сумішей з наступним поділом, добре

відомим фахівцям у даній області техніки. Ці способи поділу ілюструються наступними: (1) приєднання суміші енантіомерів до хіральної допоміжної речовини, відділення отриманої суміші діастереомерів шляхом перекристалізації або хроматографії та виділення оптично чистого продукту з допоміжної речовини, (2) утворення солі з використанням оптично активного поділяючого агента або (3) прямий поділ суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках.

У сполуках згідно з даним винаходом також можуть існувати геометричні ізомери. У даному винаході розглядаються різні геометричні ізомери й їх суміші, що виникають як результат розташування замісників навколо вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку або розташування замісників навколо карбоциклічного кільця.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть існувати у вигляді рацематів, яким привласнюють дескриптор «рац.». У даному описі термін рацемат означає еквімолярну суміш пари енантіомерів. Рацемат зазвичай утворюється, коли синтез призводить до утворення стереоцентру. У даному документі термін «рацемічна суміш» означає рацемат. Сполуки згідно з даним винаходом також можуть існувати у вигляді діастереомерних мезоформ, яким привласнюють дескриптор «рел.». Термін «діастереомерна мезоформа», використовуваний у даному документі, означає ахіральні форми з псевдостереогенним С-атомом, якому привласнений дескриптор «r» або «s», відповідно.

Солі

Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати у формі фармацевтично прийнятних солей, отриманих з неорганічних або органічних кислот. Термін «фармацевтично прийнятна сіль» означає ті солі, які в рамках обґрунтованого медичного висновку підходять для застосування в контакт з тканинами людей та нижчих тварин без надмірної токсичності, роздратування, алергічної реакції та тому подібного та мають розумне співвідношення користі та ризиків. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній області техніки. Солі можуть бути отримані *in situ* під час остаточного виділення й очищення сполук згідно з даним винаходом або окремо шляхом взаємодії функціональної групи вільної основи з підходящою кислотою.

Типові солі приєднання кислоти включають, але не обмежуються ними, трифтороцтову кислоту (ТФК), ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диілюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гепаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат (ізетіонат), лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, фосфат, глутамат, барікарбонат, п-толуолсульфонат й ундеканат. Крім того, основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані з такими агентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамісульфати; довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди; арилалкілгалогеніди, такі як бензил- і фенілброміди, й інші. Таким чином одержують водо- або олієрозчинні або дисперговані продукти. Приклади кислот, які можуть бути використані для утворення фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти, включають такі неорганічні кислоти, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота та фосфорна кислота, і такі органічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота та лимонна кислота.

Солі приєднання основ можуть бути отримані *in situ* під час остаточного виділення й очищення сполук згідно з даним винаходом шляхом взаємодії карбоксимісного фрагмента з підходящою основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіону металу, або з аміаком, або органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ включають, але не обмежуються перерахованими, катіони на основі лужних металів або лужноземельних металів, таких як солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію, алюмінію та т.п., і нетоксичні катіони четвертинного амонію й аміну, включаючи амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, діетиламін, етиламін і т.п. Інші типові органічні аміни, придатні для утворення солей приєднання основ, включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин, піперазин і тому подібне.

Сольвати/гідрати

Слід розуміти, що сольвати та гідрати сполуки формули (I) також входять в обсяг даної заявки. Способи сольватації, як правило, відомі у даній області техніки. Додатковий варіант реалізації даного винаходу може також включати сполуки, ідентичні сполукам формули (I), за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом, що має атомне масове число або масу, відмінну від атомного масового числа або маси, що звичайно зустрічається у природі, наприклад, сполуки, збагачені ^2H (D), ^3H , ^{13}C , ^{127}I і т.д. Ці ізотопні аналоги й їх фармацевтичні солі та сполуки вважаються корисними агентами в терапії та/або діагностиці, наприклад, але не обмежуючись перерахованими, у тих випадках, де точне налаштування часу напівжиття *in vivo* може призвести до оптимізованого режиму дозування.

Фармацевтичні композиції

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) згідно з винаходом і фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжну речовину або носій.

Згідно з одним із варіантів реалізації фармацевтична композиція додатково містить інший фармацевтичний активний агент.

В одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) згідно з даним винаходом і фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжну речовину або носій, де зазначена сполука формули (I) присутня у терапевтично ефективній кількості.

Сполуки та способи введення

Сполуки згідно з даним винаходом можна, згідно з даним винаходом, вводити в разових або розділених дозах шляхом перорального, парентерального, інгаляційного, ректального або місцевого введення, включаючи шкірний, офтальмологічний, мукозальний, сублінгвальний, букальний та інтраназальний шляхи введення; крім того, сполуки згідно з даним винаходом можна скласти в композицію для застосування для лікування популяцій лейкоцитів *ex vivo* й *in vitro*.

Коли сполуки згідно з даним винаходом повинні бути введені, наприклад, перорально, їх можна вводити у вигляді лікарських засобів у формі фармацевтичних композицій, що містять сполуки в комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем, допоміжною речовиною або матеріалом-носієм. Таким чином, у даному винаході також запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуки згідно з винаходом, описані вище, й один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів, допоміжних речовин або носіїв. Фармацевтичні композиції можуть бути отримані звичайним способом, і готові лікарські форми можуть являти собою тверді лікарські форми, наприклад, таблетки, драже, капсули і тому подібне, або рідкі лікарські форми, наприклад, розчини, суспензії, емульсії і тому подібне. Фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжна речовина або носій включають стерильні водяні розчини або дисперсії та стерильні порошки для приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій для негайного приймання. Використання таких середовищ й агентів для фармацевтично активних речовин відоме у даній області техніки. Відповідно до одного з варіантів реалізації у винаході запропонована фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) згідно з винаходом і щонайменше один фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжну речовину або носій, причому композиція являє собою таблетку або капсулу, переважно таблетку.

Режим дозування

Типова схема лікування включає введення один раз на добу, два рази на добу, три рази на добу, через день, два рази на тиждень, один раз на тиждень. Композицію згідно з даним винаходом зазвичай вводять багаторазово. Інтервали між однократними дозами можуть становити, наприклад, менше одного дня, щодня, через день, два рази на тиждень або щотижня. Композиція згідно з даним винаходом може бути надана у вигляді постійного безперервного лікування. В ілюстративній схемі лікування сполуку формули (I) згідно з винаходом можна вводити від 0,1 до 100 мг на добу.

Терапевтичне застосування

Сполуки згідно з винаходом, як описано вище, мають профілактичне та терапевтичне застосування при захворюваннях людини й у ветеринарії.

Таким чином, у додатковому аспекті даного винаходу запропоноване застосування сполук, описаних у даному документі, і застосування фармацевтичної композиції, описаної у даному документі, у профілактичних і/або терапевтичних цілях. В одному варіанті реалізації даного винаходу сполуки згідно з даним винаходом, описані в даному документі, або фармацевтичну композицію, описану в даному документі, можна застосовувати в якості лікарського засобу, переважно для застосування в медицині людини та/або ветеринарній медицині. Відповідно, у даному винаході запропоновані сполуки згідно з винаходом, як описано у даному документі, або фармацевтична композиція, як описано у даному документі, для застосування як лікарського засобу.

У додатковому аспекті даного винаходу також запропоновані сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтична композиція згідно з даним винаходом для застосування в способі запобігання або лікування раку. Також запропонований спосіб лікування та/або запобігання раку, при цьому зазначений спосіб включає введення сполук згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом суб'єкту, що має в цьому потребу. Запропоновано також застосування сполук згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для одержання лікарського засобу для лікування та/або запобігання раку в суб'єкта. Також запропоновано застосування сполук згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом для лікування та/або запобігання раку в суб'єкта.

Рак, що підлягає профілактиці або лікуванню, переважно являє собою залежний від Notch рак, більше переважно, залежний від Notch рак, вибраний з групи, що складається з аденокістозної карциноми (ACC), Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (Т-ГЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), лімфоми з клітин мантийної зони (MCL), раку молочної залози, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, меланоми, пухлин головного мозку, ангіогенезу пухлини, раку печінки і раку товстої та прямої кишки. Переважно сполуки згідно з даним винаходом також можна застосовувати в лікуванні раку, коли залежний від Notch рак є резистентним до лікування інгібіторами γ -секретази. Залежні від передачі сигналу Notch пухлини людини, резистентні до лікування інгібіторами γ -секретази, можуть бути визначені за рівнями NICD, генів-мішеней Notch, а також за мутаційним статусом рецептора Notch й інших компонентів шляху Notch.

У додатковому аспекті даного винаходу запропонований спосіб лікування захворювання, пов'язаного з підвищеною активністю шляху передачі сигналу Notch, при цьому зазначений спосіб включає введення сполук згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом суб'єкту, що має в цьому потребу.

Добова доза сполук згідно з даним винаходом обов'язково буде варіюватися залежно від суб'єкта, якого лікують, конкретного шляху введення та тяжкості та виду захворювання, яке піддається лікуванню. Відповідно, оптимальна доза може бути визначена практикуючим лікарем, що лікує якого-небудь конкретного пацієнта. Крім того, слід зазначити, що лікуючий персонал або лікар буде знати, як і коли слід починати, переривати, коригувати або припиняти лікування відповідно до відповіді індивідуального пацієнта. Для будь-якої сполуки, що застосовується в способах згідно з даним винаходом, терапевтично ефективна доза може бути початково встановлена за аналізами у культурах клітин, моделях у тварин або в результаті введення мікродоз суб'єктам-людям.

У даному описі термін «лікування» відноситься як до терапевтичного лікування, так і до профілактичних або превентивних заходів. Суб'єкти, що мають потребу в лікуванні, включають тих, у кого вже є порушення, таке як рак, а також тих, у кого порушення, таке як рак, повинно бути відвернене. Таким чином, у ссавця, переважно людини, яку лікують згідно з даним винаходом, може бути діагностоване порушення, таке як рак, або він може бути схильний або підданий порушенню, такому як рак.

У даному описі термін «профілактика» включає профілактичне лікування. У профілактичних застосуваннях фармацевтичну комбінацію згідно з даним винаходом вводять суб'єкту з підозрою на рак або з ризиком його

розвитку. У терапевтичних застосуваннях фармацевтичну комбінацію вводять суб'єкту, такому як пацієнт, що вже страждає від раку, в кількості, достатній для лікування або щонайменше часткової зупинки симптомів захворювання. Кількість, ефективна для такого застосування, буде залежати від тяжкості та протікання захворювання, що передусє терапії, стану здоров'я суб'єкта та відповіді на лікарські препарати, а також від думки лікуючого лікаря.

Термін «терапевтично ефективна кількість» відноситься до кількості лікарського засобу, ефективної для лікування захворювання або порушення у ссавця. У випадку раку, терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшувати кількість клітин пухлини або ракових клітин, зменшувати розмір пухлини; інгібувати (тобто до деякої міри сповільнювати та переважно зупиняти) проникнення ракових клітин у периферичні органи; інгібувати (тобто до деякої міри сповільнювати та переважно зупиняти) метастазування пухлини; до деякої міри інгібувати ріст пухлини; і/або до деякої міри полегшувати один або більше симптомів, пов'язаних з раком. У тому ступені, в якому сполуки згідно з даним винаходом можуть запобігати росту та/або знищувати існуючі ракові клітки, вони можуть бути цитостатичними та/або цитотоксичними. У даному описі термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість, достатню для запобігання або переважно зменшення щонайменше на приблизно 30 відсотків, переважно щонайменше на 50 відсотків, переважно щонайменше на 70 відсотків, переважно щонайменше на 80 відсотків, переважно щонайменше на 90 % клінічно значимої зміни росту або прогресування, або мітотичної активності цільової клітинної маси, групи ракових клітин або іншої ознаки патології.

В одному варіанті реалізації сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати проти клітинно-проліферативних захворювань у комбінації (наприклад, або одночасно, або майже одночасно, або один за одним) з традиційними видами лікування, такими як стандартна променева терапія та/або стандартна хіміотерапія. Стандартна променева терапія та хіміотерапія також можуть являти собою одночасну хіміопроменеву терапію. Стандартну променеву терапію та/або хіміотерапію можна проводити перед, одночасно або після введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичних композицій, що містять дану сполуку.

Термін «одночасна хіміопроменева терапія» вживається, коли ці два види лікування (хіміотерапію та променеву терапію) проводять або одночасно, або майже одночасно, наприклад, один за одним, або в той самий день та т.д.

Термін «стандартна променева терапія» відноситься до використання іонізуючого випромінювання як частини лікування раку для контролю злжакісних клітин. Переважно, іонізуюче випромінювання являє собою γ -опромінення. Також поширене комбінування променевої терапії з оперативним втручанням, хіміотерапією, гормональною терапією або їх комбінаціями. Найпоширеніші види раку зазвичай можна лікувати променевою терапією. Точний план лікування (радикальне, ад'ювантне, неоад'ювантне або паліативне) буде залежати від виду пухлини, розташування та стадії, а також загального стану здоров'я суб'єкта, що має в цьому потребу.

Термін «стандартна хіміотерапія» у цілому відноситься до лікування раку із застосуванням конкретних хіміотерапевтичних/хімічних агентів. Термін «хіміотерапевтичний агент» відноситься до фармацевтичного агента, що зазвичай застосовується для лікування раку. Хіміотерапевтичні агенти для лікування раку включають, наприклад, алтретамін, блеоміцин, бусульфан, капецитабін, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, крісантаспазу (Crisantaspase), циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, етопозид, флударабін, фторурацил, гемцитабін, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, мітоміцин, мітоксантрон, оксалиплатин, пентостатин, прокарбазин, стрептозоцин, тако (Taso), темозоламід, тіогуанін, тіотепу, топотекан, треосульфан, вінбластин, вінкристин, віндезин або вінорелбін.

Коли хіміотерапевтичний агент застосовують у комбінації зі сполукою згідно з даним винаходом, тоді їх можна застосовувати у формі лікарського засобу, що містить комбінацію цих двох агентів, для одночасного введення або їх можна застосовувати у формі окремих лікарських форм, кожна з яких містить один із агентів, і в останньому випадку індивідуальні лікарські форми можна застосовувати, наприклад, послідовно, тобто спочатку одну лікарську форму, що містить сполуку згідно з даним винаходом, а за нею іншу лікарську форму, що містить хіміотерапевтичний агент (або навпаки). Даний варіант двох окремих лікарських форм може бути розроблений та запропонований у формі набору.

Крім того, необов'язково сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати проти клітинно-проліферативних захворювань, таких як ракові пухлини, у комбінації з традиційним видаленням основної маси пухлини, наприклад, шляхом сегментарної резекції (біопсія або велика резекція).

Термін «видалення основної маси пухлини» відноситься до будь-якого видалення, абляції або резекції основної маси пухлини у суб'єкта. Видалення може бути хімічним, радіаційним або хірургічним. Переважно, зазначене видалення є хірургічним, таким як абляція або резекція. Резекція може являти собою «сегментарну резекцію» (або сегментектомію), хірургічну процедуру для видалення частини органа або залози у суб'єкта. Її також можна використовувати для видалення пухлини та здорової тканини навколо неї. Для видалення основної маси пухлини також можна використовувати циторедуктивний агент. Термін «циторедуктивний агент» включає будь-яку молекулу (наприклад хімічну, біологічну), будь-який зовнішній/екзогенний агент (наприклад, γ -опромінення) або традиційне оперативне втручання, які дозволили би знищити ракові клітини в основній масі пухлини (наприклад, клітки FL1⁰ і FL1-, згадані вище).

Що стосується відповідних носіїв, можна привести посилання на стандартну літературу, що описує дані носії, наприклад, на 25.2 главу 5 тому "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press 1990 і на "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", H.P. Fiedler, Editio Cantor, 2002. Термін «фармацевтично прийнятний носій» означає носій або допоміжну речовину, яка підходить для одержання фармацевтичної композиції, що є в цілому безпечною та має прийнятну токсичність. Прийнятні носії включають носії, які прийнятні для застосування у ветеринарії, а також фармацевтичного застосування людиною. У даному

описі та формулі винаходу термін «фармацевтично прийнятний носій» включає як один, так і більше одного такого носія.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом необов'язково також містить один або більше додаткових активних агентів, які вибрані з необмежуючої групи, що включає хіміотерапевтичні агенти для лікування раку. Такі хіміотерапевтичні агенти можуть бути вибрані з групи, що включає, наприклад, алтретамін, блеоміцин, бусульфан, капецитабін, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, крісантаспаза (Crisantaspase), циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, етопозид, флударабін, фторурацил, гемцитабін, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, мітоміцин, мітоксантрон, оксаліплатин, пентостатин, прокарбазин, стрептозоцин, тако (Taso), темозоломід, тіогуанін, тіотепу, топотекан, треосульфан, вінбластин, вінкристин, віндезин і вінорелбін.

Сполуки згідно з даним винаходом, які можна застосовувати для лікування та/або запобігання раку, можуть бути включені в різні сполуки та лікарські засоби для терапевтичного введення. Зокрема, одна або більше сполук, запропонованих згідно з даним винаходом, можуть бути включені до складу фармацевтичних композицій шляхом комбінювання з відповідними фармацевтично прийнятними носіями, і можуть бути включені до складу препаратів у твердій, напівтвердій, рідкій або газоподібній формах, таких як таблетки, капсули, пігулки, порошки, гранули, драже, гелі, суспензії, мазі, розчини, супозиторії, препарати для ін'єкцій, препарати для інгаляції й аерозолі. Таким чином, введення сполук можна здійснювати різними способами, включаючи пероральне, трансбуквальне, ректальне, парентеральне, інтраперитонеальне, внутрішньошкірне, трансдермальне, внутрішньочерепне та внутрішньотрахеальне введення. Більше того, сполуку можна вводити місцево, а не системно, у депо-складі або складі з уповільненим вивільненням. Сполуки можуть бути включені до складу разом зі звичайними допоміжними речовинами, розріджувачами або носіями, і спресовані в таблетки, або представлені у вигляді еліксирів або розчинів для зручного перорального введення, або введені внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхом. Сполуки можуть бути введені трансдермально та можуть бути представлені у вигляді лікарських форм із уповільненим вивільненням і т.п. Сполуки можуть бути введені окремо, в комбінації одна з одною або їх можна застосовувати в комбінації з іншими відомими сполуками. Підходящі сполуки для застосування згідно з даним винаходом можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences [Mack Publishing Company (1985) Philadelphia, PA, 17th ed.], зміст якого включений у даний опис за допомогою посилання. Більше того, для короткого огляду способів доставки лікарських засобів див. [Langer, Science (1990) 249:1527-1533], зміст якого включений у даний опис за допомогою посилання.

Кількість сполуки, запропонованої згідно з даним винаходом, яка може бути комбінована з речовиною-носієм для одержання єдиної лікарської форми, буде варіюватися залежно від захворювання, що лікується, суб'єкта, що має в цьому потребу, та конкретного способу введення. Однак в якості загального керівництва підходящі одноразові дози сполук згідно з даним винаходом можуть переважно містити, наприклад, від 0,1 мг до приблизно 1000 мг, від 1 мг до приблизно 500 мг і від 1 мг до приблизно 300 мг активної сполуки. В іншому прикладі одноразова доза становить від 1 мг до приблизно 100 мг. Такі одноразові дози можна вводити більше одного разу на добу, наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6 разів на добу, але переважно 1 або 2 рази на добу так, щоб загальна доза для дорослої людини масою 70 кг перебувала в діапазоні від 0,001 до приблизно 15 мг на кг маси суб'єкта за одне введення. Переважна доза становить від 0,01 до приблизно 1,5 мг на кг маси суб'єкта за одне введення, і таке лікування може тривати протягом декількох тижнів або місяців, а у деяких випадках, років. Однак очевидно, що конкретний рівень доз для кожного конкретного пацієнта буде залежати від множини факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки; вік, маси тіла, загальний стан здоров'я, стать та раціон харчування індивідуума, що лікується; час і шлях введення; швидкість виведення; інші лікарські засоби, які були введені раніше; і тяжкість конкретного захворювання, що зазнає лікування, як зрозуміло фахівцю в даній області техніки. Типова доза може являти собою одну таблетку від 1 мг до приблизно 100 мг або від 1 мг до приблизно 300 мг, прийняту один раз на добу або кілька разів на добу, або одну капсулу або таблетку з уповільненим вивільненням, прийняту один раз на добу й яка містить пропорційно більше високу кількість активного інгредієнта. Ефект уповільненого вивільнення може досягатися за рахунок речовин капсул, які розчиняються при різних значеннях pH, за рахунок капсул, які повільно вивільняють під дією осмотичного тиску або будь-якими іншими відомими способами контрольованого вивільнення. У деяких випадках може бути необхідним застосування доз поза даними діапазонами, що очевидно для фахівця в даній області техніки.

Іншим об'єктом даного винаходу є набір, що містить контейнер і листок-вкладиш в упакування, причому контейнер містить щонайменше одну дозу лікарського засобу, що містить сполуку формули (I) і необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів, допоміжних речовин або носія, а листок-вкладиш в упакування містить інструкції для лікування суб'єкта від раку з використанням лікарського засобу. Набір може додатково містити одну або більше доз хіміотерапевтичного агента. При бажанні набір також може містити реагенти й/або інструкції із застосування.

Як правило, набір містить контейнер й етикетку або листок-вкладиш, що містить інформацію про лікарський засіб, на зазначеному контейнері або в комплекті з ним. Підходящі контейнери включають, наприклад, флакони, ампули, шприци та т.д. Контейнери можуть бути виготовлені з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер містить фармацевтичну композицію, ефективну для лікування стану, і може мати стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер може являти собою пакет для розчину для внутрішньовенного введення або флакон, що має пробку, яка проколюється голкою для підшкірної ін'єкції). На етикетці або листку-вкладиші, що містить інформацію про лікарський засіб, зазначено, що композицію застосовують для лікування вибраного стану, такого як рак.

В іншому об'єкті даного винаходу пропонується застосування сполук згідно з даним винаходом для інгібування шляху передачі сигналу Notch в клітинах *in vitro* або *in vivo*. Як правило, зазначені клітини являють собою ракові клітини.

У додатковому об'єкті даного винаходу пропонується спосіб лікування суб'єкта від раку, залежного від Notch, який включає

i) визначення в ракових клітинах, отриманих з біологічного зразка від зазначеного суб'єкта, чи є рак залежним від шляху передачі сигналу Notch,

ii) і лікування зазначеного суб'єкта виходячи з того, що рак являє собою залежний від Notch рак, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполук згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

Залежність від шляху передачі сигналу Notch в ракових клітинах зазвичай визначають будь-яким способом, відомим у даній області техніки. В якості прикладу, даний спосіб може полягати в аналізах активності комплексу γ -секретази *in vitro*, описаних у даному документі.

Даний спосіб лікування може додатково включати застосування щонайменше одного традиційного лікування раку. Традиційне лікування раку застосовують перед, одночасно або після введення терапевтично ефективної кількості сполук згідно з даним винаходом або фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

Традиційне лікування раку зазвичай полягає у променевої терапії та/або хіміотерапії.

В іншому об'єкті даний винахід відноситься до застосування сполук згідно з даним винаходом в способі провокування апоптозу клітини *in vitro* або *in vivo* шляхом індукування зупинки клітинного циклу G0/G1.

У додатковому об'єкті даного винаходу пропонується застосування сполук згідно з даним винаходом для діагностики, прогнозування та/або моніторингу раку, залежного від Notch, у суб'єкта.

Для фахівця в даній області техніки очевидно, що винахід, описаний у даному документі, допускає варіації та модифікації, відмінні від тих, які точно описані. Слід розуміти, що даний винахід включає всі такі варіації та модифікації в межах його сутності або істотних характеристик. Даний винахід також включає всі етапи, ознаки, композиції та сполуки, на які наведене посилання або які зазначені у даному описі, окремо або разом, і всі комбінації будь-яких двох або більше зазначених етапів або ознак. Відповідно, даний винахід слід розглядати у всіх проілюстрованих аспектах і не як обмежувачий, при цьому обсяг даного винаходу визначається прикладеною формулою винаходу, і всі зміни, які підпадають під значення та діапазон еквівалентності, включені в нього.

У даному описі наведені різні джерела, повний зміст кожного з яких включений у даний опис за допомогою посилання.

Наведений вище опис буде більше зрозумілим з посиланням на наступні приклади. Однак такі приклади наведені в якості прикладів способів практичного застосування даного винаходу та не обмежують обсяг даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

ХІМІЧНИЙ СИНТЕЗ СПЛУК

Абревіатури

AcOH оцтова кислота

сольовий розчин насичений водний розчин NaCl

CV об'єм колонки

ДХМ дихлорметан

DME 1,2-диметоксietан

ДМФА диметилформамід

DMCO-d6 дейтерований диметилсульфоксид

екв. еквівалент(и)

EtOAc етилацетат

Et₂O діетиловий ефір

EtOH етанол

пр. приклад

Fe залізо

год година(и)

M молярна концентрація

MeOH метанол

MgSO₄ сульфат магнію

хв хвилини

мл мілілітр(и)

Mw молекулярна маса

NaHCO₃ натрію бікарбонат

Na₂SO₄ натрію сульфат

Pd/C паладій на куті

pTSA -п-толуолсульфонова кислота

КТ кімнатна температура

tBuOH трет-бутанол

tBuOK трет-бутилат калію

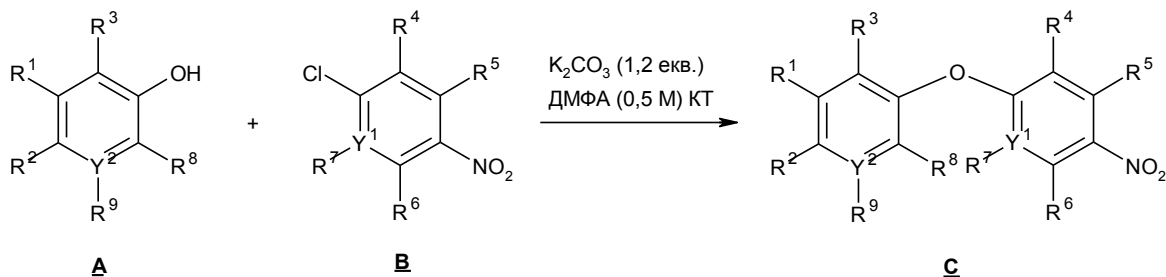
TEA триетиламін

ТГФ тетрагідрофуран

ТШХ тонкошарова хроматографія (R_f: коефіцієнт утримання)

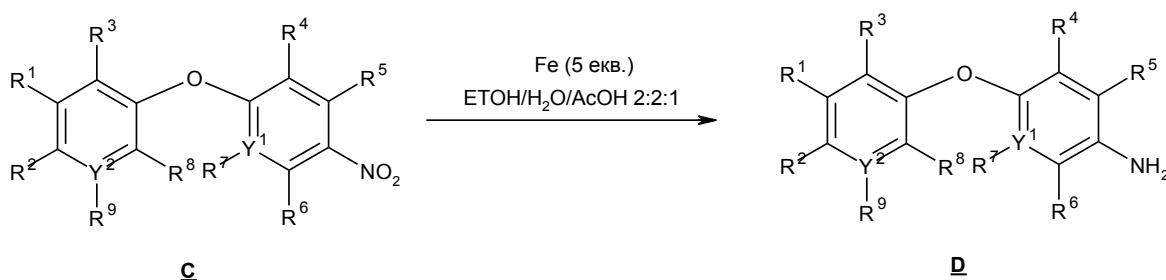
Для синтезу зазначених сполук використовували наступну загальну процедуру:

Загальна процедура А: Ароматичне нуклеофільне заміщення заміщеним фенолом (див. Схему 1)



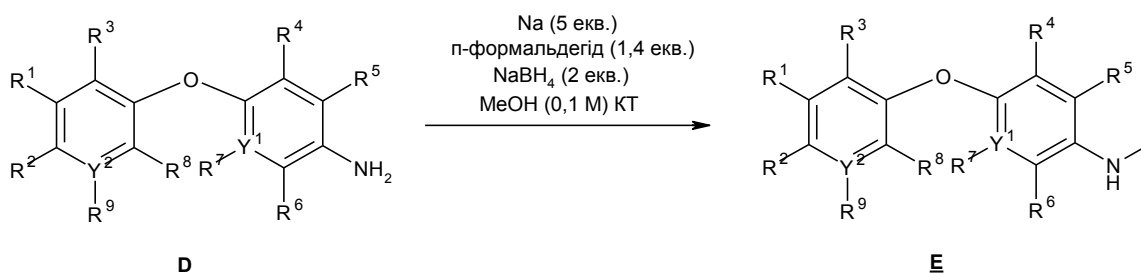
До цільового арилового спирту **A** (1,1 екв.) та відповідного галоген-нітроарилу **B** (1,0 екв.) у ДМФА (0,5 М) додавали K_2CO_3 (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Після завершення взаємодії (під контролем ТШХ з EtOAc/гексанами або EtOAc/циклогексаном в якості елюента та з фарбуванням KMnO_4), зазвичай спостережуваного через 14 год, реакційну суміш виливали в суміш Et_2O і насиченого водного розчину NaHCO_3 . Шари розділяли і водну фазу двічі екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 або MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою комбінованої колонкової флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/гексани або EtOAc/циклогексан в якості елюента, з одержанням відповідної нітросполуки **C**.

Загальна процедура В: Нітроароматичне відновлення (див. Схему 1)



До нітросполуки **C** (1,0 екв.) додавали порошок Fe (5,0 екв.) й EtOH/ H_2O /AcOH 2:2:1 (0,1 М). Реакційну суміш обробляли ультразвуком до завершення (під контролем ТШХ, з EtOAc/гексанами або EtOAc/циклогексаном в якості елюента і з фарбуванням KMnO_4). Отриману коричневу суспензію фільтрували через фільтрувальний папір, промивали EtOAc та випарювали органічні розчинники. Додавали EtOAc з наступним обережним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Шари розділяли та водний шар екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 або Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали розчинник. Неочищений продукт очищали за допомогою комбінованої колонкової флеш-хроматографії, використовуючи EtOAc/гексани або EtOAc/циклогексан в якості елюента, з одержанням відповідної сполуки **D**, зазначеної в назві.

Загальна методика С: Аміноарильне метилювання (див. Схему 2)



До свіжоприготовленого розчину метоксиду натрію (Na 5,0 еквів, MeOH 0,1 М) в інертній атмосфері додавали аміноарильну похідну **D** (1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при КТ (1 год). Потім додавали параформальдегід (1,4 екв.) з наступним додаванням через 16 год NaBH_4 (2,0 екв.). Суміш перемішували до завершення взаємодії (під контролем ТШХ). MeOH випарювали та додавали EtOAc з наступним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Шари розділяли й органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 або Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали під вакуумом. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням EtOAc/гексанів або EtOAc/циклогексану в якості елюента з одержанням цільової сполуки **E**.

Загальна методика D: Поєднання Сузукі



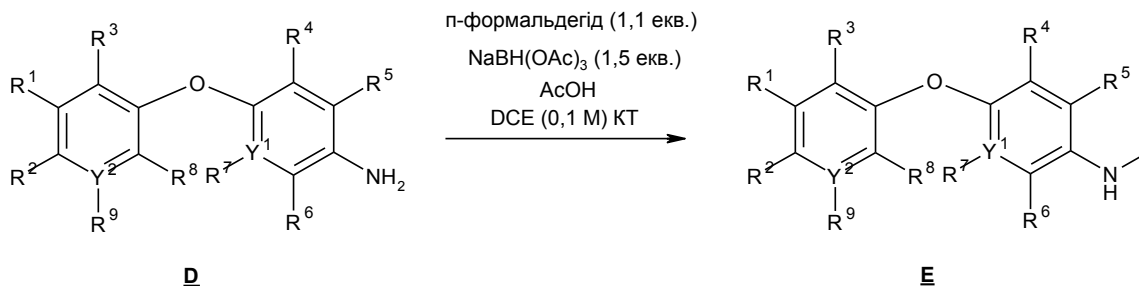
Загальна методика Е: Поєднання Сузукі



Загальна методика F: Нітроароматичне відновлення (див. Схему 1)

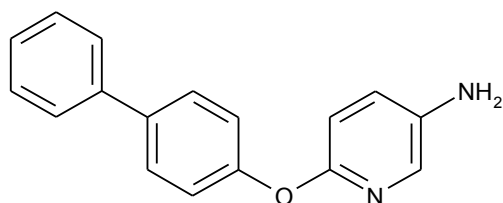


Загальна методика G: Аміноарильне метилювання (див. Схему 2)



До розчину аміноарильної похідної **D** (1,0 екв.) у ДХЕ (0,25 М), при КТ додавали параформальдегід (1,1 екв.). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали NaBH(OAc)_3 (1,5 екв.), а потім додавали AcOH (1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням 1 М NaOH і розбавляли H_2O і CH_2Cl_2 . Два шари розділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO_4 або Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали під вакуумом. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням EtOAc /гексанів або EtOAc /циклогексану в якості елюента з одержанням цільової сполуки **E**.

Приклад 1: 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-амін

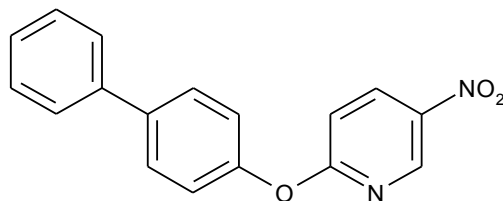


Слідуючи загальній методиці В, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-амін одержували з виходом 97 % (1,66 ммоль, 434 мг) з 2-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-5-нітропіридину (1,71 ммоль, 500 мг).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$; $\text{Mw}=262,31$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J=3,0, 0,6$ Гц, 1 Н), 7,61-7,52 (m, 4 Н), 7,47-7,39 (m, 2 Н), 7,36-7,29 (m, 1 Н), 7,17-7,06 (m, 3 Н), 6,82 (dd, $J=8,6, 0,6$ Гц, 1 Н); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 156,60, 155,34, 140,87, 138,96, 136,84, 134,28, 128,85, 128,45, 127,11, 127,09, 127,01, 120,20, 112,77, 77,48, 77,16, 76,84.

Вихідний матеріал готували наступним чином:

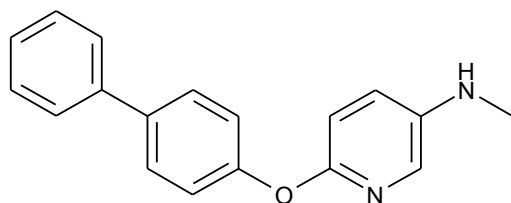
Стадія 1: 2-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-5-нітропіридин одержували з виходом 99 % без очищення (4,65 ммоль, 1,36 г) з [1,1'-біфеніл]-4-олу (4,70 ммоль, 800 мг) та 5-нітропіридину (4,70 ммоль, 745 мг).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$; $\text{Mw}=292,29$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J=3,0, 0,6$ Гц, 1 Н), 7,61-7,52 (m, 4 Н), 7,47-7,39 (m, 2 Н), 7,36-7,29 (m, 1 Н), 7,17-7,06 (m, 3 Н), 6,82 (dd, $J=8,6, 0,6$ Гц, 1 Н); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 156,60, 155,34, 140,87, 138,96, 136,84, 134,28, 128,85, 128,45, 127,11, 127,09, 127,01, 120,20, 112,77, 77,48, 77,16, 76,84.

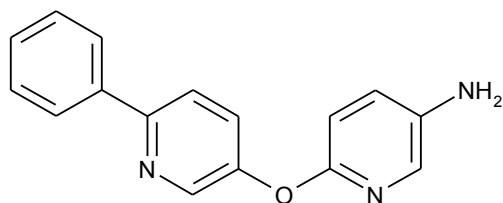
Приклад 2: 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 86 % (3,98 ммоль, 1,10 г) з 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-аміну (4,61 ммоль, 1,21 г).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$; $\text{Mw}=276,34$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J=3,0$ Гц, 1Н), 7,59-7,53 (m, 4Н), 7,42 (t, $J=7,6$ Гц, 2Н), 7,35-7,29 (m, 1Н), 7,15-7,09 (m, 2Н), 7,05 (dd, $J=8,7, 3,1$ Гц, 1Н), 6,86 (d, $J=8,7$ Гц, 1Н), 2,86 (s, 3Н).

Приклад 3: 6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін

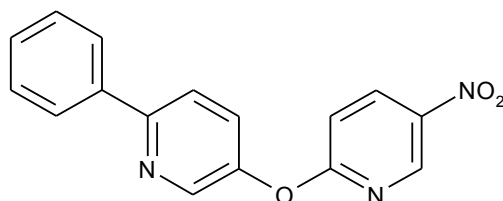


Слідуючи загальній методиці В, 6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін одержували з виходом 93 % (2,43 ммоль, 0,64 г) з 5-нітро-2-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридину (2,63 ммоль, 0,77 г).

$C_{16}H_{13}N_3O$; Mw=263,30 г/моль; тверда речовина; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, J=2,7 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=7,3 Гц, 2 H), 7,71 (dd, J=7,9, 5,9 Гц, 2 H), 7,51 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1 H), 7,46 (t, J=7,5 Гц, 2 H), 7,39 (t, J=7,3 Гц, 1 H), 7,13 (dd, J=8,6, 2,9 Гц, 1 H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 3,63 (s, 2 H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

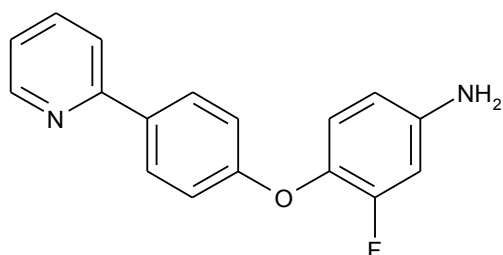
Стадія 1: 5-нітро-2-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 5-нітро-2-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин одержували з виходом 93 % (2,63 ммоль, 0,77 г) з 6-фенілпіридин-3-олу (2,92 ммоль, 0,51 г) та 2-хлор-5-нітропіридину (2,84 ммоль, 0,45 г).

$C_{16}H_{11}N_3O_3$; Mw=293,28 г/моль; тверда речовина; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J=2,7 Гц, 1 H), 8,59 (d, J=2,6 Гц, 1 H), 8,54 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,04-7,97 (m, 2 H), 7,83 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,62 (dd, J=8,6, 2,8 Гц, 1 H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45 (dd, J=4,9, 3,6 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=9,0 Гц, 1 H).

Приклад 4: 3-фтор-4-(4-(піридин-2-іл)феноксі)анілін

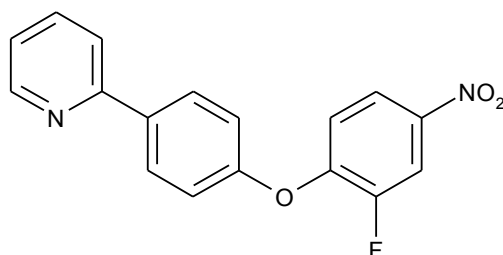


Слідуючи загальній методиці В, 3-фтор-4-(4-(піридин-2-іл)феноксі)анілін одержували з виходом 42 % (1,8 ммоль, 0,51 г) з 2-(4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)феніл)піридину (4,38 ммоль, 1,36 г).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; Mw=280,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,90 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=12,0, 2,7 Гц, 1H), 6,39 (ddd, J=8,6, 2,7, 1,3 Гц, 1H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

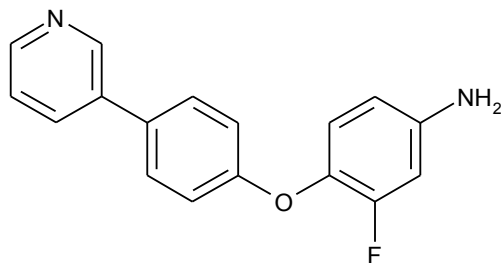
Стадія 1: 2-(4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)феніл)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-(4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)феніл)піридин одержували з виходом 30 % (4,38 ммоль, 1,36 г) з 4-(піридин-2-іл)фенолу (14,6 ммоль, 2,50 г) та 1,2-дифтор-4-нітробензолу (14,3 ммоль, 2,28 г).

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; Mw=310,28 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (ddd, J=4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=10,2, 2,6 Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 8,01 (ddd, J=9,0, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, J=9,1, 7,9 Гц, 1H).

Приклад 5: 3-фтор-4-(4-(піридин-3-іл)феноксі)анілін

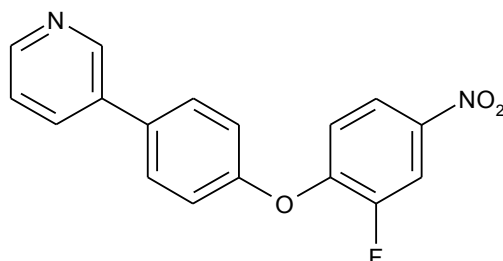


Слідуючи загальній методиці В, 3-фтор-4-(4-(піридин-3-іл)феноксі)анілін одержували з виходом 63 % (11,1 ммоль, 3,1 г) з 3-(4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)феніл)піридину (17,7 ммоль, 5,48 г).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; $M_w=280,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,57 (dd, $J=5,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,97 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J=12,0, 2,7$ Гц, 1H), 6,46 (ddd, $J=8,6, 2,7, 1,2$ Гц, 1H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

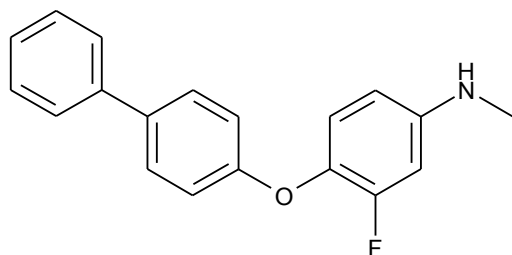
Стадія 1: 3-(4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)феніл)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 3-(4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)феніл)піридин одержували з виходом 79 % (17,7 ммоль, 5,48 г) з 4-(піридин-3-іл)фенолу (22,4 ммоль, 3,84 г) та 1,2-дифтор-4-нітробензолу (22,0 ммоль, 3,50 г).

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; $M_w=310,28$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,13 (dd, $J=10,2, 2,7$ Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,11 (dd, $J=9,0, 7,8$ Гц, 1H).

Приклад 6: 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтор-N-метиланілін

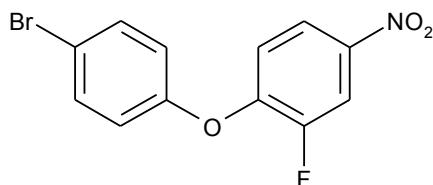


Слідуючи загальній методиці С, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтор-N-метиланілін одержували з 77 % виходом (3,2 ммоль, 0,93 г) з 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтораніліну (4,1 ммоль, 1,15 г).

$C_{19}H_{16}FNO$; $M_w=293,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,52 (m, 2H), 7,41 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,46 (dd, $J=12,7, 2,7$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,85 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

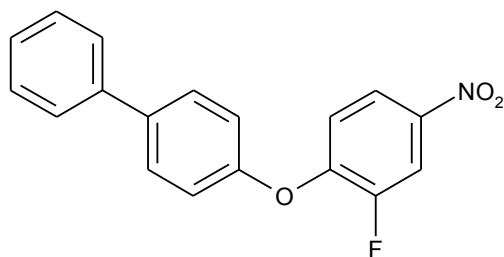
Стадія 1: 1-(4-бромфеноксі)-2-фтор-4-нітробензол



Слідуючи загальній методиці А, 1-(4-бромфеноксі)-4-нітробензол одержували з виходом 96 % (12,0 ммоль, 3,73 г) з 4-бромфенолу (12,8 ммоль, 2,21 г) та 1,2-фтор-4-нітробензолу (12,5 ммоль, 1,99 г).

$C_{12}H_7BrFNO_3$; $M_w=312,09$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, $J=10,2, 2,7$ Гц, 1H), 8,01 (ddd, $J=9,1, 2,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H).

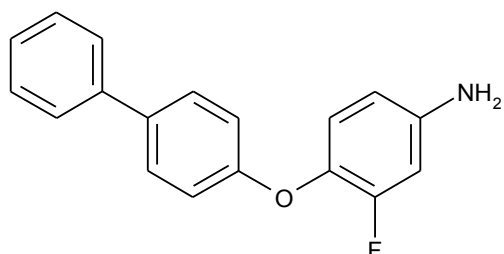
Стадія 2: 4-(2-фтор-4-нітрофеноксі)-1,1'-біфеніл



Слідуючи загальній методиці Е, суміш фенолборонової кислоти (12,1 ммоль, 1,48 г), 1-(4-бромфенокси)-4-нітробензолу (9,9 ммоль, 3,10 г), K_2CO_3 (21,5 ммоль, 2,97 г) і $Pd(PPh_3)_4$ (10 % моль) у діоксані/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) перетворювали в 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл з виходом 56 % (5,6 ммоль, 1,72 г).

$C_{18}H_{12}FNO_3$; $M_w=309,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, $J=10,2, 2,6$ Гц, 1H), 8,01 (ddd, $J=9,1, 2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,46 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,37 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=9,0, 8,0$ Гц, 1H).

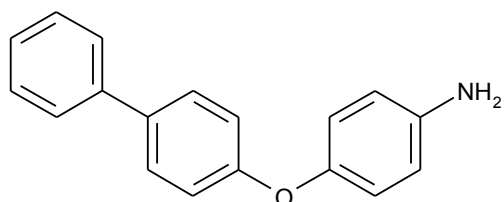
Стадія 3: 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фторанілін



Слідуючи загальній методиці В, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фторанілін одержували з виходом 85 % (4,7 ммоль, 1,31 г) з 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1,1'-біфенілу (5,5 ммоль, 1,70 г).

$C_{18}H_{14}FNO$; $M_w=279,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,58-7,52 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,41 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 6,53 (dd, $J=12,0, 2,7$ Гц, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 3,70 (br s, 2H).

Приклад 7: 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)анілін

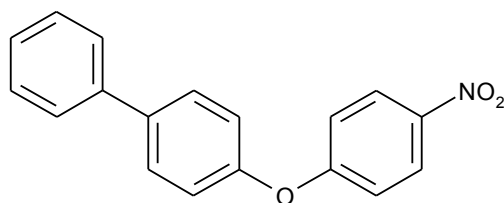


Слідуючи загальній методиці В, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)анілін одержували з виходом 33 % (2,4 ммоль, 0,62 г) з 4-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфенілу (7,1 ммоль, 2,08 г).

$C_{18}H_{15}NO$; $M_w=261,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,53 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,74-6,66 (m, 2H), 3,61 (шир. s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

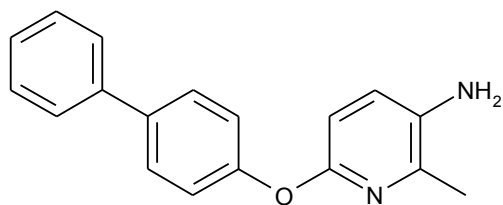
Стадія 1: 4-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл



Слідуючи загальній методиці А, 4-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл одержували з виходом 61 % (7,1 ммоль, 2,08 г) з [1,1'-біфеніл]-4-олу (11,8 ммоль, 2,00 г) та 4-фторнітробензолу (11,5 ммоль, 1,63 г).

$C_{18}H_{13}NO_3$; $M_w=291,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,20 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H).

Приклад 8: 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін

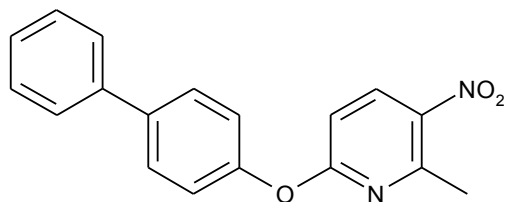


Слідуючи загальній методиці В, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін одержували з 90 % виходом (4,7 ммоль, 1,31 г) з 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метил-3-нітропіридину (5,3 ммоль, 1,61 г).

$C_{18}H_{16}N_2O$; Mw=276,34 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59-7,52 (m, 4H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,32 (ddd, J=7,4, 3,9, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

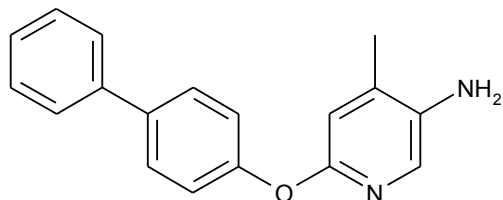
Стадія 1: 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метил-3-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метил-3-нітропіридин одержували з виходом 89 % (5,3 ммоль, 1,63 г) з [1,1'-біфеніл]-4-олу (5,9 ммоль, 1,00 г) та 3-нітропіридину (5,8 ммоль, 1,00 г).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$; Mw=306,32 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=16,5, 7,9 Гц, 4H), 7,46 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=8,3, 6,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H).

Приклад 9: 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін

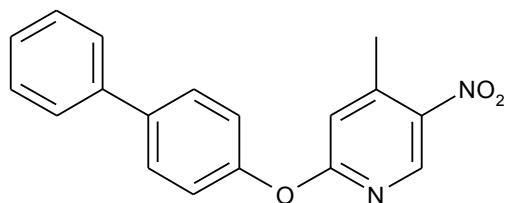


Слідуючи загальній методиці В, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з 74 % виходом (1,5 ммоль, 410 мг) з 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метил-3-нітропіридину (2,0 ммоль, 600 мг).

$C_{18}H_{16}N_2O$; Mw=276,34 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,33 (dt, J=9,2, 4,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,21 (d, J=0,5 Гц, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

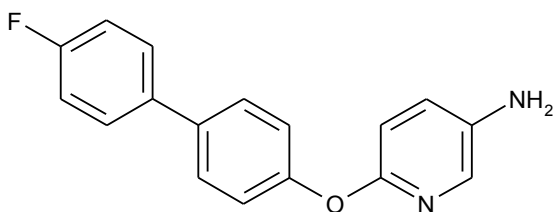
Стадія 1: 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метил-3-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метил-3-нітропіридин одержували з виходом 38 % (2,3 ммоль, 0,71 г) з [1,1'-біфеніл]-4-олу (5,9 ммоль, 1,00 г) та 6-хлор-4-метил-3-нітропіридину (5,8 ммоль, 1,00 г).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$; Mw=306,32 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,88 (d, J=0,9 Гц, 1H), 2,69 (d, J=0,8 Гц, 3H).

Приклад 10: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін

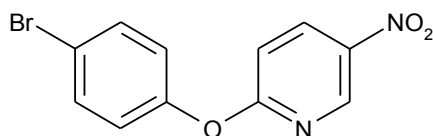


Слідуючи загальній методиці В, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін одержували з виходом 58 % (3,9 ммоль, 1,10 г) з 2-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-5-нітропіридину (6,8 ммоль, 2,10 г).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; $M_w=280,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,16-7,07 (m, 5H), 6,82 (d, $J=8,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ 116,54.

Вихідні речовини були приготовлені наступним чином:

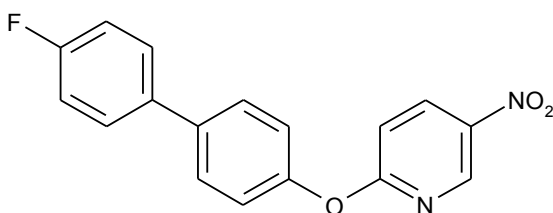
Стадія 1: 2-(4-бромфенокси)-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-(4-бромфенокси)-5-нітропіридин одержували з виходом 89 % (37,2 ммоль, 10,97 г) з 4-бромфенолу (42,8 ммоль, 7,40 г) та 2-хлор-5-нітропіридину (41,6 ммоль, 6,60 г).

$C_{11}H_7BrN_2O_3$; $M_w=295,09$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J=9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,06 (m, 3H).

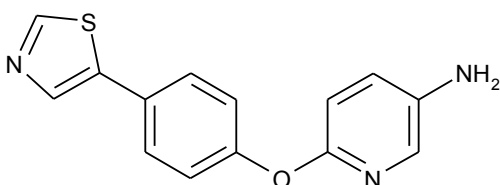
Стадія 2: 2-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці Е, з суміші 4-фторфенілборонової кислоти (8,9 ммоль, 1,25 г), 2-(4-бромфенокси)-5-нітропіридину (7,8 ммоль, 2,30 г), K_2CO_3 (19,5 ммоль, 2,70 г) і $Pd(PPh_3)_4$ (10 % моль) у діоксані/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) одержували 2-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-5-нітропіридин з виходом 87 % (6,8 ммоль, 2,10 г).

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; $M_w=310,28$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,50 (dd, $J=9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,55 (dd, $J=8,5, 5,4$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,14 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J=9,0$ Гц, 1H).

Приклад 11: 6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін

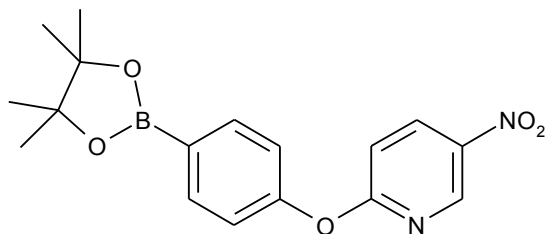


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 46 % (1,8 ммоль, 0,48 г) з 5-(4-((5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазолу (3,8 ммоль, 1,15 г).

$C_{14}H_{11}N_3OS$; $M_w=269,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,76 (d, $J=8,6$ Гц, 1H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

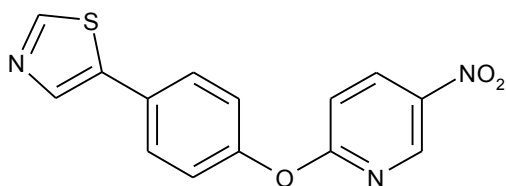
Стадія 1: 5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)піридин



До суспензії 2-(4-бромфенокси)-5-нітропіридину (20,6 ммоль, 6,08 г), CH_3COOK (61,1 ммоль, 6,00 г) і біс(пінаcolato)дибору (30,5 ммоль, 7,75 г) у діоксані (0,1 М, 150 мл) в інертній атмосфері додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 % мол.). Суміш червоного кольору перемішували 16 год при 105 °С. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту. До фільтрату додавали воду та суміш екстрагували EtOAc (2х). Органічний шар промивали насиченим водн. NaHCO_3 , сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою комбінованої колонкової флеш-хроматографії з використанням EtOAc /циклогексану (від 1 % до 20 %) в якості елюента з одержанням 5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)піридину (15,6 ммоль, 5,93 г, вихід 76 %).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_5$; $\text{Mw}=342,16$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,04 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J=9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 1,35 (s, 12H).

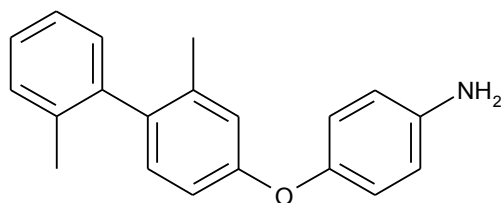
Стадія 2: 5-(4-((5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол



Слідуючи загальній методиці D, з суміші 5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)піридину (9,2 ммоль, 3,50 г), 5-бромтіазолу (7,4 ммоль, 1,25 г), Cs_2CO_3 (15,0 ммоль, 4,90 г) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 % моль) у діоксані/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) одержували 5-(4-((5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол з виходом 52 % (3,8 ммоль, 1,15 г).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; $\text{Mw}=299,30$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,05 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (dd, $J=9,1, 2,8$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=9,0$ Гц, 1H).

Приклад 12: 4-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)анілін

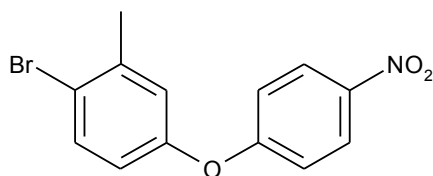


Слідуючи загальній методиці B, 4-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)анілін одержували з виходом 88 % (21,9 ммоль, 6,33 г) з 2,2'-диметил-4-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфенілу (24,9 ммоль, 7,96 г).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$; $\text{Mw}=289,38$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,10 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,84 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J=8,4, 2,6$ Гц, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

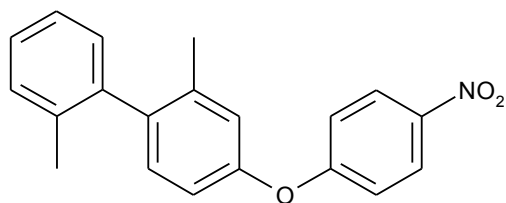
Стадія 1: 1-бром-2-метил-4-(4-нітрофенокси)бензол



Слідуючи загальній методиці A, 1-бром-2-метил-4-(4-нітрофенокси)бензол одержували з виходом 91 % (27,1 ммоль, 8,34 г) з 4-бром-3-метилфенолу (31,5 ммоль, 6,01 г) та 4-фторнітробензолу (29,9 ммоль, 4,22 г).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$; $\text{Mw}=308,13$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,80 (dd, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H).

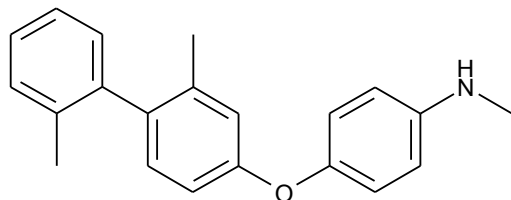
Стадія 2: 2,2'-диметил-4-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл



Слідуючи загальній методиці Е, з суміші о-толілборонової кислоти (30,9 ммоль, 4,20 г), 1-бром-2-метил-4-(4-нітрофенокси)бензолу (27,1 ммоль, 8,34 г), K_2CO_3 (55,0 ммоль, 7,60 г) і $Pd(PPh_3)_4$ (10 % моль) у діоксані/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) одержували 2,2'-диметил-4-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл з виходом 92 % (24,9 ммоль, 7,96 г).

$C_{20}H_{17}NO_2$; Mw=319,36 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,21 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=14,2, 7,6 Гц, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

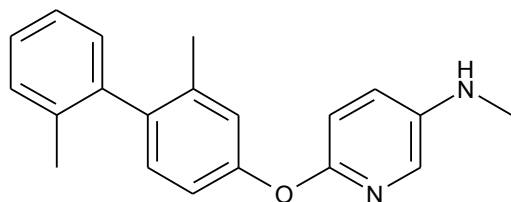
Приклад 13: 4-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метиланілін



Слідуючи загальній методиці С, 4-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метиланілін одержували з виходом 86 % (8,9 ммоль, 2,70 г) з 4-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)аніліну (10,4 ммоль, 3,00 г).

$C_{21}H_{21}NO$; Mw=303,41 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,23 (m, 2H), 7,20 (ddd, J=9,0, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (dd, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,64 (d, J=7,9 Гц, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Приклад 14: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін

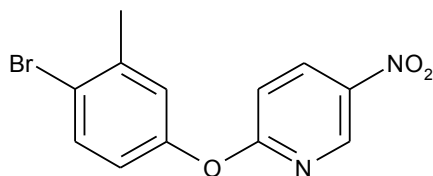


Слідуючи загальній методиці С, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін одержували з 78 % виходом (0,2 ммоль, 53 мг) з 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-аміну (0,2 ммоль, 65 мг).

$C_{20}H_{20}N_2O$; Mw=304,39 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Гц, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

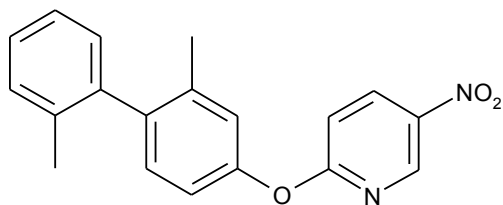
Стадія 1: 2-(4-бром-3-метилфенокси)-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-(4-бром-3-метилфенокси)-5-нітропіридин одержували з виходом 98 % (6,2 ммоль, 1,93 г) з 4-бром-3-метилфенолу (6,8 ммоль, 1,28 г) та 2-хлор-5-нітропіридину (6,4 ммоль, 1,01 г).

$C_{12}H_9BrN_2O_3$; Mw=309,12 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,88 (dd, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

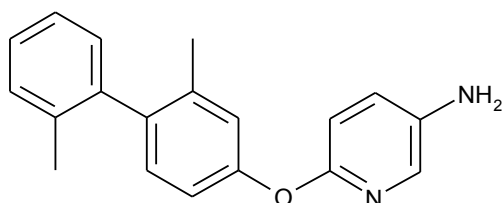
Стадія 2: 2-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці Е, з суміші о-толілборонової кислоти (1,9 ммоль, 264 мг), 2-(4-бром-3-метилфенокси)-5-нітропіридину (1,3 ммоль, 400 мг), K_2CO_3 (2,6 ммоль, 358 мг) і $Pd(PPh_3)_4$ (10 % моль) у діоксані/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) одержували 2-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-5-нітропіридин з виходом 95 % (1,2 ммоль, 392 мг).

$C_{19}H_{16}N_2O_3$; Mw=320,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,15 (dt, J=7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

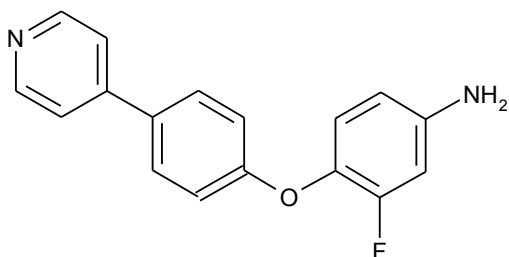
Стадія 3: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці В, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін одержували з виходом 37 % (0,5 ммоль, 132 мг) з 2-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-5-нітропіридину (1,2 ммоль, 392 мг).

$C_{19}H_{18}N_2O$; Mw=290,37 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,12 (t, J=6,2 Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Приклад 15: 3-фтор-4-(4-(піридин-4-іл)фенокси)анілін

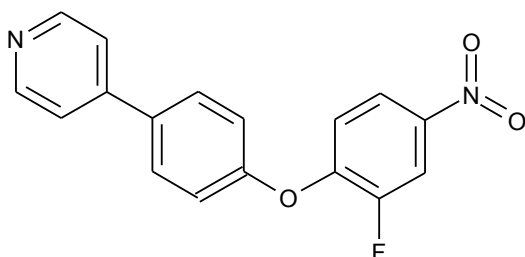


Слідуючи загальній методиці В, 3-фтор-4-(4-(піридин-4-іл)фенокси)анілін одержували з виходом 71 % (211 мг, 0,752 ммоль) з 4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)феніл)піридину (330 мг, 1,06 ммоль).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; Mw=280,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,59 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,65 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 2H), 7,01-6,93 (m, 3H), 6,51 (dd, J=13,3, 2,5 Гц, 1H), 6,44-6,39 (m, 1H), 5,39 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

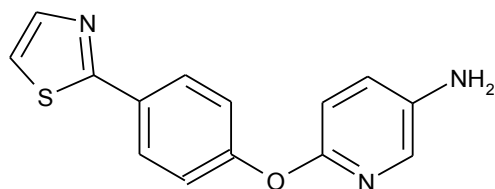
Стадія 1: 4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)феніл)піридин



Слідуючи загальній методиці Е, 4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)феніл)піридин одержували з 75 % виходом (300 мг, 0,967 ммоль) з 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-4-нітробензолу (400 мг, 1,28 ммоль; Приклад 6: Стадія 1:

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; Mw=310,28 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, J=6,1 Гц, 2H), 8,13 (dd, J=10,2, 2,7 Гц, 1H), 8,04 (ddd, J=9,0, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=6,2 Гц, 2H), 7,19 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (dd, J=9,0, 7,9 Гц, 1H).

Приклад 16: 6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін

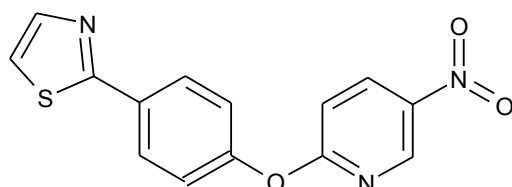


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 21 % (15 мг, 0,057 ммоль) з 2-(4-((5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазолу (100 мг, 0,300 ммоль).

$C_{14}H_{11}N_3OS$; $M_w=269,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00-7,95 (m, 2H), 7,85 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 6,84 (d, $J=8,5$ Гц, 1H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

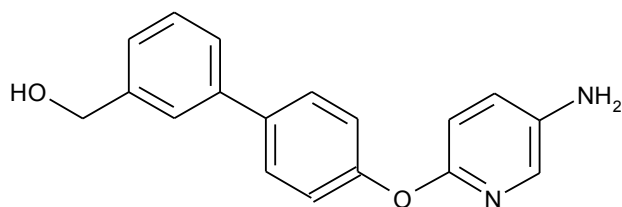
Стадія 1: 2-(4-((5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол



Слідуючи загальній методиці А, 2-(4-((5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол одержували з виходом 61 % (206 мг, 0,688 ммоль) з 4-(тіазол-2-іл)фенолу (0,23 г, 1,30 ммоль) та 2-хлор-5-нітропіридину (0,18 г, 1,10 ммоль).

$C_{14}H_9N_3SO_3$; $M_w=299,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J=9,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,88 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, $J=9,0$ Гц, 1H).

Приклад 17: (4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метанол

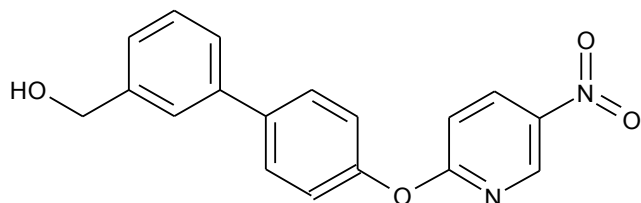


Слідуючи загальній методиці В, (4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл) метанол одержували з виходом 44 % (20 мг, 0,044 ммоль) з (4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метанолу (50 мг, 0,16 ммоль).

$C_{18}H_{16}N_2O_2$; $M_w=292,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=6,5, 2,1$ Гц, 3H), 7,50 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,82 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,49 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

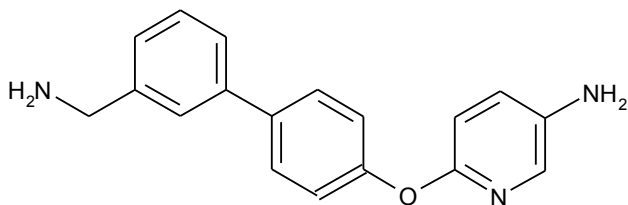
Стадія 1: (4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метанол



Слідуючи загальній методиці Е, (4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метанол одержували з виходом 65 % (281 мг, 0,872 ммоль) з 2-(4-бромфенокси)-5-нітропіридину (400 мг, 1,36 ммоль; Приклад 10, Стадія 1) і (3-(гідроксиметил)феніл)боронової кислоти (240 мг, 1,60 ммоль).

$C_{18}H_{14}N_2O_4$; $M_w=322,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,07 (dd, $J=2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,50 (dd, $J=9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62 (td, $J=1,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,54 (dt, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,37 (dt, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,08 (dd, $J=9,1, 0,6$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,72 (t, $J=5,9$ Гц, 1H).

Приклад 18: 6-(3'-(амінометил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін

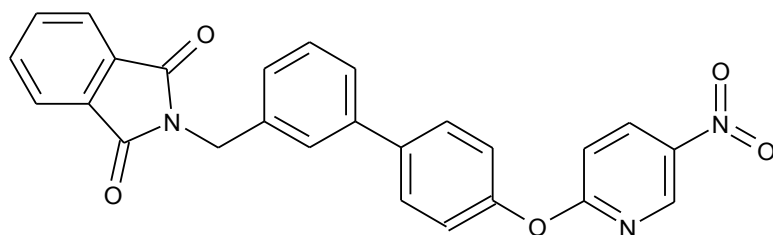


2-((4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон (51 мг, 0,121 ммоль) суспендували в метанолі (1 мл, 0,1 М) (погана розчинність при КТ) в N₂. Додавали гідазингідрат (15 мг, 0,30 ммоль). Жовтий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. При доведенні до КТ випадала в осад біла тверда речовина. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 25 г, ДХМ/МеОН, МеОН 1-15 %; 28 CV) з одержанням 6-((3'-((амінометил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-аміну у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (20 мг, 0,07 ммоль, 57 %).

C₁₈H₁₇N₃O; Mw=291,35 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,57 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,52 (dt, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

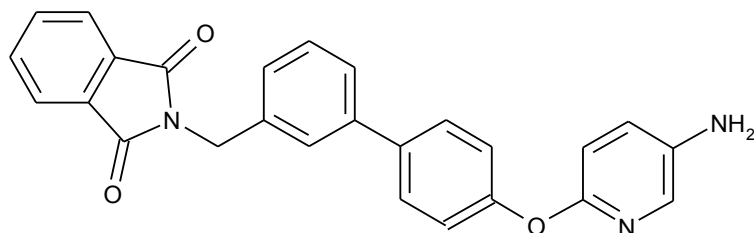
Стадія 1: 2-((4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон



У круглодонну колбу об'ємом 25 мл додавали (4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метанол (0,117 г, 0,363 ммоль), трифенілфосфін (0,115 г, 0,438 ммоль) і фталімід (0,068 г, 0,46 ммоль) в N₂, а потім ТГФ (2 мл). Діізопропілазодикарбоксилат (0,075 мл, 0,39 ммоль) додавали по краплях при 0 °С. Розчин жовтого кольору перемішували при КТ (2 дні). Суміш концентрували та неочищену речовину очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 25 г, циклогексан/ЕtОAc, ЕtОAc 0-40 %, 15 CV) з одержанням 2-((4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (158 мг, 0,350 ммоль, 96 %) у вигляді жовтої піни.

C₂₆H₁₇N₃O₅; Mw=451,44 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,72 (dd, J=5,5, 3,0 Гц, 2H), 7,66 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,50 (dt, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,07 (dd, J=9,0, 0,6 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H). ТСХ (циклогексан/ЕtОAc 7:3) R_f=0,42.

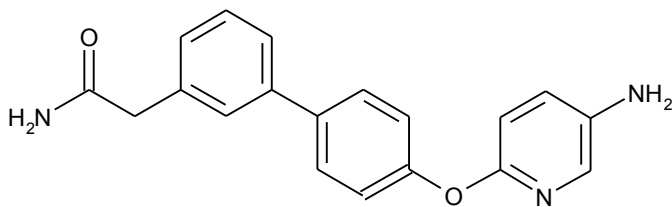
Стадія 2: 2-((4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон



2-((4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діон (158 мг, 0,350 ммоль) суспендували в ЕtОAc (3 мл) під N₂. Додавали Pd/C (10 %, 16 мг) з одержанням чорної суспензії, яку перемішували протягом ночі в атмосфері Н₂ (1 атм). Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували з одержанням 170 мг неочищеного продукту у вигляді жовтої олії. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 25 г, циклогексан/ЕtОAc, ЕtОAc 12-100 %, 18 CV) з одержанням 2-((4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону у вигляді жовтої клейкої речовини (100 мг, 0,200 ммоль, 67 %).

C₂₆H₁₉N₃O₃; Mw=421,46 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (dd, J=5,4, 3,1 Гц, 2H), 7,75 (dd, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=5,5, 3,0 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47 (dt, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,81 (dd, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H).

Приклад 19: 2-((4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетамід

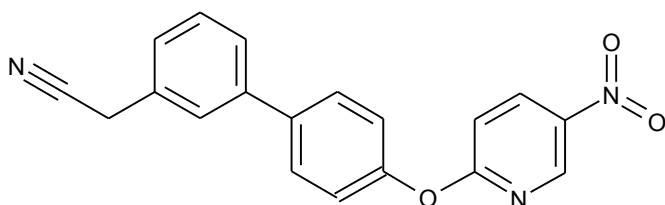


Слідуючи загальній методиці В, 2-(4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл) ацетамід одержували з виходом 89 % (17 мг, 0,053 ммоль) з 2-(4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетаміду (21 мг, 0,060 ммоль).

$C_{19}H_{17}N_3O_2$; Mw=319,36 г/моль; 1H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,37 (d, J=24,0 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

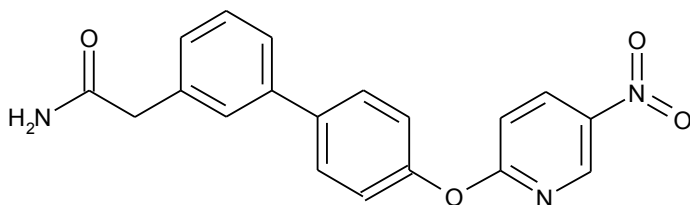
Стадія 1: 2-(4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетонітрил



Слідуючи загальній методиці Е, 2-(4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл) ацетонітрил одержували з виходом 99 % (432 мг, 1,7 ммоль) з 2-(4-бромфенокси)-5-нітропіридину (500 мг, 1,69 ммоль; Приклад 10, Стадія 1) і 2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетонітрилу (536 мг, 2,20 ммоль).

$C_{19}H_{13}N_3O_3$; Mw=331,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,51 (dd, J9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,57 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,47 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,24 (d, 2H), 7,10 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H).

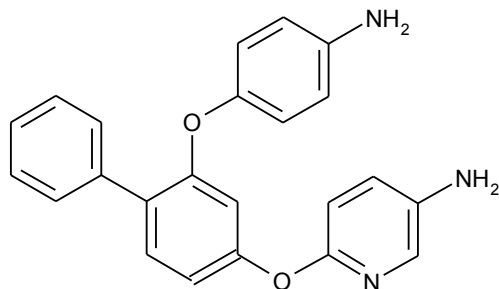
Стадія 2: 2-(4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетамід



До 2-(4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетонітрилу (50 мг, 0,18 ммоль) повільно додавали H_2SO_4 (500 мкл; 9,0 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Розчин виливали у крижану воду та нейтралізували 2М водним розчином NaOH. Потім використовували 2М водний розчин HCl для одержання розчину при pH=6. Водний шар 3 рази промивали EtOAc. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-100 %, 18 CV) з одержанням 2-(4'-((5-нітропіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетаміду у вигляді жовтої клейкої речовини (30 мг, 0,100 ммоль, 57 %).

$C_{19}H_{15}N_3O_4$; Mw=349,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,43-5,32 (m, 2H), 3,67 (s, 2H).

Приклад 20: 6-((2-(4-амінофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін



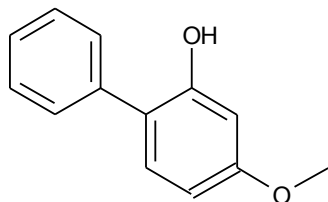
Слідуючи загальній методиці В, 6-((2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін одержували з

виходом 32 % (50 мг, 0,13 ммоль) з 5-нітро-2-((2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридину (166 мг, 0,387 ммоль). Потім 6-((2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін (50 мг, 0,130 ммоль) суспендували в MeOH (1,5 мл, 0,08 M). Додавали Pd/C (10 %, 6,7 мг) з одержанням суспензії чорного кольору. Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері H₂ (1 атм). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 10 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 50-100 %, 22 CV) з одержанням 6-((2-(4-амінофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-аміну у вигляді помаранчевої твердої речовини (40 мг, 0,110 ммоль, 86 %).

C₂₃H₁₉N₃O₂; Mw=369,42 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,07 (dd, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,64-6,60 (m, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

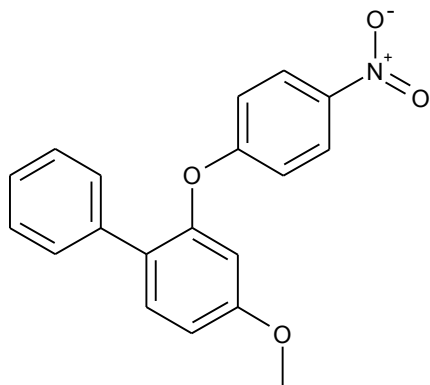
Стадія 1: 4-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-ол



У круглодонну колбу об'ємом 500 мл додавали фенілборонову кислоту (310 мг, 2,50 ммоль), 2-бром-5-метоксифенол (0,41 г, 2,00 ммоль), карбонат калію (0,66 г, 4,70 ммоль), воду (4 мл) та 2-пропанол (16 мл) в атмосфері N₂. Потім додавали хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (140 мг, 0,20 ммоль) та суспензію жовтого кольору перемішували при КТ протягом 20 хвилин, після чого нагрівали зі зворотним холодильником (16 год). Суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували під вакуумом. До залишку додавали воду й EtOAc. Шари розділяли та водний шар промивали EtOAc (два рази). Всі органічні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 50 г, гексан/EtOAc, EtOAc 2-20 %, 16 CV) з одержанням 4-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-олу у вигляді коричневої олії (0,87 г, 84 %).

C₁₃H₁₂O₂; Mw=200,24 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51-7,41 (m, 4H), 7,38 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,57 (d, J=7,1 Гц, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Стадія 2: 4-метокси-2-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл

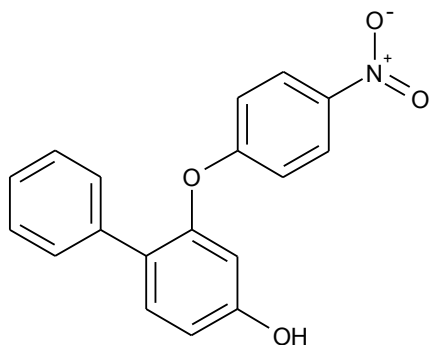


Слідуючи загальній методиці А, 4-метокси-2-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл одержували з виходом 66 % (0,255 г, 0,794 ммоль) з 4-метокси-[1,1'-біфеніл]-2-олу (0,244 г, 1,20 ммоль) та 1-фтор-4-нітробензолу (0,200 г, 1,40 ммоль).

C₁₉H₁₅NO₄; Mw=321,33 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,05 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,29 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,92 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,68 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

ТШХ (циклогексан/EtOAc 9:1) R_f = 0,39.

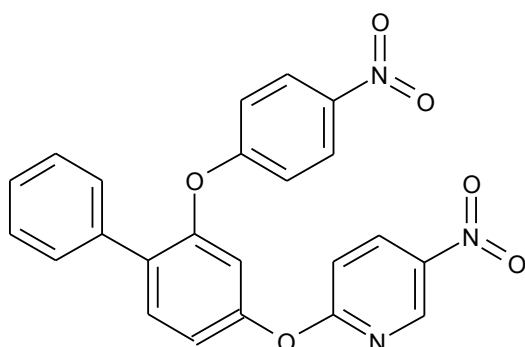
Стадія 3: 2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-ол



У круглодонній колбі об'ємом 100 мл 4-метокси-2-(4-нітрофенокси)-1,1'-біфеніл (255 мг, 0,794 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл, 0,06 М) в атмосфері N_2 . Розчин коричневого кольору охолоджували до 0°C . Розчин VBr_3 в CH_2Cl_2 (0,5 М, 2,38 мл, 1,19 ммоль) додавали по краплях протягом 1 год за допомогою шприцевого насоса. Розчин доводили до КТ і потім перемішували протягом 4 год. Суміш гасили при 0°C водою, потім нейтралізували 6М водним розчином NaOH . Шари розділяли та водний шар промивали CH_2Cl_2 (двічі), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 25 г, циклогексан/ EtOAc , EtOAc 0-15 %, 22 КВ) з одержанням 139 мг 2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-олу у вигляді жовтої твердої речовини (51 %).

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$; $\text{Mw}=307,31$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,12-8,06 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,29 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,84 (dd, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,94 (s, 1H).

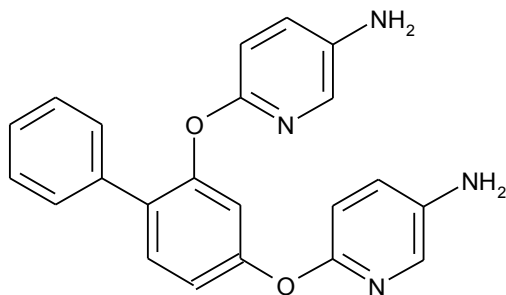
Стадія 4: 5-нітро-2-((2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 5-нітро-2-((2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси) піридин одержували з виходом 86 % (166 мг, 0,387 ммоль) з 2-(4-нітрофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-олу (139 мг, 0,452 ммоль) та 2-хлор-5-нітропіридину (72 мг, 0,452 ммоль).

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$; $\text{Mw}=429,39$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,07 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J=9,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,58 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,19 (dd, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H).

Приклад 21: 6,6'-([1,1'-біфеніл]-2,4-діілбіс(окси))біс(піридин-3-амін)

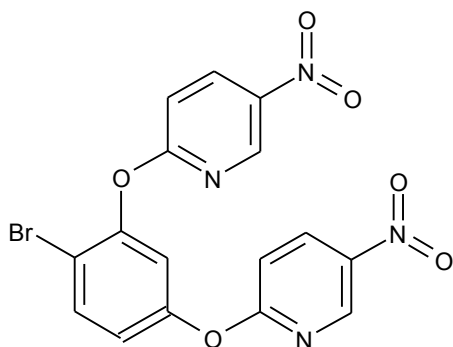


Слідуючи загальній методиці В, 6,6'-([1,1'-біфеніл]-2,4-діілбіс(окси))біс(піридин-3-амін) одержували з 13 % виходом (10 мг, 0,021 ммоль) з 6,6'-([1,1'-біфеніл]-2,4-діілбіс(окси))біс(3-нітропіридину) (90 мг, 0,31 ммоль).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$; $\text{Mw}=370,41$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 7,09 (dd, $J=8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,92 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

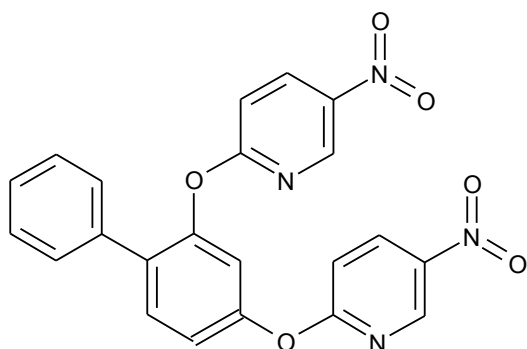
Стадія 1: 6,6'-((4-бром-1,3-фенілен)біс(окси))біс(3-нітропіридин)



Слідуючи загальній методиці А, 6,6'-((4-бром-1,3-фенілен)біс(окси))біс(3-нітропіридин) одержували з виходом 97 % (320 мг, 0,74 ммоль) з 4-бромрезорцину (150 мг, 0,78 ммоль) та 2-хлор-5-нітропіридину (260 мг, 1,60 ммоль).

$C_{16}H_9BrN_4O_6$; Mw=433,17 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 9,02 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,52 (ddd, J=9,0, 8,3, 2,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 4H).

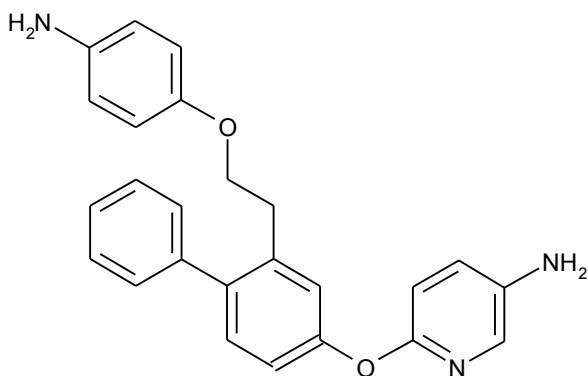
Стадія 2: 6,6'-([1,1'-біфеніл]-2,4-діілбіс(окси))біс(3-нітропіридин)



У круглодонну колбу об'ємом 250 мл додавали фенілборонову кислоту (120 мг, 0,96 ммоль), 6,6'-((4-бром-1,3-фенілен)біс(окси))біс(3-нітропіридин) (320 мг, 0,74 ммоль), карбонат калію (210 мг, 1,50 ммоль), воду (1 мл) та 2-пропанол (6 мл) в атмосфері N_2 . Потім додавали хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (51 мг, 0,071 ммоль) та суспензію жовтого кольору перемішували при КТ протягом 5 хвилин, потім нагрівали зі зворотним холодильником (16 год). Суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували під вакуумом. До залишку додавали воду й EtOAc. Шари розділяли та водний шар промивали EtOAc (два рази). Всі органічні шари поєднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 50 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-25 %, 22 CV) з одержанням 6,6'-([1,1'-біфеніл]-2,4-діілбіс(окси))біс(3-нітропіридину) у вигляді безбарвної олії (90 мг, 28 %).

$C_{22}H_{14}N_4O_6$; Mw=430,38 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,92 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 8,34 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,23 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,90 (dd, J=9,0, 0,6 Гц, 1H).

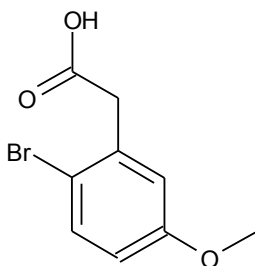
Приклад 22: 6-((2-(2-(4-амінофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці В, 6-((2-(2-(4-амінофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси) піридин-3-амін одержували з виходом 12 % (5 мг, 0,012 ммоль) з 5-нітро-2-((2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридину (48 мг, 0,10 ммоль).

$C_{25}H_{23}N_3O_2$; Mw=397,48 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,96 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,59-6,51 (m, 4H), 3,92 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,01 (t, J=7,4 Гц, 2H).

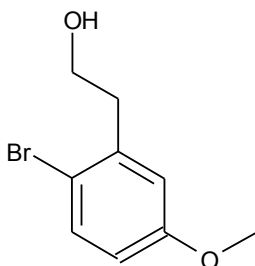
Вихідний матеріал готували наступним чином:
Стадія 1: 2-(2-бром-5-метоксифеніл)оцтова кислота



У круглодонній колбі об'ємом 250 мл 2-(3-метоксифеніл)оцтову кислоту (1,50 г, 9,00 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (25 мл, 0,36 М). N-бромсукцинімід (1,80 г, 9,90 ммоль) додавали порціями при 0 °С в атмосфері N_2 . Безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До суміші додавали воду та шари розділяли. Водний шар промивали CH_2Cl_2 . Всі органічні шари поєднували та промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували з одержанням 2-(2-бром-5-метоксифеніл)оцтової кислоти у вигляді помаранчевої твердої речовини (2,22 г, 100 %).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$; $M_w=245,07$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=8,8, 3,0$ Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

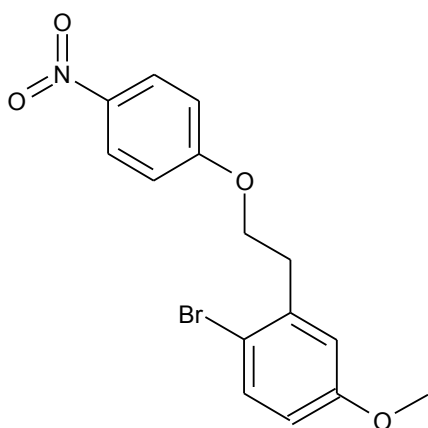
Стадія 2: 2-(2-бром-5-метоксифеніл)етан-1-ол



У круглодонній колбі об'ємом 250 мл 2-(2-бром-5-метоксифеніл)оцтову кислоту (2,22 г, 9,06 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (16 мл, 0,55 М). Розчин жовтого кольору охолоджували до 0 °С і по краплях додавали 2,4М розчин ТГФ LiAlH_4 (2,30 мл, 5,5 ммоль). Розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі (2 години). Реакційну суміш гасили при 0 °С 1М NaOH (10 мл). ТГФ випарювали, додавали CH_2Cl_2 і воду. Мутну суміш перемішували протягом 1 год. Шари розділяли та водний шар промивали CH_2Cl_2 . Всі органічні шари поєднували та промивали 1М HCl , сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували, одержуючи 2-(2-бром-5-метоксифеніл)етан-1-ол у вигляді блідо-жовтої олії (1,35 г, 65 %).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$; $M_w=2231,09$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J=8,8, 3,1$ Гц, 1H), 3,88 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,99 (t, $J=6,6$ Гц, 2H).

Стадія 3: 1- бром-4-метокси-2-(2-(4-нітрофенокси)етил)бензол

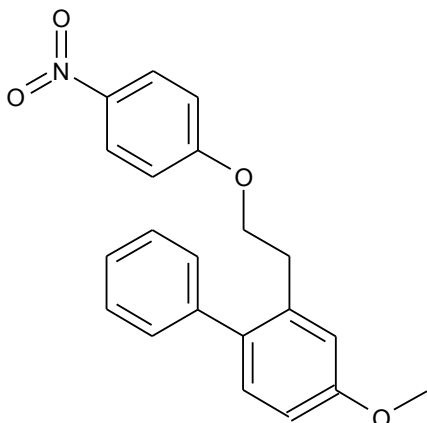


У круглодонній колбі об'ємом 25 мл 2-(2-бром-5-метоксифеніл)етан-1-ол (190 мг, 0,82 ммоль) розчиняли в сухому ДМФА (3 мл, 0,3М). NaN (60 %, 42 мг, 1,00 ммоль) додавали порціями, одержуючи темно-жовту суспензію. Розчин перемішували при кімнатній температурі (15 хв), потім додавали 4-нітробензол (110 мг, 0,78 ммоль). Суспензію темно-зеленого кольору перемішували протягом ночі при КТ. Додавали воду для гасіння суміші, потім EtOAc . Шари розділяли. Водний шар промивали EtOAc . Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки

Biotage Isolera Four (KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-20 %, 16 CV) з одержанням 1-бром-4-метокси-2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)бензолу у вигляді жовтої твердої речовини (150 мг, 60 %).

$C_{15}H_{14}BrNO_4$; Mw=352,18 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,88 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,28 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (t, J=7,0 Гц, 2H). ТШХ (циклогексан/EtOAc 9:1) R_f =0,28.

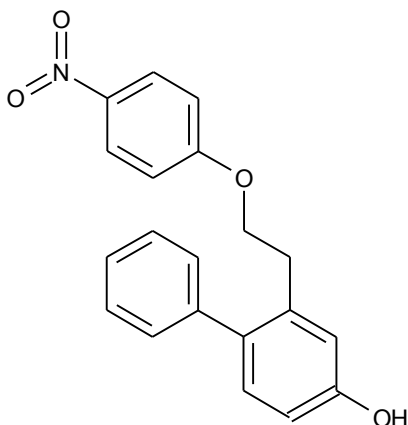
Стадія 4: 4-метокси-2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-1,1'-біфеніл



У круглодонну колбу об'ємом 250 мл додавали фенілборонову кислоту (63 мг, 0,51 ммоль), 1-бром-4-метокси-2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)бензол (150 мг, 0,43 ммоль), карбонат калію (154 мг, 1,11 ммоль), воду (1 мл) та 2-пропанол (4 мл) в атмосфері N_2 . Потім додавали хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (39 мг, 0,054 ммоль) та суспензію жовтого кольору перемішували при КТ протягом 5 хвилин, а потім нагрівали зі зворотним холодильником (16 год). Суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували під вакуумом. До залишку додавали воду й EtOAc. Шари розділяли та водний шар промивали EtOAc (два рази). Всі органічні шари об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 50 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-30 %, 13 CV) з одержанням 4-метокси-2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-1,1'-біфенілу у вигляді безбарвної олії (120 мг, 81 %).

$C_{21}H_{19}NO_4$; Mw=349,39 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,06 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,70-6,64 (m, 2H), 4,06 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,09 (t, J=7,4 Гц, 2H).

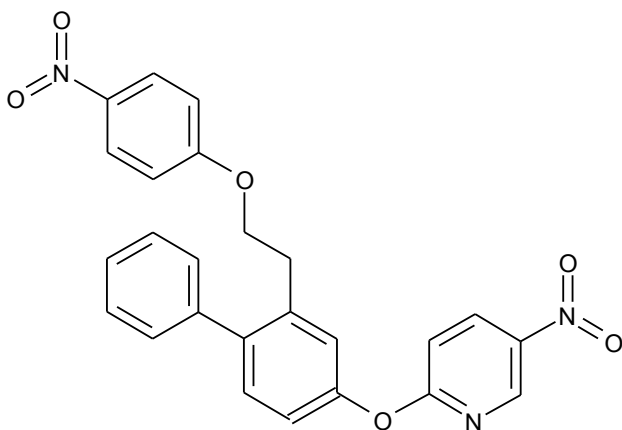
Стадія 5: 2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-ол



У круглодонній колбі об'ємом 100 мл 4-метокси-2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-1,1'-біфеніл (115 мг, 0,329 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (4 мл, 0,9M) в атмосфері N_2 . Розчин коричневого кольору охолоджували до 0 °C. Розчин BBr_3 в CH_2Cl_2 (0,5 M, 1,0 мл, 0,50 ммоль) додавали по краплях протягом 30 хв за допомогою шприцевого насоса. Розчин залишали до досягнення КТ і потім перемішували протягом 2,3 години. Суміш гасили при 0 °C водою, потім нейтралізували 6M водним розчином NaOH. Шари розділяли та водний шар реекстрагували CH_2Cl_2 (два рази). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою Biotage Isolera Four (колонка KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 5-40 %, 13 CV) з одержанням 2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-олу у вигляді жовтої олії (47 мг, 41 %).

$C_{20}H_{17}NO_4$; Mw=349,39 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13-8,07 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,70-6,65 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,05 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,07 (t, J=7,4 Гц, 2H).

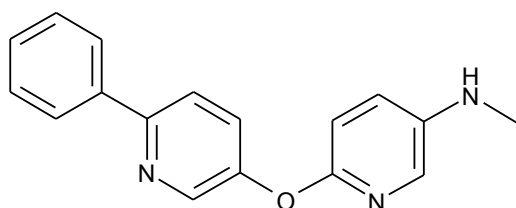
Стадія 6: 5-нітро-2-((2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 5-нітро-2-((2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл) окси)піридин одержували з 75 % виходом (48 мг, 0,10 ммоль) з 2-(2-(4-нітрофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-олу (47 мг, 0,14 ммоль) та 2-хлор-5-нітропіридину (27 мг, 0,17 ммоль).

$C_{25}H_{19}N_3O_6$; Mw=457,44 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 2H), 4,08 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,14 (t, J=7,2 Гц, 2H).

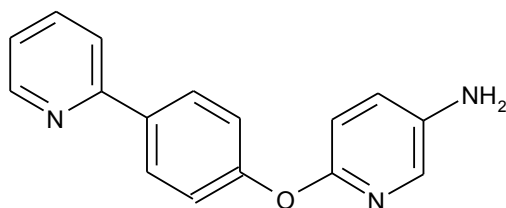
Приклад 23: N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін



До розчину свіжоприготовленого MeONa (4,4 екв., 2,609 ммоль) в MeOH (0,15 M) в інертній атмосфері додавали 6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін (1,0 екв., 0,588 ммоль, 155 мг; Приклад 3). Отриману таким чином суспензію перемішували протягом 0,5 год і вона перетворювалася в розчин. Потім суспензію параформальдегіду (1,4 екв., 0,824 ммоль, 27 мг) в MeOH (1 мл) виливали у попередній розчин і суміш перемішували протягом 14 год. До реакційної суміші додавали $NaBH_4$ (2,0 екв., 1,165 ммоль, 45 мг) і суміш перемішували протягом 3 год (завершення контролювали за допомогою ТШХ). Суміш остаточно розбавляли H_2O при 0 °C. Водний шар екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою комбінованої колонкової флеш-хроматографії з використанням EtOAc/циклогексану (від 15 % до 70 %) в якості елюента з одержанням N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-аміну (0,436 ммоль, 121 мг, вихід 74 %).

$C_{17}H_{15}N_3O$; Mw=277,33 г/моль; тверда речовина; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J=2,7 Гц, 1 H), 7,95 (d, J=7,5 Гц, 2 H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,51-7,42 (m, 3 H), 7,38 (t, J=7,3 Гц, 1 H), 7,05 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1 H), 6,89 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 2,86 (s, 3 H).

Приклад 24: 6-(4-(піридин-2-іл)фенокси)піридин-3-амін

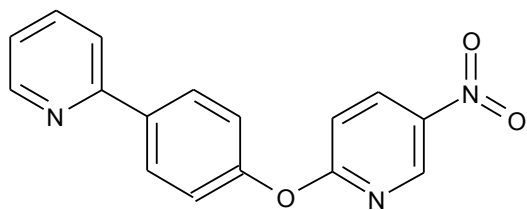


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(піридин-2-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 67 % (0,23 ммоль, 60 мг) з 5-нітро-2-(4-(піридин-2-іл)фенокси)піридину (100 мг, 0,341 ммоль).

$C_{16}H_{13}N_3O$; Mw=263,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, J=4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,76-7,66 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,24 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

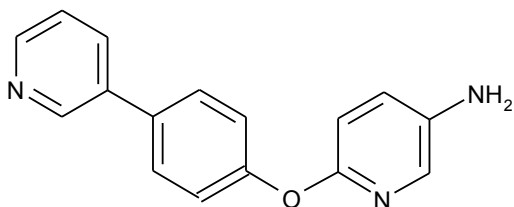
Стадія 1: 5-нітро-2-(4-(піридин-2-іл)фенокси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 5-нітро-2-(4-(піридин-2-іл)фенокси)піридин одержували з виходом 97 % (500 мг, 1,70 ммоль) з 4-(піридин-2-іл)фенолу (1,75 ммоль, 0,300 г) та 2-хлор-5-нітропіридину (1,75 ммоль, 0,278 г).

$C_{16}H_{11}N_3O_3$; Mw=293,28 г/моль; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11-9,05 (m, 1H), 8,91-8,85 (m, 1H), 8,62 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,11 (d, J=9,0 Гц, 1H).

Приклад 25: 6-(4-(піридин-3-іл)фенокси)піридин-3-амін

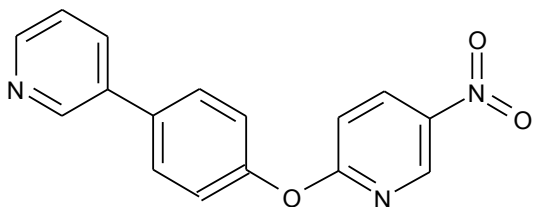


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(піридин-3-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 52 % (1,25 ммоль, 330 мг) з 5-нітро-2-(4-(піридин-3-іл)фенокси)піридину (710 мг, 2,42 ммоль).

$C_{16}H_{13}N_3O$; Mw=263,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85-8,81 (m, 1H), 8,56 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (ddd, J=7,9, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=3,0, 0,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,34 (ddd, J=7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,11 (dd, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 3,48 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

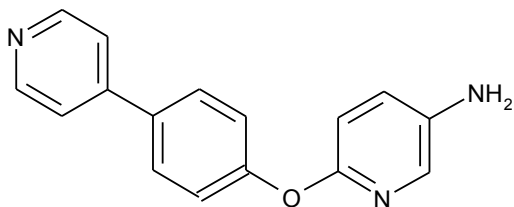
Стадія 1: 5-нітро-2-(4-(піридин-3-іл)фенокси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 5-нітро-2-(4-(піридин-3-іл)фенокси)піридин одержували з виходом 40 % (270 мг, 0,92 ммоль) з 4-(піридин-3-іл)фенолу (2,34 ммоль, 0,400 г) та 2-хлор-5-нітропіридину (2,34 ммоль, 0,370 г).

$C_{16}H_{11}N_3O_3$; Mw=293,28 г/моль; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,70 (ddd, J=4,8, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 8,50 (dd, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,28 (d, J=9,0 Гц, 3H), 7,08 (dd, J=9,1, 0,6 Гц, 1H).

Приклад 26: 6-(4-(піридин-4-іл)фенокси)піридин-3-амін

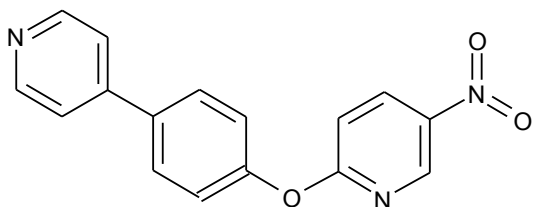


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(піридин-4-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 57 % (0,40 ммоль, 100 мг) з 5-нітро-2-(4-(піридин-4-іл)фенокси)піридину (19 мг, 0,672 ммоль).

$^{16}H_{13}N_3O$; Mw=263,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (dd, J=4,6, 1,6 Гц, 2H), 7,75 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, J=4,6, 1,6 Гц, 2H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 1H).

Вихідний матеріал готували у такий спосіб:

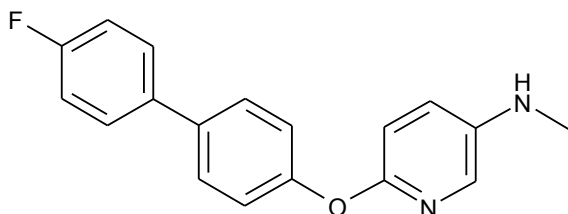
Стадія 1: 5-нітро-2-(4-(піридин-4-іл)фенокси)піридин



Слідуючи загальній методиці Е, 5-нітро-2-(4-(піридин-4-іл)феноксипіридин одержували з 95 % виходом (33 мг, 0,11 ммоль) з 2-(4-бромфеноксипіридину (50 мг, 0,17 ммоль; Приклад 10, Стадія 1) та піридин-4-ілборонової кислоти (25 мг, 0,20 ммоль).

$C_{16}H_{11}N_3O_3$; Mw=293,28 г/моль; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,69 (d, J=6,2 Гц, 2H), 8,62 (dd, J=9,1, 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J=6,2 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,11 (d, J=9,1 Гц, 1H).

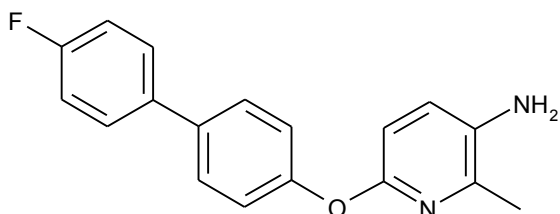
Приклад 27: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 73 % (0,221 ммоль, 85 мг) з 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси) піридин-3-аміну (0,303 ммоль, 65 мг; пр. 10).

$C_{18}H_{15}FN_2O$; Mw=294,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 4H), 7,14-7,08 (m, 4H), 7,05 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H).

Приклад 28: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін

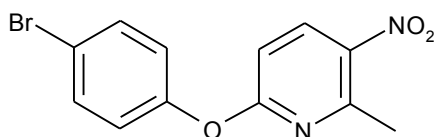


Слідуючи загальній методиці В, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 72 % (1,11 ммоль, 330 мг) з 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридину (1,54 ммоль, 500 мг).

$C_{18}H_{15}FN_2O$; Mw=294,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,71-7,63 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,67 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Вихідні речовини були приготовлені наступним чином:

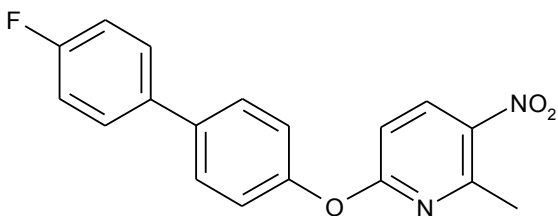
Стадія 1: 6-(4-бромфеноксипіридин-2-метил-3-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 6-(4-бромфеноксипіридин-2-метил-3-нітропіридин одержували з виходом 93 % (26,9 ммоль, 8,31 г) з 2-метил-3-нітропіридину (29 ммоль, 5,00 г) та 4-бромфенолу (32 ммоль, 5,50 г).

$C_{12}H_9BrN_2O_3$; Mw=309,12 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,72-7,42 (m, 2H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H).

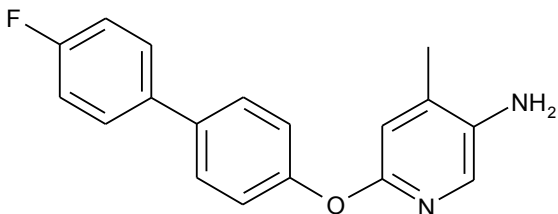
Стадія 2: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці Е, з суміші (4-фторфеніл)боронової кислоти (4,85 ммоль, 679 мг), 6-(4-бромфенокси)-2-метил-3-нітропіридину (3,23 ммоль, 1,00 г), K_2CO_3 (8,09 ммоль, 1,12 г) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,162 ммоль, 187 мг, 5 % моль) у суміші 4:1 діоксан/ H_2O (0,1 М) одержували 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридин з виходом 90 % (2,94 ммоль, 900 мг).

$C_{18}H_{13}FN_2O_3$; $M_w=324,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,84 (dd, $J=8,9, 0,7$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H).

Приклад 29: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін

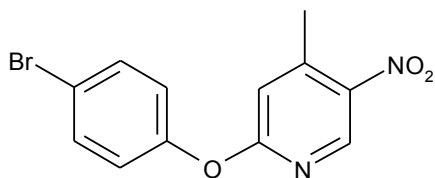


Слідуючи загальній методиці В, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 86 % (476 ммоль, 0,140 г) з 2-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридину (555 ммоль, 0,180 г).

$C_{18}H_{15}FN_2O$; $M_w=294,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,14-7,06 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 2H).

Вихідні речовини були приготовлені наступним чином:

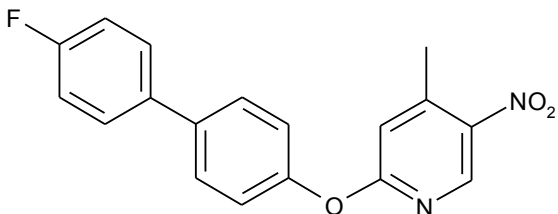
Стадія 1: 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридин одержували з виходом 40 % (11 ммоль, 3,50 г) з 4-бромфенолу (31,9 ммоль, 5,51 г) та 2-хлор-5-нітропіридину (29 ммоль, 5,00 г).

$C_{12}H_9BrN_2O_3$; $M_w=309,12$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,68 (app d, $J=1,0$ Гц, 3H).

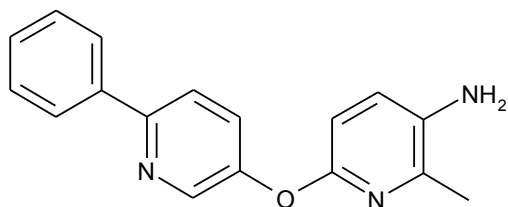
Стадія 2: 2-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці Е, 2-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридин одержували з виходом 82 % (1,13 ммоль, 0,30 г) з 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридину (1,13 ммоль, 0,350 мг) та (4-фторфеніл)боронової кислоти (1,70 ммоль, 0,238 мг).

$C_{18}H_{13}FN_2O_3$; $M_w=324,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H).

Приклад 30: 2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін

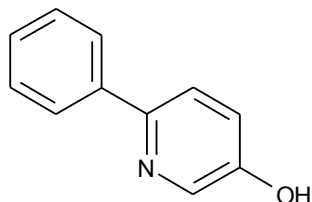


Слідуючи загальній методиці В, 2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін одержували з виходом 89 % (1,08 ммоль, 300 мг) з 2-метил-нітро-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридину (1,22 ммоль, 374 мг).

$C_{17}H_{15}N_3O$; $M_w=277,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,40 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,15-7,98 (m, 2H), 7,94 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

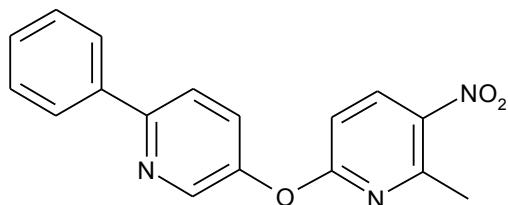
Стадія 1: 6-фенілпіридин-3-ол



Слідуючи загальній методиці D, із суміші фенілборонової кислоти (11,49 ммоль, 1,40 г), 6-бромпіридин-3-олу (5,75 ммоль, 1,00 г), Na_2CO_3 (11,49 ммоль, 1,22 г) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,287 ммоль, 332 мг) у суміші 3:1 DME/ H_2O (0,32 M) одержували 6-фенілпіридин-3-ол з виходом 61 % (3,50 ммоль, 600 мг).

$C_{11}H_9NO$; $M_w=171,20$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 1H), 6,40 (dd, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H).

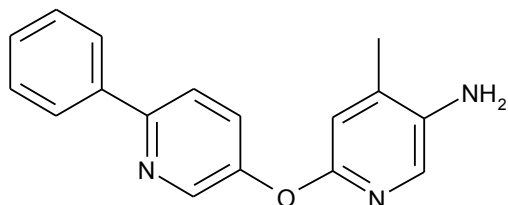
Стадія 2: 2-метил-3-нітро-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-метил-3-нітро-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин одержували з 95 % виходом (1,22 ммоль, 374 мг) з 6-хлор-2-метил-3-нітропіридину (1,27 ммоль, 220 мг).

$C_{17}H_{13}N_3O_3$; $M_w=307,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (dd, $J=2,8, 0,7$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,09-7,93 (m, 2H), 7,82 (dd, $J=8,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=8,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 3H), 6,96 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,73 (s, 3H).

Приклад 31: 4-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін

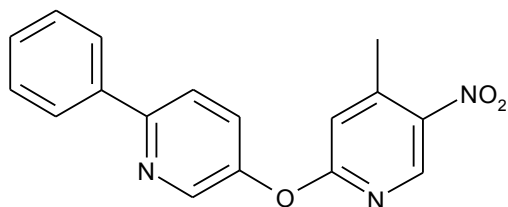


Слідуючи загальній методиці В, 4-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін одержували з 78 % виходом (0,30 ммоль, 84 мг) з 4-метил-5-нітро-2-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридину (0,39 ммоль, 120 мг).

$C_{17}H_{15}N_3O$; $M_w=277,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (dd, $J=2,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,71 (dd, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

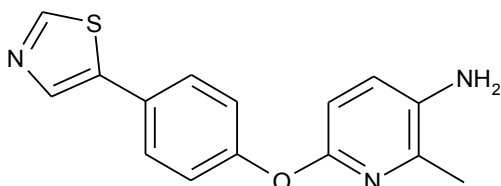
Стадія 1: 4-метил-5-нітро-2-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин



Слідуючи загальній методиці А, 4-метил-5-нітро-2-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин одержували з 76 % виходом (0,664 ммоль, 204 мг) з 6-фенілпіридин-3-олу (0,956 ммоль, 164 мг) та 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину (0,869 ммоль, 150 мг).

$C_{17}H_{13}N_3O_3$; Mw=307,31 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

Приклад 32: 2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін

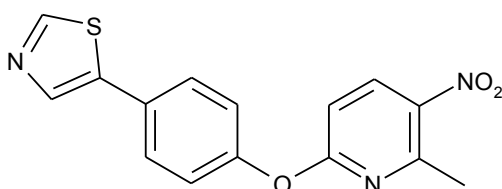


Слідуючи загальній методиці В, 2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 64 % (0,42 ммоль, 120 мг) з 5-(4-((6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси) феніл)тіазолу (0,66 ммоль, 206 мг).

$C_{15}H_{13}N_3O_3$; Mw=283,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,04 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

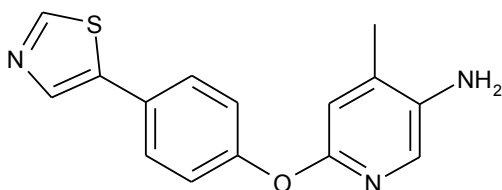
Стадія 1: 5-(4-((6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол



Слідуючи загальній методиці D, із суміші 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) тіазолу (4,89 ммоль, 1,03 г), 6-(4-бромфенокси)-2-метил-3-нітропіридину (3,26 ммоль, 1,01 г; пр. 28, стадія 1), Na_2CO_3 (8,15 ммоль, 864 мг) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,163 ммоль, 188 мг, 5 % моль) у суміші 4:1 діоксану/ H_2O (0,06 М) одержували 5-(4-((6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси) феніл)тіазол з виходом 20 % (0,67 ммоль, 209 мг).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; Mw=313,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,10 (app d, J=0,7 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,91-7,71 (m, 2H), 7,40-7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H).

Приклад 33: 4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін

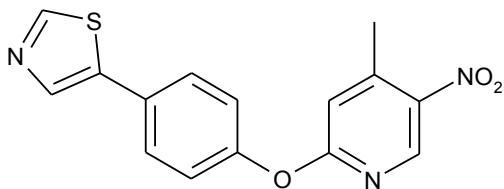


Слідуючи загальній методиці В, 4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 33 % (0,424 ммоль, 0,120 г) з 5-(4-((4-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазолу (1,02 ммоль, 0,320 г).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; Mw=283,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

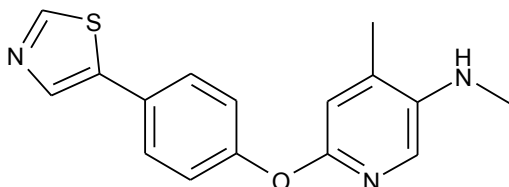
Стадія 1: 5-(4-((4-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол



Слідуючи загальній методиці Е, 5-(4-((4-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол одержували з виходом 40 % (1,02 ммоль, 0,320 г) з 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-2-іл) тіазолу (3,78 ммоль, 0,799 мг) та 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридину (2,52 ммоль, 0,780 г; пр. 29, стадія 1).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; Mw=313,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,69 (s, 3H).

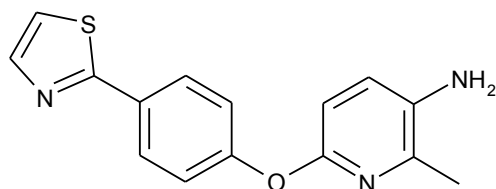
Приклад 34: N-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, N-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 59 % (0,18 ммоль, 50 мг) з 6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-аміну (0,30 ммоль, 80 мг; ін. 11).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; Mw=283,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,05 (dd, J=8,7, 3,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H).

Приклад 35: 2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін

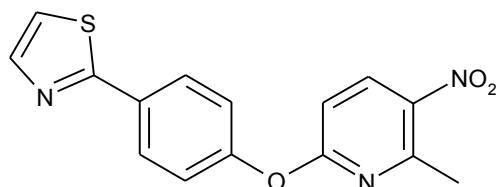


Слідуючи загальній методиці В, 2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 68 % (0,434 ммоль, 123 мг) з 2-(4-((6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси) феніл)тіазолу (0,638 ммоль, 200 мг).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; Mw=283,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,76 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,22 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

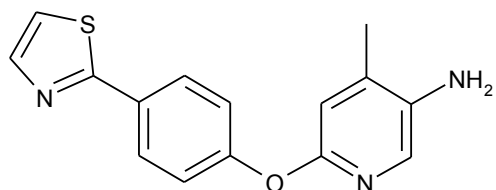
Стадія 1: 2-(4-((6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол



Слідуючи загальній методиці А, 2-(4-((6-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол одержували з виходом 51 % (1,44 ммоль, 0,450 г) з 4-(2-тіазоліл)фенолу (2,82 ммоль, 500 мг) та 6-хлор-2-метил-3-нітропіридину (3,10 ммоль, 536 мг).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; Mw=313,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H).

Приклад 36: 4-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін

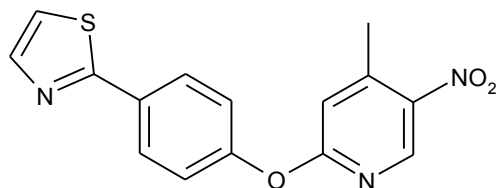


Слідуючи загальній методиці F, 4-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 94 % (1,16 ммоль, 330 мг) з 2-(4-((4-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси) феніл)тіазолу (1,24 ммоль, 390 мг).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; Mw=283,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

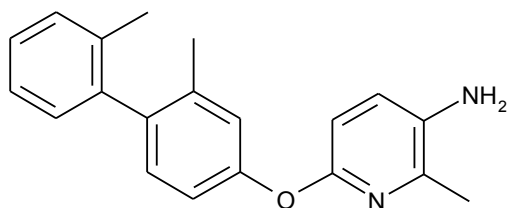
Стадія 1: 2-(4-((4-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол



Слідуючи загальній методиці A, 2-(4-((4-метил-5-нітропіридин-2-іл)окси)феніл)тіазол одержували з виходом 72 % (1,24 ммоль, 390 мг) з 4-(тіазол-2-іл)фенолу (1,91 ммоль, 339 мг) та 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину (1,74 ммоль, 300 мг).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; Mw=313,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 2,68 (s, 3H).

Приклад 37: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін

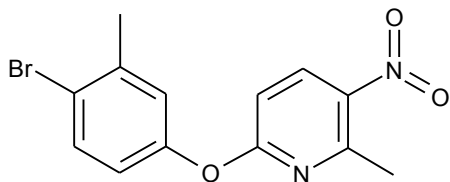


Слідуючи загальній методиці B, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 80 % (0,60 ммоль, 183 мг) з 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридину (0,75 ммоль, 250 мг).

$C_{20}H_{20}N_2O$; Mw=304,39 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,29-7,16 (m, 4H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,01 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

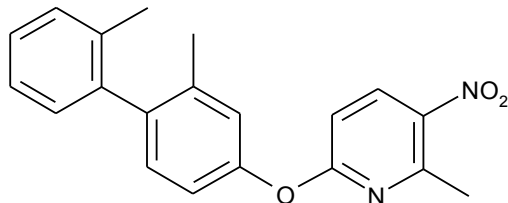
Стадія 1: 6-(4-бром-3-метилфенокси)-2-метил-3-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці A, 6-(4-бром-3-метилфенокси)-2-метил-3-нітропіридин одержували з виходом 94 % (5,46 ммоль, 1,76 г) з 6-хлор-2-метил-3-нітропіридину (5,79 ммоль, 1,00 г) та 4-бром-3-метилфенолу (6,37 ммоль, 1,19 г).

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$; Mw=323,15 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Стадія 2: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридин

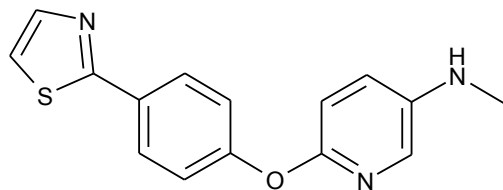


Слідуючи загальній методиці D, із суміші о-толілборонової кислоти (3,71 ммоль, 505 мг), 6-(4-бром-3-метилфенокси)-2-метил-3-нітропіридину (2,48 ммоль, 800 мг), Na_2CO_3 (4,95 ммоль, 525 мг) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,124 ммоль, 143 мг, 5 % моль) у суміші 3:1 DME/ H_2O (0,43 M) одержували 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-

метил-3-нітропіридин з виходом 90 % (2,24 ммоль, 750 мг).

$C_{20}H_{18}N_2O_3$; Mw=334,38 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,07 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

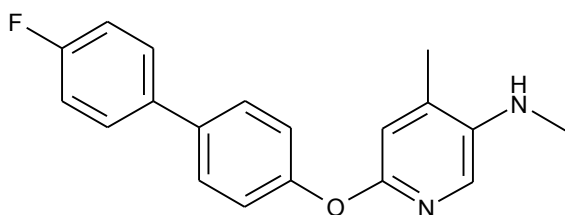
Приклад 38: N-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, N-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 86 % (0,32 ммоль, 90 мг) з 6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-аміну (0,371 ммоль, 100 мг; пр. 16).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; Mw=283,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=,1, 0,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,03 (dd, J=8,7, 3,1 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 2,87 (s, 3H).

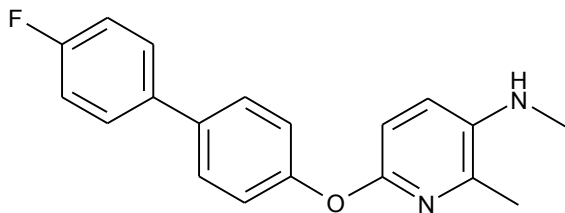
Приклад 39: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N,4-диметилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N,4-диметилпіридин-3-амін одержували з виходом 45 % (0,15 ммоль, 0,047 г) з 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-аміну (0,34 ммоль, 100 мг; пр. 29).

$C_{19}H_{17}FN_2O$; Mw=308,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,10 (t, J=8,3 Гц, 4H), 6,73 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

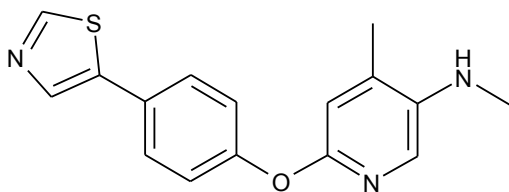
Приклад 40: 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N,2-диметилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N,2-диметилпіридин-3-амін одержували з виходом 72 % (0,19 ммоль, 0,060 г) з 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-аміну (0,27 ммоль, 80 мг; пр. 28).

$C_{19}H_{17}FN_2O$; Mw=308,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55-7,45 (m, 4H), 7,19-7,00 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,65-1,48 (bs, 1H).

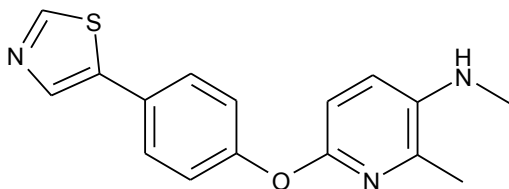
Приклад 41: N,4-диметил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, N,4-диметил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін одержували з виходом 51 % (0,091 ммоль, 0,027 г) з 4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-аміну (0,18 ммоль, 0,050 г; пр. 33).

$C_{16}H_{15}N_3OS$; Mw=297,38 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,03 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,20 (q, J=5,0 Гц, 1H), 2,73 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H).

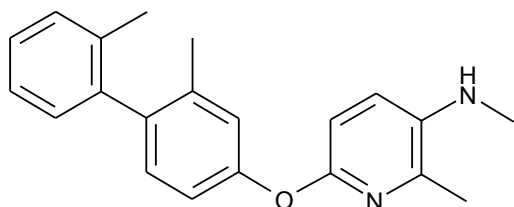
Приклад 42: N,2-диметил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, N,2-диметил-6-(4-(тіазол-5-іл)феноксипіридин-3-амін одержували з виходом 55 % (0,098 ммоль, 29 мг) з 2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)феноксипіридин-3-аміну (0,18 ммоль, 50 мг; пр. 32).

$C_{16}H_{15}N_3OS$; Mw=297,38 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,78-7,50 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 3H), 6,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,20 (q, J=5,0 Гц, 1H), 2,73 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,21 (s, 3H).

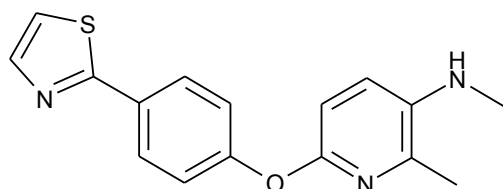
Приклад 43: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N,2-диметилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N,2-диметилпіридин-3-амін одержували з виходом 82 % (0,22 ммоль, 69 мг) з 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-аміну (0,26 ммоль, 80 мг; пр. 37).

$C_{21}H_{22}N_2O$; Mw=318,42 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,18 (m, 3H), 7,10 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,4, 3,3 Гц, 2H), 6,92 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,70-1,48 (bs, 1H).

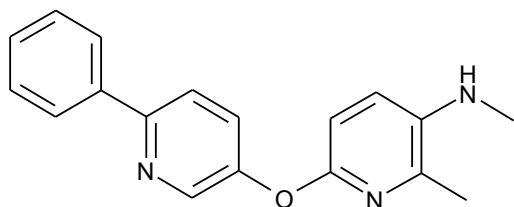
Приклад 44: N,2-диметил-6-(4-(тіазол-2-іл)феноксипіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, N,2-диметил-6-(4-(тіазол-2-іл)феноксипіридин-3-амін одержували з виходом 93 % (0,404 ммоль, 0,120 г) з 2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)феноксипіридин-3-аміну (0,434 ммоль, 0,123 г; пр. 35).

$C_{16}H_{15}N_3OS$; Mw=297,38 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,25 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

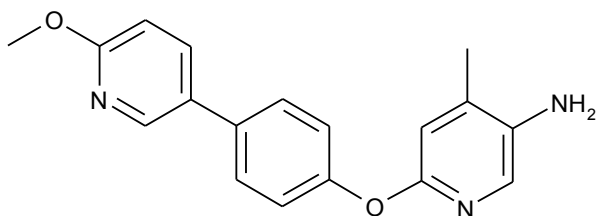
Приклад 45: N,2-диметил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, N,2-диметил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін одержували з виходом 80 % (0,23 ммоль, 67 мг) з 2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-аміну (0,29 ммоль, 80 мг; пр. 30).

$C_{18}H_{17}N_3O$; Mw=291,35 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,40 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,03 (app d, J=8,2, 2H), 7,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,21 (q, J=5,0 Гц, 1H), 2,73 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H).

Приклад 46: 6-(4-(6-метоксипіридин-3-іл)феноксипіридин-3-амін

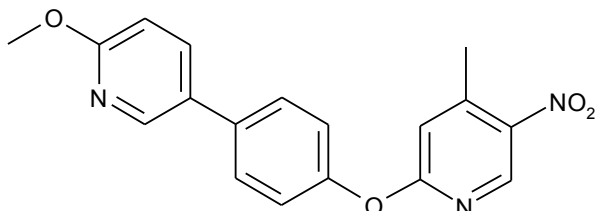


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(6-метоксипіридин-3-іл)фенокси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 55 % (0,490 ммоль, 165 мг) з 2-(4-(6-метоксипіридин-3-іл) фенокси)-4-метил-5-нітропіридину (0,892 ммоль, 0,300 г).

$C_{18}H_{17}N_3O_2$; $M_w=307,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,12 (dd, $J=5,4, 1,5$ Гц, 1H), 6,97-6,94 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

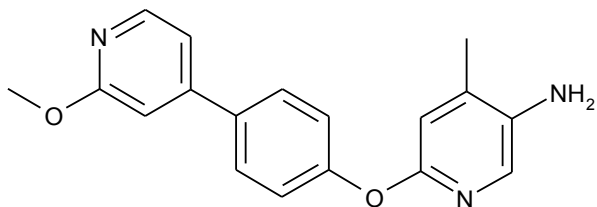
Стадія 1: 2-(4-(6-метоксипіридин-3-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці Е, 2-(4-(6-метоксипіридин-3-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридин одержували з виходом 55 % (0,892 ммоль, 0,300 г) з 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридину (1,62 ммоль, 0,500 г; пр. 29, стадія 1) та (6-метоксипіридин-3-іл) боронової кислоти (1,95 ммоль, 0,298 г).

$C_{18}H_{15}N_3O_4$; $M_w=337,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,40 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)

Приклад 47: 6-(4-(2-метоксипіридин-4-іл)фенокси)-4-метилпіридин-3-амін

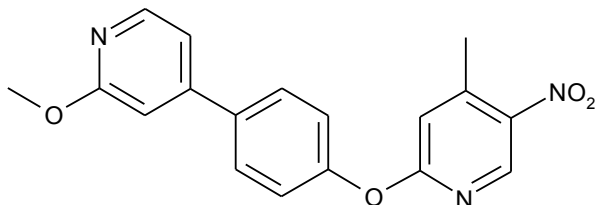


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(2-метоксипіридин-4-іл)фенокси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 20 % (0,091 ммоль, 28 мг) з 2-(4-(2-метоксипіридин-4-іл) фенокси)-4-метил-5-нітропіридину (0,446 ммоль, 0,150 г).

$C_{18}H_{17}N_3O_2$; $M_w=307,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 1,61 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували таким чином:

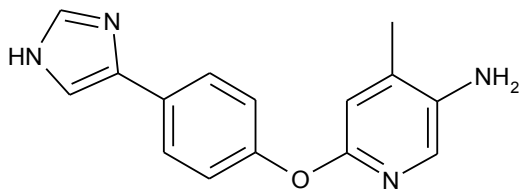
Стадія 1: 2-(4-(2-метоксипіридин-4-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці Е, 2-(4-(2-метоксипіридин-4-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридин одержували з виходом 28 % (0,446 ммоль, 0,150 г) з 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридину (1,62 ммоль, 0,500 г; пр. 29, стадія 1) та (2-метоксипіридин-4-іл) боронової кислоти (1,95 ммоль, 0,298 г).

$C_{18}H_{15}N_3O_4$; $M_w=337,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,40 (dd, $J=2,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,90 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,69 (d, $J=0,8$ Гц, 3H).

Приклад 48: 6-(4-(1H-імідазол-4-іл)фенокси)-4-метилпіридин-3-амін

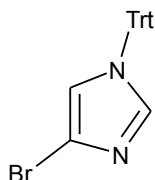


Слідуючи загальній методиці В, 6-(4-(1H-імідазол-4-іл)фенокси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 61 % (86 мкмоль, 23 мг) з 2-(4-(1H-імідазол-4-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридину (0,10 ммоль, 0,040 г).

$C_{15}H_{14}N_4O$; Mw=266,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,77-6,64 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

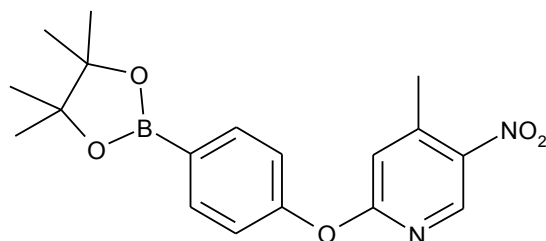
Стадія 1: 4-бром-тритил-1H-імідазол



До розчину 4-бром-1H-імідазолу (10,00 ммоль, 2,00 г) в $CHCl_3$ (20 мл) додавали TEA (40,00 ммоль, 4,00 г, 6,0 мл) і суміш охолоджували до 0 °C. Потім додавали розчин тритил-Cl (10,00 моль, 4,00 г) в 20 мл $CHCl_3$ і суміш перемішували при КТ протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли 1M HCl й екстрагували $CHCl_3$ (3x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили за допомогою Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-бром-тритил-1H-імідазолу (4,40 г), який потім використовували без додаткового очищення.

$C_{22}H_{17}BrN_2$; Mw=389,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,30 (m, 10H), 7,16-7,08 (m, 6H), 6,80 (d, J=1,6 Гц, 1H).

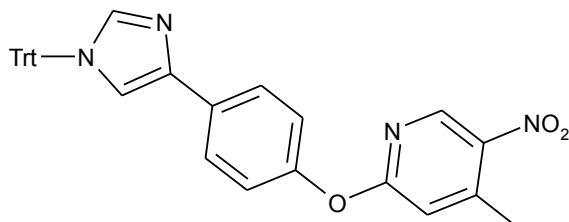
Стадія 2: 4-метил-5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)фенокси) піридин



Слідуючи загальній методиці Е, 4-метил-5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)фенокси)піридин одержували з виходом 95 % (3,09 ммоль, 1,10 г) з 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нітропіридину (3,23 ммоль, 1,0 г; пр. 29, стадія 1) та біс(пінаколато)дйборану (4,79 ммоль, 1,22 г).

$C_{18}H_{21}BN_2O_5$; Mw=356,19 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

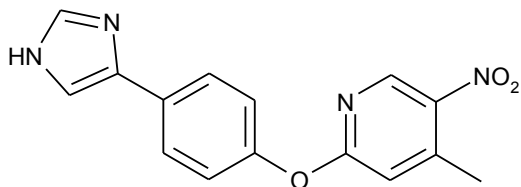
Стадія 3: 4-метил-5-нітро-2-(4-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)фенокси)піридин



Слідуючи загальній методиці Е, 4-метил-5-нітро-2-(4-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)фенокси) піридин одержували з виходом 51 % (0,15 ммоль, 81 мг) з 4-метил-5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-іл)фенокси)піридину (0,3 ммоль, 0,1 г) та 4-бром-тритил-1H-імідазолу (0,4 ммоль, 0,2 г).

$C_{34}H_{26}N_4O_3$; Mw=538,61 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 9H), 7,24-7,18 (m, 6H), 7,13-7,07 (m, 3H), 6,80 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,65 (d, J=0,8 Гц, 3H).

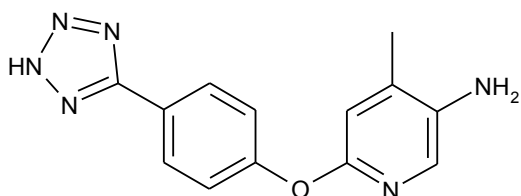
Стадія 4: 2-(4-(1H-імідазол-4-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридин



До розчину 4-метил-5-нітро-2-(4-(1-триметил-1H-імідазол-4-іл)феноксипіридину (0,15 ммоль, 0,081 г) у ДХМ (10 мл) додавали HCl у діоксані (0,19 мл, 4 моляра, 0,75 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували досуха та залишок суспендували у насиченому розчині NaHCO_3 й екстрагували CHCl_3 (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Потім його очищали за допомогою Biotage, колонка з силікагелем 25 г, ДХМ і MeOH в якості елюента з одержанням 2-(4-(1H-імідазол-4-іл)феноксипіридину (0,1 ммоль, 0,04 г).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$; Mw=296,29; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 1H), 2,67 (d, J=0,8 Гц, 3H).

Приклад 49: 6-(4-(2H-тетразол-5-іл)феноксипіридин-3-амін

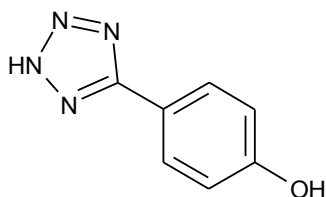


У колбі 2-(4-(2H-тетразол-5-іл)феноксипіридин (0,14 ммоль, 42 мг) розчиняли в EtOH (1,4 мл, 0,10 моль) і продували азотом. Додавали Pd/C (0,014 ммоль, 15 мг), приєднували балон з воднем і суміш вакуумували/заповнювали (3х). Суміш потім залишали перемішуватися протягом 5 годин. Після повної конверсії суміш вакуумували/заповнювали (3х) азотом, фільтрували через шприцевий фільтр і концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали на колонці Biotage C18 (25 г, 5-95 % MeOH/ H_2O + 0,1 % HCOOH) з одержанням 6-(4-(2H-тетразол-5-іл) феноксипіридин-3-аміну (0,097 ммоль, 26 мг) з виходом 69 % у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$; Mw=268,28 г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 2,12 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

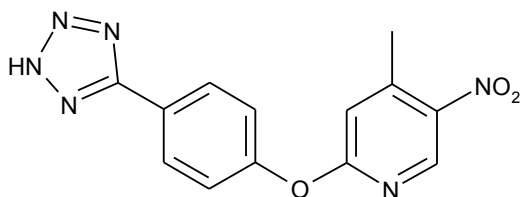
Стадія 1: 4-(2H-тетразол-5-іл)фенол



У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, постачену магнітною мішалкою з тефлоновим покриттям й охолоджувачем Findenser™, завантажували 4-гідроксибензонітрил (8,39 ммоль, 1,00 г), азид натрію (25,2 ммоль, 1,64 г) та гідрохлорид триетиламіну (25,2 ммоль, 3,47 г) і толуол (42,0 мл, 0,20 M). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі при інтенсивному перемішуванні. Потім охолоджували до температури навколишнього середовища, виливали в розділову лійку й екстрагували H_2O (3х). Об'єднані водні фази по краплях обробляли HCl (конц.) для осадження продукту. Осад збирали за допомогою вакуумної фільтрації та сушили у вакуумі з одержанням 4-(2H-тетразол-5-іл)фенолу з виходом 88 % (7,40 ммоль, 1,19 г) у вигляді білуватої твердої речовини.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$; Mw=162,15 г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,16 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 2H).

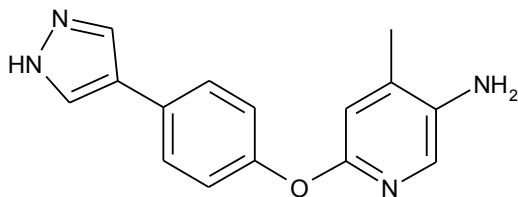
Стадія 2: 2-(4-(2H-тетразол-5-іл)феноксипіридин-3-амін



У круглодонну колбу об'ємом 100 мл додавали 4-(2Н-тетразол-5-іл)фенол (0,62 ммоль, 100 мг), 2-хлор-4-метил-5-нітропіридин (1,85 ммоль, 319 мг) і безводний K_2CO_3 (1,85 ммоль, 256 мг). Додавали ДМФА (2,1 мл, 0,30 мол.) й отриману коричневу суспензію нагрівали до 60 °С протягом ночі. Після повного перетворення (за ТШХ) реакційну суміш залишали охолоджуватися до КТ, концентрували до мінімальної кількості розчинника та завантажували безпосередньо у колонку Biotage C18 (картридж 30 г, 5-95 % MeOH/H₂O + 0,1 % HCOOH) з одержанням 2-(4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-4-метил-5-нітропіридину (0,15 ммоль, 45 мг) з виходом 24 %.

$C_{13}H_{10}N_6O_3$; Mw=298,26 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,22-7,99 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

Приклад 50: 6-(4-(1Н-піразол-4-іл)фенокси)-4-метилпіридин-3-амін

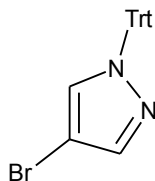


До розчину 4-метил-6-(4-(1-тритил-1Н-піразол-4-іл)фенокси)піридин-3-аміну (0,08 ммоль, 0,04 г) у ДХМ (0,4 мл) додавали 4М розчин HCl (0,2 мл, 0,8 ммоль) у діоксані. Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш розбавляли в H₂O та два шари розділяли. Водний шар промивали ДХМ. Водний шар підлугували до pH=8 насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. 6-(4-(1Н-піразол-4-іл) фенокси)-4-метилпіридин-3-амін одержували у вигляді світло-зеленої твердої речовини з 90 % виходом (0,072 ммоль, 19 мг).

$C_{15}H_{14}N_4O$; Mw=266,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,72-6,67 (m, 1H), 2,20 (app d, J=0,8 Гц, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

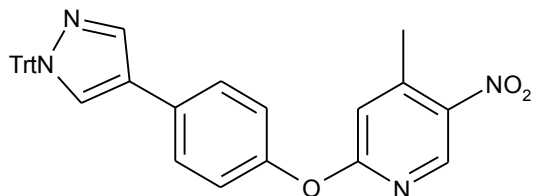
Стадія 1: 4-бром-1-тритил-1Н-піразол



4-бром-1Н-піразол (3,40 ммоль, 500 мг) розчиняли в ДМФА (4,00 мл, 0,85 моль), поміщали в атмосферу N₂ й охолоджували до 0 °С. До розчину додавали tBuOK (4,08 ммоль, 458 мг, 1,20 екв.) і тритил-Cl (3,74 ммоль, 1,04 г, 1,10 екв.) і суміш залишали перемішуватися при КТ протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли H₂O та водний шар екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням циклогексану:EtOAc в якості елюента з одержанням 4-бром-1-тритил-1Н-піразолу (2,638 ммоль, 1,027 г) з одержанням 77 % у вигляді білої твердої речовини.

$C_{22}H_{17}BrN_2$; Mw=389,30 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,76 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 9H), 7,11-6,99 (m, 6H).

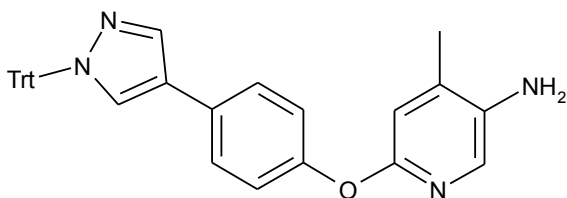
Стадія 2: 4-метил-5-нітро-2-(4-(1-тритил-1Н-піразол-4-іл)фенокси)піридин



Слідуючи загальній методиці D, із суміші 4-метил-5-нітро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)піридину (0,85 ммоль, 302 мг; пр. 48, стадія 2), 4-бром-1-тритил-1Н-піразолу (0,77 ммоль, 300 мг), K_2CO_3 (1,54 ммоль, 213 мг) і Pd(PPh₃)₄ (0,08 ммоль, 89 мг, 10 % моль) у суміші 3:1 DME/H₂O (0,13 М) одержували 4-метил-5-нітро-2-(4-(1-тритил-1Н-піразол-4-іл)фенокси)піридин (0,41 ммоль, 223 мг) з виходом 54 %.

$C_{34}H_{26}N_4O_3$; Mw=538,61 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,93 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 9H), 7,22-7,16 (m, 6H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,82 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H).

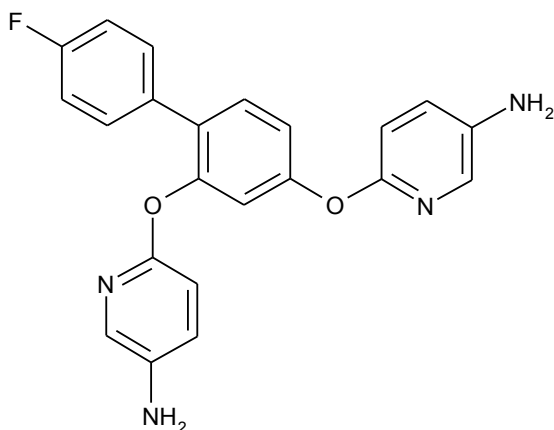
Стадія 3: 4-метил-6-(4-(1-тритил-1Н-піразол-4-іл)фенокси)піридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці В, 4-метил-6-(4-(1-тритил-1Н-піразол-4-іл)фенокси)піридин-3-амін (0,08 ммоль, 0,04 г) одержували з 42 % виходом з 4-метил-5-нітро-2-(4-(1-тритил-1Н-піразол-4-іл)фенокси)піридину (0,20 ммоль, 0,10 г).

$C_{34}H_{28}N_4O$; Mw=508,61 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 9H), 7,22-7,17 (m, 6H), 7,01 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,65 (t, J=0,7 Гц, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,18 (app d, J=0,8 Гц, 3H).

Приклад 51: 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-дііл)біс(окси))біс(піридин-3-амін)

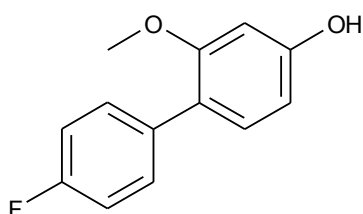


Слідуючи загальній методиці В, 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-дііл)біс(окси))біс(піридин-3-амін) (0,05 ммоль, 0,02 г) одержували з 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-дііл)біс(окси))біс(3-нітропіридин) (0,156 ммоль, 0,070 г) з виходом 32 % після очищення.

$C_{22}H_{17}FN_4O_2$; Mw=388,39 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (dd, J=3,1, 0,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,91 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,61 (dd, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 4H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $CDCl_3$) δ -115,99.

Вихідний матеріал готували наступним чином:

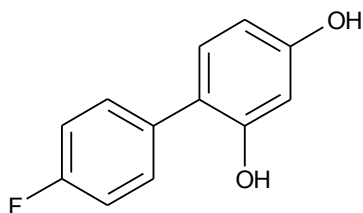
Стадія 1: 4'-фтор-2-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-ол



Слідуючи загальній методиці D, із суміші 4-бром-3-метоксифенолу (9,9 ммоль, 2,0 г), (4-фторфеніл)боронової кислоти (11 ммоль, 1,5 г), K_2CO_3 (20 ммоль, 2,7 г) і $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,985 ммоль, 0,691 г) у суміші 3:1 2-пропанол/ H_2O (0,1 М) одержували 4'-фтор-2-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-ол (5,45 ммоль, 1,19 г) з виходом 55 %.

$C_{13}H_{11}FO_2$; Mw=218,22 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,40 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H).

Стадія 2: 4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-діол

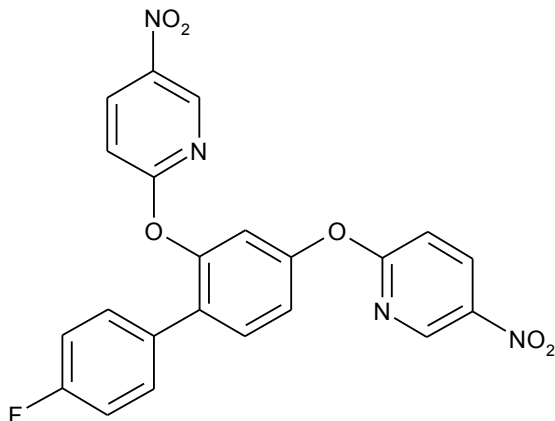


4'-фтор-2-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-ол (916 мкмоль, 200 мг) розчиняли в ДХМ (9,16 мл, 0,1М), поміщали в N_2 й

охолоджували до -78 °С. ВВг₃ (1,83 ммоль, 1,83 мл, 1М у ДХМ) додавали по краплях. Через 30 хв при цій температурі суміш залишали повільно досягати КТ протягом ночі. Все ще спостерігалася невелика кількість вихідного матеріалу, проте реакційну суміш гасили повільним додаванням води. Водний шар нейтралізували/відлужували 15 % NaOH й екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням EtOAc:циклогексану з одержанням 4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-діолу (0,74 ммоль, 152 мг) з виходом 81 % у вигляді білої твердої речовини.

C₁₂H₉FO₂; Mw=204,20 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48-7,33 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,65-6,35 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,81 (s, 1H).

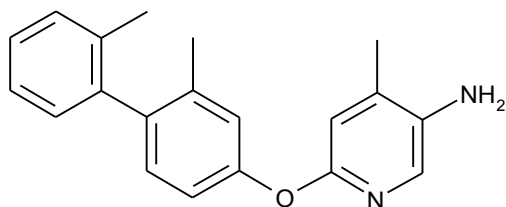
Стадія 3: 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-дііл)біс(окси))біс(3-нітропіридин)



Слідуючи загальній методиці А, 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-дііл)біс(окси))біс(3-нітропіридин) одержували з виходом 63 % (0,44 ммоль, 195 мг) з 4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-2,4-діолу (0,69 ммоль, 140 мг) та 2-хлор-5-нітропіридину (1,51 ммоль, 239 мг).

C₂₂H₁₃FN₄O₆; Mw=448,37 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,93 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=9,0, 2,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=9,1, 0,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,91 (dd, J=9,0, 0,6 Гц, 1H).

Приклад 52: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін

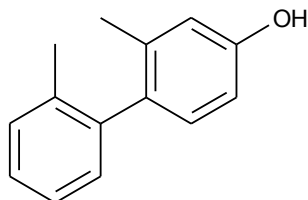


Слідуючи загальній методиці В, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 61 % (0,31 ммоль, 94 мг) з 2-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридину (0,508 ммоль, 170 мг).

C₂₀H₂₀N₂O; Mw=304,39 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

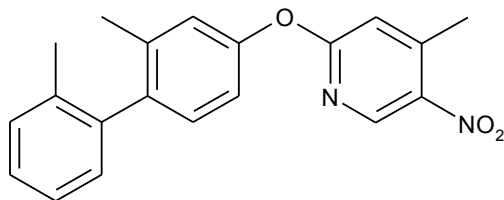
Стадія 1: 2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-ол



Слідуючи загальній методиці D, 2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-ол одержували з виходом 85 % (4,54 ммоль, 0,900 г) з 4-бром-3-метилфенолу (5,3 ммоль, 1,0 г) й о-толілборонової кислоти (6,95 ммоль, 0,944 г).

C₁₄H₁₄O; Mw=198,26 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,18 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 5,21 (app d, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

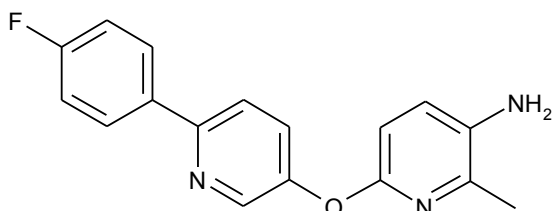
Стадія 2: 2-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридин одержували з виходом 61 % (0,526 ммоль, 176 мг) з 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину (0,869 ммоль, 150 мг) та 2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-олу (0,956 ммоль, 190 мг).

$C_{20}H_{18}N_2O_3$; Mw=334,37 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30-7,27 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Приклад 53: 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін

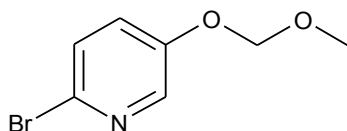


Слідуючи загальній методиці В, 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 89 % (2,80 ммоль, 732 мг) з 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридину (2,80 ммоль, 910 мг).

$C_{17}H_{14}FN_3O$; Mw=295,31 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (dd, J=2,8, 0,7 Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,64 (dd, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

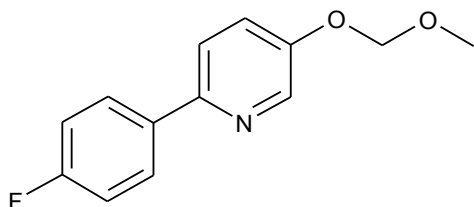
Стадія 1: 2-бром-5-(метоксиметокси)піридин



До розчину 6-бромпіридин-3-олу (29 ммоль, 5,0 г), у сухому ДМФА (29 мл), під N_2 при 0 °C додавали порціями NaH (29 ммоль, 1,1 г, 60 % мас). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Потім повільно додавали метилхлорметилловий ефір (29 ммоль, 2,3 г, 2,2 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год і потім залишали нагріватися до КТ протягом вихідних. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали насичений розчин $NaHCO_3$. Суміш нагрівали до КТ і розбавляли H_2O . Суміш екстрагували $AcOEt$ (3x). Об'єднані органічні шари промивали H_2O (3x) та сольовим розчином. Суміш сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Продукт, 2-бром-5-(метоксиметокси)піридин (29 ммоль, 6,3 г), виділяли у вигляді безбарвної олії з кількісним виходом.

$C_7H_8BrNO_2$; Mw=218,05 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, J=3,1, 0,6 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

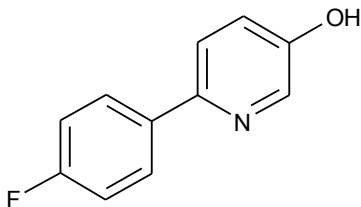
Стадія 2: 2-(4-фторфеніл)-5-(метоксиметокси)піридин



Слідуючи загальній методиці D, із суміші (4-фторфеніл)боронової кислоти (32,0 ммоль, 4,4 г), 2-бром-5-(метоксиметокси)піридину (29,0 ммоль, 6,3 г), K_2CO_3 (58,0 ммоль, 8,0 г) і $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,9 ммоль, 2,0 г) в 4:1 суміші 2-пропанол/ H_2O (0,1 М) одержували 2-(4-фторфеніл)-5-(метоксиметокси)піридин з виходом 56 % (16,20 ммоль, 3,79 г).

$C_{13}H_{12}FNO_2$; Mw=233,24 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (dd, J=2,9, 0,7 Гц, 1H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=8,9, 8,5 Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

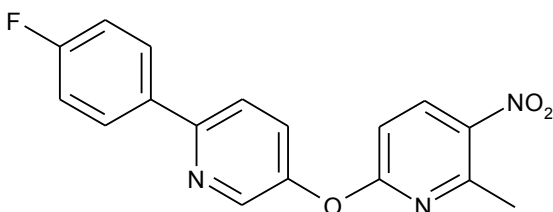
Стадія 3: 6-(4-фторфеніл)піридин-3-ол



До розчину 2-(4-фторфеніл)-5-(метоксиметокси)піридину (16,20 ммоль, 3,79 г) у діоксані (20 мл) при КТ додавали 4М розчин HCl (146 ммоль, 36,6 мл) у діоксані. Суміш нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до КТ і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в H₂O й екстрагували ДХМ (3х). Водний шар нейтралізували до pH=6-7 за допомогою твердого Na₂CO₃. Осаджену білу тверду речовину відфільтровували, промивали гексаном і сушили під вакуумом протягом 2 год з одержанням 6-(4-фторфеніл)піридин-3-олу (15,0 ммоль, 2,83 г) з виходом 92 %.

C₁₁H₈ FNO; Mw=189,19 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,20 (dd, J=2,9, 0,7 Гц, 1H), 8,09-7,93 (m, 2H), 7,78 (dd, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,33-7,15 (m, 3H).

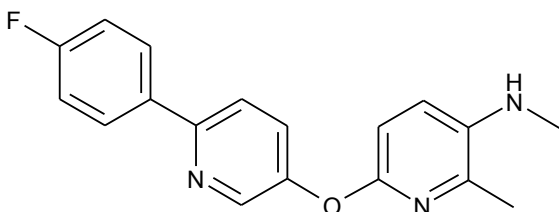
Стадія 4: 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-метил-3-нітропіридин одержували з 100 % виходом (3,00 ммоль, 900 мг) з 6-(4-фторфеніл)піридин-3-олу (3,00 ммоль, 600 мг) та 6-хлор-2-метил-3-нітропіридину (3,00 ммоль, 500 мг).

C₁₇H₁₂ FN₃O₃; Mw=325,29 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 8,42 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,76 (dd, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,96 (dd, J=8,9, 0,7 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H).

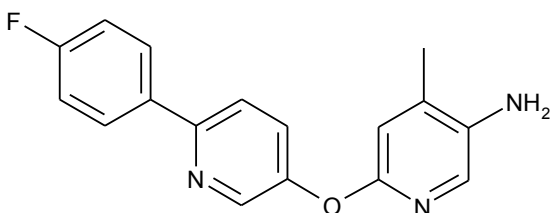
Приклад 54: 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-N,2-диметилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-N,2-диметилпіридин-3-амін одержували з виходом 70 % після очищення (0,810 ммоль, 0,250 г) з 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-метилпіридин-3-аміну (1,155 ммоль, 0,341 г) та параформальдегіду (1,617 ммоль, 1,40 екв.).

C₁₈H₁₆ FN₃O; Mw=309,34 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=8,9, 5,6 Гц, 2H), 7,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (t, J=8,9 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,21 (q, J=5,0 Гц, 1H), 2,73 (d, J=5,0 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H).

Приклад 55: 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін

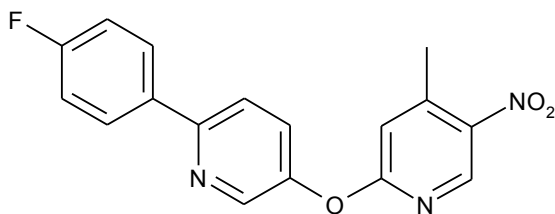


Слідуючи загальній методиці В, 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін одержували з виходом 96 % (2,58 ммоль, 763 мг) з 2-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридину (2,70 ммоль, 900 мг).

C₁₇H₁₄ FN₃O; Mw=295,31 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,66 (dd, J=8,1, 0,6 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,19 (app. t, J=8,7 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

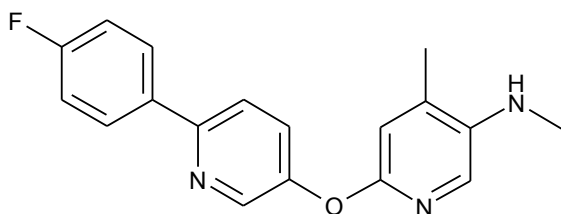
Стадія 1: 2-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридин



Слідуючи загальній методиці А, 2-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-4-метил-5-нітропіридин одержували з виходом 90 % (2,70 ммоль, 900 мг) з 6-(4-фторфеніл)піридин-3-олу (3,00 ммоль, 600 мг; пр. 53, стадія 3) та 2-хлор-4-метил-5-нітропіридину (5,00 ммоль, 800 мг).

$C_{17}H_{12}FN_3O_3$; Mw=325,29 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,55 (dd, J=2,8, 0,6 Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,76 (dd, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,6, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (app. t, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

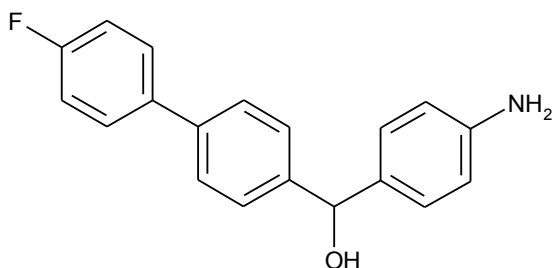
Приклад 56: 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-N,4-диметилпіридин-3-амін



Слідуючи загальній методиці С, 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-N,4-диметилпіридин-3-амін одержували з виходом 69 % після очищення (0,786 ммоль, 0,243 г) з 6-((6-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-4-метилпіридин-3-аміну (1,14 ммоль, 0,337 г) та параформальдегіду (1,60 ммоль, 1,40 екв.).

$C_{18}H_{16}FN_3O$; Mw=309,34 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,41 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,94 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,14 (q, J=4,9 Гц, 1H), 2,74 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H).

Приклад 57: (4-амінофеніл)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метанол

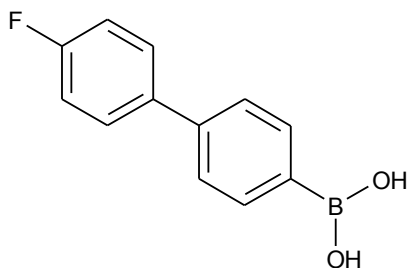


Слідуючи загальній методиці F, (4-амінофеніл)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метанол одержували з виходом 98 % після очищення (1,55 ммоль, 0,445 г) з (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метанолу (1,52 ммоль, 0,500 г).

$C_{19}H_{16}FNO$; Mw=93,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56-7,48 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,71-6,60 (m, 2H), 5,80 (s, 1H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

Стадія 1: (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)боронова кислота

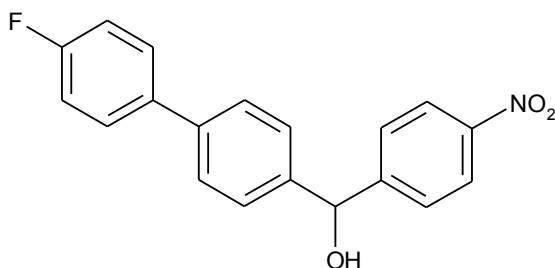


До розчину 4-бром-4'-фтор-1,1'-біфенілу (1,99 ммоль, 0,500 г) у сухому ТГФ (19,9 мл) при $-78^\circ C$ в інертній атмосфері по краплях додавали трет-бутиллітій (2,390 ммоль, 1,4 мл). Реакційну суміш перемішували при $-78^\circ C$ протягом 20 хв перед додаванням по краплях триметилборату (1,99 ммоль, 0,222 мл). Після перемішування протягом 1 год реакційну суміш доводили до КТ і гасили 1 н. HCl і перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш

концентрували під вакуумом, відфільтровували спостережуваний осад і сушили на повітрі з одержанням (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)боронової кислоти (1,852 ммоль, 0,400 г) з виходом 93 % у вигляді білого порошку.

Спектри ЯМР були ідентичні тим, про які повідомлялося раніше (Neu, et al., WO 2003 022842).

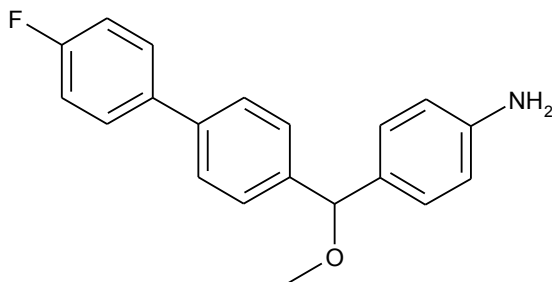
Стадія 2: (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метанол



До розчину димеру хлор(1,5-циклооктадієну)родію(I) (0,093 ммоль, 0,046 г) у сухому діоксані (12,3 мл) при КТ в інертній атмосфері додавали гідроксид калію (1,852 ммоль, 1,234 мл) та суміш перемішували протягом 3 хв. До цього розчину додавали (4''-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)боронову кислоту (1,852 ммоль, 0,400 г), а потім 4-нітробензальдегід (3,760 ммоль, 0,560 г). Суміш перемішували протягом 14 годин при кімнатній температурі, а потім гасили додаванням сольового розчину. Суміш екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (Biotage KP-Sil 50 г, гексан/EtOAc, 0-20 %) з одержанням (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метанолу (1,46 ммоль, 0,473 г) з виходом 79 % у вигляді білої твердої речовини.

C₁₉H₁₄FNO₃; Mw=323,32 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-8,16 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 2,41 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -115,19.

Приклад 58: 4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(метокси)метил)анілін

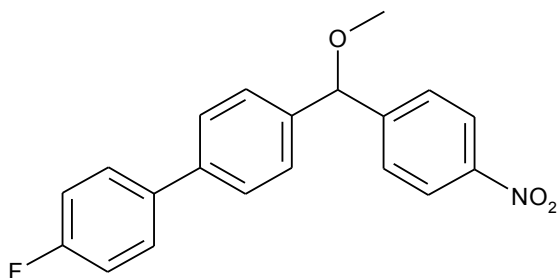


Слідуючи загальній методиці F, 4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(метокси)метил)-анілін одержували з 78 % виходом після очищення (1,30 ммоль, 0,400 г) з 4-фтор-4'-(метокси(4-нітрофеніл)метил)-1,1'-біфенілу (1,78 ммоль, 0,600 г).

C₂₀H₁₈FNO₃; Mw=307,37 г/моль; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,59-7,44 (m, 4H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,22-7,00 (m, 4H), 6,76-6,55 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,38 (s, 3H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

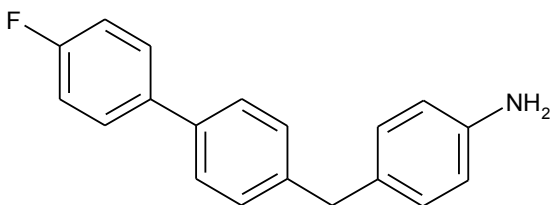
Стадія 1: 4-фтор-4'-(метокси(4-нітрофеніл)метил)-1,1'-біфеніл



До розчину (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метанолу (0,464 ммоль, 0,15 г; пр. 57, стадія 2) в ацетоні (4,64 мл) додавали Cs₂CO₃ (1,392 ммоль, 0,453 г), а потім йодметан (0,696 ммоль, 0,044 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год у герметично закритій пробірці при 60 °С. Охолоджену реакційну суміш безпосередньо завантажували на діоксид кремнію та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (Biotage KP-Sil 25 г, гексан/EtOAc, 0-20 %) з одержанням 4-фтор-4'-(метокси(4-нітрофеніл)метил)-1,1'-біфенілу (0,406 ммоль, 0,137 г) з виходом 88 %.

C₂₀H₁₆FNO₃; Mw=337,34 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,43 (s, 3H).

Приклад 59: 4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)анілін

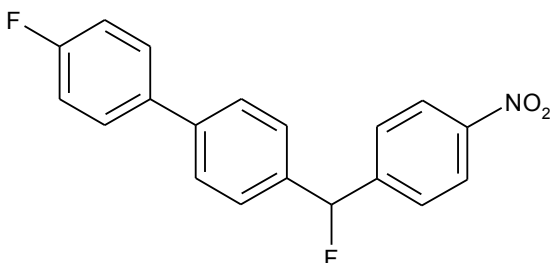


Слідуючи загальній методиці F, 4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)анілін одержували з виходом 60 % після очищення (1,30 ммоль, 0,154 г) з 4-фтор-4'-(фтор(4-нітрофеніл)метил)-1,1'-біфенілу (0,92 ммоль, 0,300 г).

$C_{19}H_{16}FN$; Mw=277,34 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56-7,50 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,71-6,66 (m, 2H), 3,94 (s, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

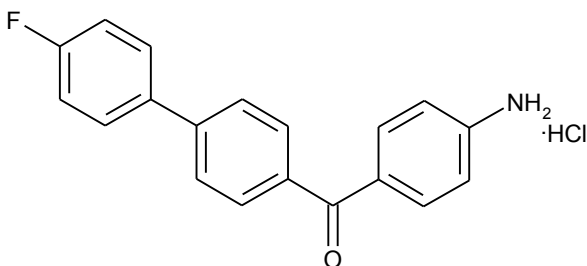
Стадія 1: 4-фтор-4'-(фтор(4-нітрофеніл)метил)-1,1'-біфеніл



До розчину (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метанолу (1,54 ммоль, 0,500 г; пр. 57, стадія 2) у сухому ДХМ (7,73 мл) в інертній атмосфері при $-78^\circ C$ додавали по краплях діетиламіно-сірчаній трифторид (1,85 ммоль, 0,245 мл). Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год, потім доводили до КТ. Потім реакційну суміш гасили з використанням насиченого розчину $NaHCO_3$. Два шари розділяли та водний шар екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-фтор-4'-(фтор(4-нітрофеніл)метил)-1,1'-біфенілу (1,38 ммоль, 0,450 г) з виходом 89 % у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

$C_{19}H_{13}F_2NO_2$; Mw=325,31 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,22 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 6H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,58 (d, J=47,0 Гц, 1H).

Приклад 60: (4-амінофеніл)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метанону гідрохлорид

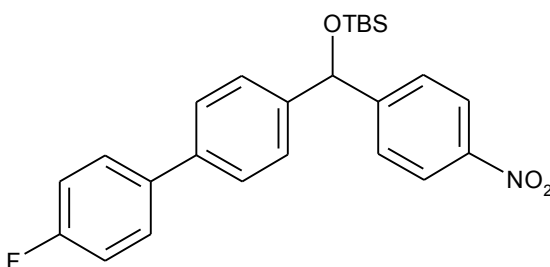


До розчину трет-бутил-(4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)феніл)карбамату (0,51 ммоль, 0,200 г) у ДХМ (10 мл) додавали 3 мл 4М HCl у діоксані та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували досуха та залишок суспендували в Et_2O , обробляли ультразвуком протягом 10 хв і відфільтровували. Залишок промивали Et_2O , а потім сушили на повітрі з одержанням (4-амінофеніл)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метанону гідрохлориду з виходом 58 % (0,29 ммоль, 0,098 г).

$C_{19}H_{14}FNO \cdot HCl$; Mw=291,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,33 (s), 7,90-7,74 (m, 8H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H).

Вихідний матеріал готували наступним чином:

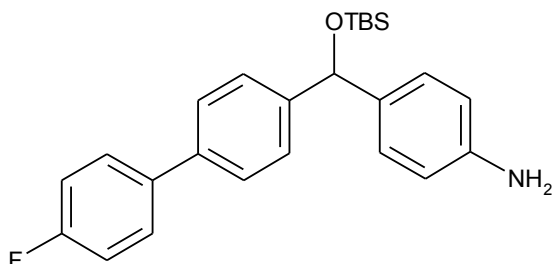
Стадія 1: трет-бутил((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метокси) диметилсилан



До розчину (4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метанолу (3,09 ммоль, 1,00 г; пр. 57, стадія 2) у ДМФА (31 мл) при КТ додавали імідазол (6,09 ммоль, 0,421 г) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (4,02 ммоль, 0,606 г) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили шляхом додавання сольового розчину й екстрагували Et₂O (3х). Об'єднані органічні шари промивали водою (5х), а відділений органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу. Очищали за допомогою флеш-хроматографії (Biotage KP-Sil 50 г, гексан/EtOAc, 0-20 %) з одержанням трет-бутил-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метокси)диметилсилану (1,37 ммоль, 0,600 г) з виходом 44 % у вигляді білої твердої речовини.

C₂₅H₂₈FNO₃Si; Mw=437,58 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20-8,17 (m, 2H), 7,61-7,46 (m, 6H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 0,94 (app d, 9H), 0,04 (bs, 3H), 0,01 (bs, 3H).

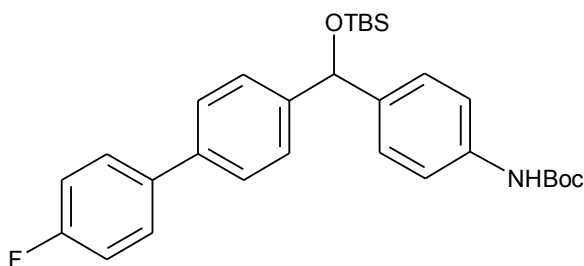
Стадія 2: 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метиланілін



Слідуючи загальній методиці F, 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метиланілін одержували з виходом 99 % (12,50 ммоль, 5,10 г) з трет-бутил-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(4-нітрофеніл)метокси)диметилсилану (12,57 ммоль, 5,50 г).

C₂₅H₃₀FNO₃Si; Mw=407,60 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56-7,35 (m, 6H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,66-6,59 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 0,92 (app d, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

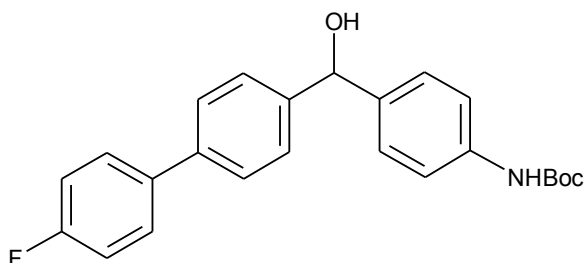
Стадія 3: трет-бутил (4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл) метил)феніл)карбамат



До розчину 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метиланіліну (14,72 ммоль, 6,00 г) у ДХМ (75 мл) при КТ додавали ДМАП (1,472 ммоль, 0,18 г) і триетиламін (29,4 ммоль, 4,1 мл). До цього розчину, що перемішується, додавали розчин Вос ангідриду (10,83 ммоль, 5,50 г) у ДХМ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі, потім промивали водою та 1 н. HCl. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням трет-бутил-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)феніл)карбамату (12,80 ммоль, 6,5 г) з виходом 87 %.

C₃₀H₃₈FNO₃Si; Mw=507,71 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,48-7,27 (m, 8H), 7,15-7,04 (m, 2H), 5,75 (d, J=2,1 Гц, 1H), 1,41 (d, J=4,9 Гц, 9H), 0,98-0,81 (m, 9H), 0,09 до -0,12 (m, 6H).

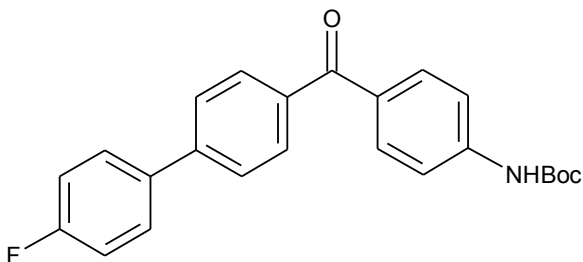
Стадія 4: трет-бутил (4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(гідрокси)метил)феніл)карбамат



До розчину трет-бутил (4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл) метил)феніл)карбамату (10,83 ммоль, 5,50 г) у ТГФ (110 мл) при КТ в інертній атмосфері додавали фторид тетрабутиламонію (16,25 ммоль, 8,12 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 4 год, потім розбавляли насиченим розчином NH₄Cl й екстрагували Et₂O (2х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (Biotage KP-Sil 100 г, гексан/EtOAc, 0-80 %) з одержанням трет-бутил-(4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл) (гідрокси)метил)феніл)карбамату (6,40 ммоль, 2,52 г) з виходом 59 % у вигляді піни.

$C_{24}H_{24}FNO_3$; $M_w=393,45$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54-7,46 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

Стадія 5: трет-бутил (4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)феніл)карбамат



До розчину трет-бутил-(4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)(гідрокси)метил)феніл)карбамату (0,762 ммоль, 0,300 г) у ДХМ (80 мл) додавали MnO_2 (4,57 ммоль, 0,40 г) і суспензію перемішували при КТ протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через фритовану лійку та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (Biotage KP-Sil 25 г, гексан/ $EtOAc$, 0-40 %) з одержанням трет-бутил-(4-(4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)феніл)карбамату (0,588 ммоль, 0,230 г) з виходом 77 % у вигляді жовтої твердої речовини.

$C_{24}H_{22}FNO_3$; $M_w=391,43$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94-7,80 (m, 4H), 7,71-7,56 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК

Ідентифікація сполук, що мають високу активність проти ракових захворювань людини, викликаних NOTCH

Для визначення протиракової активності сполук лінію клітин позитивного за NOTCH/викликаного NOTCH T-клітинного гострого лімфобластного лейкозу людини RPMI 8402 обробляли вибраними сполуками та вимірювали понижувальну регуляцію генів-мішеней NOTCH.

Матеріали та методи

Клітинна культура

Один мільйон клітин лінії позитивного за NOTCH T-ГЛЛ людини RPMI 8402 обробляли сполуками, націленими на NOTCH, у концентрації 1 мкМ протягом 24 годин. Після обробки клітини збирали та промивали 1x PBS. Тотальну РНК і тотальні білкові лізати екстрагували, як описано нижче.

Екстракція РНК

Тотальну РНК екстрагували з клітин з використанням набору для екстракції TRIzol® (Invitrogen). Коротко, 1×10^6 клітин промивали крижаним 1xPBS і лізували в 1 мл розчину TRIzol® протягом 5 хвилин при кімнатній температурі для дисоціації нуклеопротейнових комплексів. Потім лізовані клітини обробляли 200 мкл хлороформу й енергійно струшували протягом 15-30 секунд, й інкубували при кімнатній температурі протягом 2-3 хвилин. Зразки центрифугували при 14000 об/хв із використанням настільної центрифуги Eppendorf протягом 10 хвилин при 4 °C. Після центрифугування верхню водну фазу переносили у нові пробірки Eppendorf. Для осадження тотальної РНК до відділеної водної фази додавали 500 мкл ізомілового спирту й інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Осад РНК одержували шляхом центрифугування зразків при 4 °C протягом 10 хвилин. Отриманий осад РНК промивали 1 мл крижаного 75 % етанолу та центрифугували при 14000 об/хв при 4 °C. Осад РНК сушили від надлишку етанолу та ресуспендували в 40 мкл води DEPC.

Синтез кДНК:

Тотальну РНК, екстраговану з клітин, використовували для синтезу кДНК шляхом реакції зворотної транскрипції. Зворотну транскрипцію виконували відповідно до одного з двох наступних протоколів.

У першому протоколі для реакції зворотної транскрипції використовували SuperScript™ RT (Invitrogen). Концентрацію РНК вимірювали з використанням спектрофотометра ND-1000 NanoDrop® (Witec AG), і 500 нг тотальної РНК змішували з 10 мМ сумішшю дНТФ і 100 нг випадкових праймерів. Реакційну суміш інкубували при 65 °C протягом 5 хвилин і швидко інкубували на льоді протягом 1 хвилини. Після інкубації на льоді додавали 5x буфер для синтезу першого ланцюга та 0,1M DTT, і суміш інкубували протягом 2 хвилин при 25 °C. Для початку реакції зворотної транскрипції до реакційної суміші додавали 200 од. зворотної транскриптази SuperScript™II й інкубували при 42 °C протягом 50 хвилин. Реакцію зупиняли шляхом інкубації реакційної суміші при 75 °C протягом 15 хвилин.

У другому протоколі зворотну транскрипцію виконували з використанням майстер-суміші PrimeScript RT (Takara). Концентрацію РНК вимірювали з використанням спектрофотометра ND-1000 NanoDrop® (Witec AG), і 1 мкг тотальної РНК змішували з 4 мкл 5X PrimeScript RT Master Mix у загальному об'ємі реакції 20 мкл. Реакційну суміш інкубували при 37 °C протягом 15 хвилин з наступною тепловою інактивацією при 85 °C протягом 5 секунд.

Кількісні ПЛР-аналізи в реальному часі

Кількісну ПЛР з детекцією у реальному часі проводили з використанням системи 7900 HT Fast Real-Time PCR (Applied Biosystems) або системи QuantStudio 3 (ThermoFisher). Коротко, використовували 12,5 нг матричної кДНК з концентрацією праймера 0,5 мкМ кожний та 1X SYBR зеленого барвника в кінцевому об'ємі 10 мкл у форматі 96-ямкового або 384-ямкового планшета. Криві плавлення та значення ct аналізували за допомогою програмного забезпечення SDS (Applied Biosystems) або програмного забезпечення QuantStudio Design and Analysis (ThermoFisher).

Аналізи методом вестерн-блотингу:

Клітини лізували у буфері RIPA (50 мМ Трис.Cl, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 1 % нонідет P-40, 0,5 % дезоксихолат натрію та 0,1 % SDS) протягом 30 хвилин при 4 °C. Лізовані клітини центрифугували з видаленням осаду при

14000 об/хв при 4 °С. Надосадову рідину переносили у нову пробірку Еппендорфа. Концентрацію білка визначали методом Бредфорда з використанням спектрофотометра (Ultrospec 3000 Pro).

Початково для вестерн-блотингу 40 мкг білка денатурували в 1х гелевому завантажувальному буфері SDS (100 мМ Трис.Cl, рН 6,8, 200 мМ DTT, 4 % SDS, 0,2 % бромфенолу, 20 % гліцерину) шляхом нагрівання при 99 °С протягом 5 хвилин. Зразки денатурованого білка зберігали на льоді до завантаження на акриламідний гель. Зразки аналізували на 8 % або 10 % акриламідному гелі в Трис-гліциновому буфері для електрофорезу (25 мМ Трис, 250 мМ гліцин, 0,1 % SDS). Після поділу на акриламідному гелі зразки білка переносили на мембрану ПВДФ (PEQ lab, номер за каталогом 39-3010) з використанням буфера для блотингу (39 мМ гліцин, 48 мМ основа Трис, 0,037 % SDS і 20 % метанолу).

Для імуноблотингу мембрани блокували 5 % молоком й інкубували протягом ночі разом з первинними антитілами при 4 °С. Мембрану промивали 1х TBST (1х TBS + 0,5 % Твін 20) протягом 5 хвилин (3 рази) й інкубували разом з вторинними антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрому (HRP), протягом однієї години при кімнатній температурі. Сигнал детектували за допомогою хемілюмінесцентного субстрату Super Signal West (Thermo Scientific, номер за каталогом 34077).

Пізніше проводили вестерн-блотинг із використанням JESS (ProteinSimple, biotechne). Зразки, що містять 0,8 мкг білка, денатурували у завантажувальному буфері, що містить DTT, шляхом нагрівання при 95 °С протягом 5 хвилин. Зразки аналізували на гелевій матриці 12-230 кДа, час інкубації для первинних і вторинних антитіл становив 1 годину та 30 хвилин, відповідно. Дані аналізували з використанням програмного забезпечення Compass для SW (ProteinSimple, Bio-Techne).

Аналіз проліферації Alamarblue/PrestoBlue

Проводили аналізи проліферації Alamarblue® (аламаровий синій) та PrestoBlue (престо синій) для визначення кінетики росту клітин, оброблених інгібіторами Notch. Alamarblue® і PrestoBlue складається з субстрату резазурину, проникного для клітин. У метаболічно активних і проліферуючих клітинах резазурин перетворюється в резорурфін за рахунок внутрішньої відновлюючої здатності живих клітин і викликає червону флуоресценцію. Тому вироблення резорурфіну слугує індикатором життєздатності клітинної популяції.

Аналізи проліферації проводили шляхом висівання 5000 клітин/ямка в 96-ямковий планшет. Клітини обробляли ДМСО або сполуками протягом 72 годин з використанням діапазонів концентрацій 0,01-10 мкМ. Кожна концентрація тестувалася у 4 повторах. Для визначення кінетики росту в кожному ямку додавали 10 мкл Alamar blue® або PrestoBlue (Invitrogen) й інкубували протягом 4 годин. Зчитування проводили з використанням багатопланшетного рідера Tecan F500 (Tecan) або багатопланшетного рідера Varioskan LUX (ThermoFisher).

Приклад 27: Сполуки, які проявляють високу ефективність проти ракових захворювань людини, викликаних NOTCH

Щоб визначити протиракову активність сполук у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном (описаним у WO2013/093885), лінію клітин позитивного за/викликуваного NOTCH Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу людини RPMI 8402 обробили вибраними сполуками. Як показано на фіг. 1 і в таблиці 1, 4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)анілін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-метилпіридин-3-амін,

4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтор-N-метиланілін, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси) піридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін, N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін і 6-(2-((4-амінофенокси)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін проявляють антипроліферативну активність в 1,05х-9х вище, ніж 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-амін.

Сполука	Антипроліферативні значення IC ₅₀ (мкМ) (кратна зміна у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном)
6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-амін*	0,74 (1X)
4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)анілін	0,17 (4,35х)
6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін	0,11 (6,72х)
4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтор-N-метиланілін	0,70 (1,05х)
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін	0,083 (8,91х)
6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін	0,11 (4,35х)
6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін	0,11 (4,35х)
N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси) піридин-3-амін	0,50 (1,5х)
6-((2-((4-амінофенокси)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін	0.92→(8.0х)

* Порівняльна сполука, описана у WO2013/093885

Таблиця 1: Антипроліферативний ефект сполук на клітини людини з лейкозом, позитивним за NOTCH. Клітини обробляли сполуками (діапазон концентрацій 0,01-10 мкМ) протягом 72 годин. Антипроліферативний ефект вимірювали з використанням аналізу з аламаровим синім (докладніше див. Матеріал і методи). Значення IC₅₀ розраховували з використанням програмного забезпечення Graph Prism.

Приклад 28: Понижувальна регуляція транскриптів мРНК генів-мішеней NOTCH

Для подальшого визначення активності й ефективності сполук у відношенні NOTCH (у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном), лінії клітин позитивного за NOTCH лейкозу людини обробляли сполуками протягом 24 годин у концентрації 1 мкМ. Вплив на передачу сигналу NOTCH досліджували шляхом кількісного визначення рівнів транскриптів мРНК генів-мішеней NOTCH за допомогою кількісної ПЛР. Підвищення активності свіжосинтезованих сполук розраховували як відсоткове покращення у порівнянні з активністю 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміну. Як показано в таблиці 2, сполуки проявляють підвищену ефективність у зниженні експресії генів-мішеней NOTCH, таких як HES1, cMYC і DTX1.

Назва сполуки	Покращення здатності знижуючи регулювати гени-мішені NOTCH у ракових клітинах людини (експресія мРНК) у відсотках у сполук у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном		
	HES1	cMYC	DTX1
6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-амін*	100	100	100
4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)анілін	109	153	109
6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін	ND	Див. Фіг. 2 (білок)	ND
3-фтор-4-(4-(піридин-4-іл)фенокси)анілін	135	188	122
4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтор-N-метиланілін	130	118	109
6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін	ND	134	ND
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-ілокси)піридин-3-амін	158	144	106
6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси) піридин-3-амін	118	ND	116
6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін	141	144	106
6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін	145	139	107
N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси) піридин-3-амін	ND	Див. Фіг. 3 (білок)	ND
(4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл) метанол	109	ND	112
6-((3'-(амінометил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)	132	185	111

піридин-3-амін			
2-(4'-((5-амінопіридин-2-іл)окси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)ацетамід	106	ND	112
6-((2-(4-амінофенокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін	125	ND	125
6,6'-([1,1'-біфеніл]-2,4-діілбіс(окси))біс(піридин-3-амін)	131	157	124
6-((2-(2-(4-амінофенокси) етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін	139	190	128

* Порівняльна сполука, описана у [WO2013/093885]

Таблиця 2: Лейкозні клітини людини RPMI8402 обробляли сполуками у концентрації 1 мМ протягом 24 годин при 37 °С. Тотальну РНК екстрагували, синтезували кДНК і кількісно оцінювали експресію РНК відповідних генів з використанням кількісної ПЛР (кПЛР). Активність 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміну відносно понижувальної регуляції генів-мішеней NOTCH була прийнята за 100 % і відповідне підвищення активності різних сполук розраховували з використанням активності 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміну в якості контрольної точки. ND: не визначено.

Приклад 29: Понижувальна регуляція генів-мішеней NOTCH на рівні білка

Щоб додатково підтвердити активність й ефективність сполук у відношенні NOTCH, лінії клітин позитивного за NOTCH лейкозу людини обробляли вибраними сполуками протягом 24 годин при концентрації 1 мкМ. Лізати загального білка аналізували за допомогою вестерн-блотингу з використанням антитіл N1-ICD (розщепленого й активного внутрішньоклітинного домену NOTCH1), cMYC й антитіл, специфічних до актину. Як показано на фіг. 2 і 3, у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном (описаним у WO2013/093885), 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін, 6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін, 6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін і N-метил-6-(6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін демонструють більше сильну понижувальну регуляцію cMYC і N1-ICD (два гени-мішені передачі сигналів NOTCH у лейкозних клітинах людини).

Приклад 30: Сполуки, які проявляють високу ефективність проти ракових захворювань людини, викликаних NOTCH

Щоб визначити протиракову активність сполук у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном (описаним у WO2013/093885), лінію клітин позитивного за/викликуваного NOTCH Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу людини RPMI 8402 обробили вибраними сполуками. Сполуки, показані на фіг. 1 і в таблиці 3, демонструють в 1,5-24 рази більше високу антипроліферативну активність, ніж 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-амін.

Сполука	Антипроліферативні значення IC ₅₀ (мкМ) (кратна зміна у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном)
6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-амін*	0,74 (1X)
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін	<0,03 (>24x)
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін	0,2 (3,7x)
2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін	<0,03 (>24x)
4-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін	0,05 (14,8x)
2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін	0,5 (1,5x)
4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін	<0,03 (>24x)

N-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)феноксипіридин-3-амін	0,15 (4,9x)
2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін	0,45 (1,6x)

* Порівняльна сполука, описана у [WO2013/093885]

Таблиця 3: Антипроліферативний ефект сполук на клітини людини з лейкозом, позитивним за NOTCH. Клітини обробляли сполуками (діапазон концентрацій 0,03-100 мкМ) протягом 72 годин. Антипроліферативний ефект вимірювали з використанням аналізу PrestoBlue (подробиці див. у розділі Матеріали і методи). Значення IC₅₀ розраховували з використанням програмного забезпечення Graph Prism.

Приклад 31: Понижувальна регуляція генів-мішеней NOTCH на рівні білка

Щоб додатково підтвердити активність й ефективність сполук у відношенні NOTCH, лінії клітин позитивного за NOTCH лейкозу людини обробляли вибраними сполуками протягом 24 годин у концентрації 1 мкМ. Лізати загального білка аналізували за допомогою вестерн-блотингу Jess з використанням N1-ICD (розщепленого й активного внутрішньоклітинного домену NOTCH1), антитіл, специфічних до cMYC і GAPDH. Сполуки, показані в таблиці 4, демонструють більше сильну понижувальну регуляцію cMYC і N1-ICD (обидва гена-мішені прямої передачі сигналів NOTCH у лейкозних клітинах людини) у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфеноксипіридин-3-аміном [описаним у WO2013/093885].

Назва сполуки	Покращення (у відсотках) здатності знижувати регулювати гени-мішені NOTCH у ракових клітинах людини (експресія білка) у сполук у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфеноксипіридин-3-аміном	
	cMYC	N1-ICD
6-(4-трет-бутилфеноксипіридин-3-амін*	100	100
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін	170	173
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін	183	192
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін	183	197
2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)феноксипіридин-3-амін	130	132
2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)феноксипіридин-3-амін	133	136
4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)феноксипіридин-3-амін	130	132
N-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)феноксипіридин-3-амін	115	114
2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін	159	159
4-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін	108	110
4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)анілін	154	149
6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін	138	151

* Порівняльна сполука, описана у [WO2013/093885]

Таблиця 4: Клітини лейкозу людини RPMI8402 обробляли сполуками в концентрації 1 мкМ протягом 24 годин при 37 °C. Загальний білковий лізат аналізували за допомогою вестерн-блотингу Jess.

Приклад 32: Понижувальна регуляція транскриптів мРНК генів-мішеней NOTCH

Для подальшого визначення активності й ефективності сполук у відношенні NOTCH (у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфеноксипіридин-3-аміном), лінії клітин позитивного за NOTCH лейкозу людини обробляли сполуками

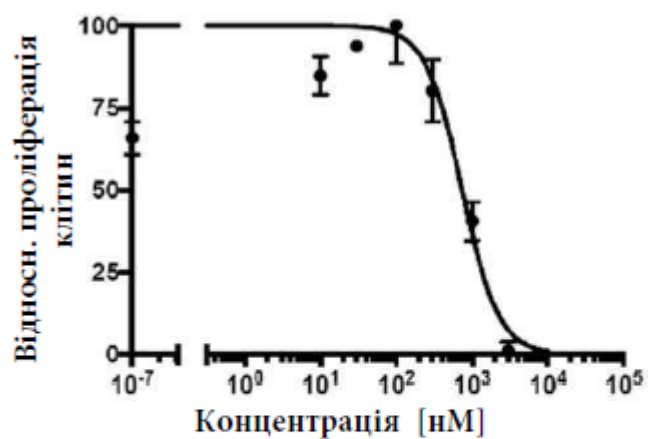
протягом 24 годин у концентрації 1 мкМ. Вплив на передачу сигналу NOTCH досліджували шляхом кількісного визначення рівнів транскриптів мРНК генів-мішеней NOTCH за допомогою кількісної ПЛР. Як показано в таблиці 5, у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном перераховані сполуки проявляють підвищену ефективність у понижувальній регуляції генів-мішеней NOTCH, таких як cMYC, DTX1 і HES1.

Назва сполуки	Покращення здатності знижуючи регулювати гени-мішені NOTCH у ракових клітинах людини (експресія мРНК) у відсотках у сполук у порівнянні з 6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-аміном		
	cMYC	DTX1	HES1
6-(4-трет-бутилфенокси)піридин-3-амін*	100	100	100
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін	176	130	165
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-4-метилпіридин-3-амін	186	134	175
6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін	184	134	175
2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін	129	114	124
4-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін	135	104	96
2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін	141	118	129
4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін	139	113	120
N-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін	131	107	105
2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін	155	121	144
4-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)анілін	169	124	158
6-((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін	122	111	116

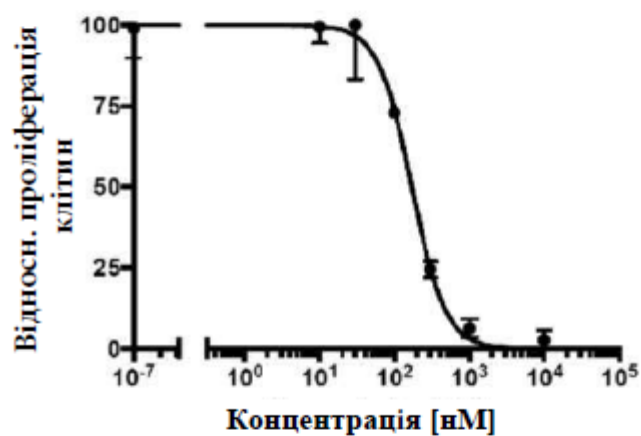
* Порівняльна сполука, описана у [WO2013/093885]

Таблиця 5: Клітини лейкозу людини RPMI8402 обробляли сполуками у концентрації 1 мМ протягом 24 годин при 37 °С. Тотальну РНК екстрагували, синтезували кДНК і кількісно оцінювали експресію РНК відповідних генів з використанням кількісної ПЛР (кПЛР).

6-(4-*трет*-бутил)фенокси)піридин-3-амін



4-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)анілін



6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-N-метилпіридин-3-амін

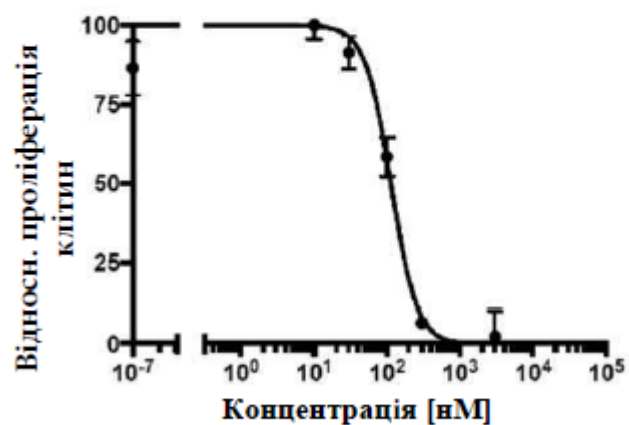
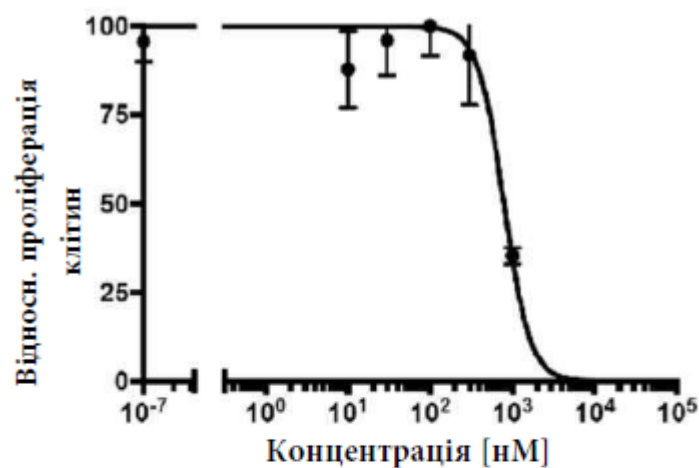
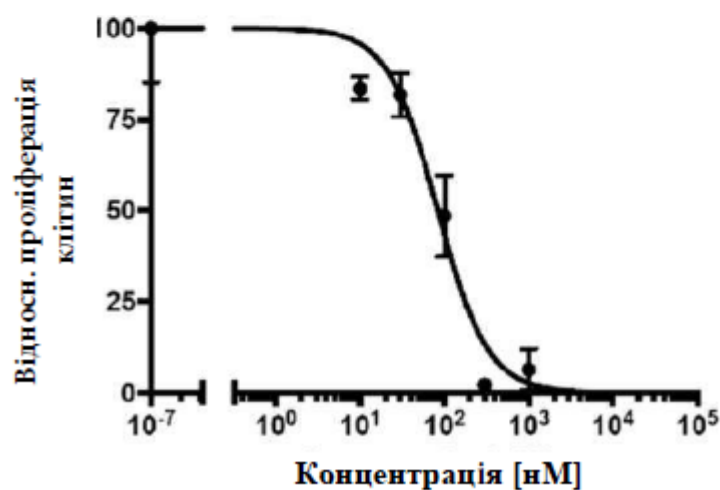


Fig. 1

6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-3-фтор-N-метиланілін

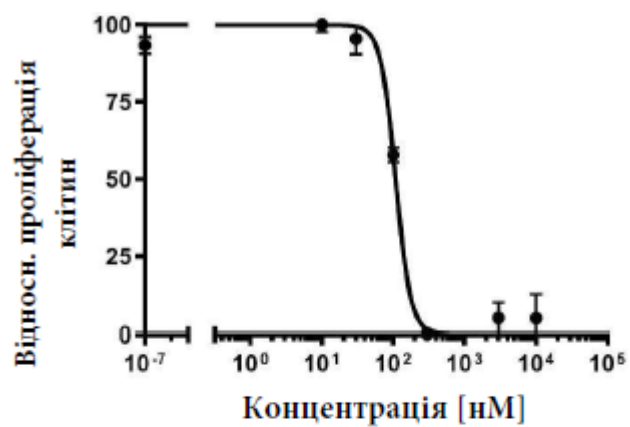


6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін

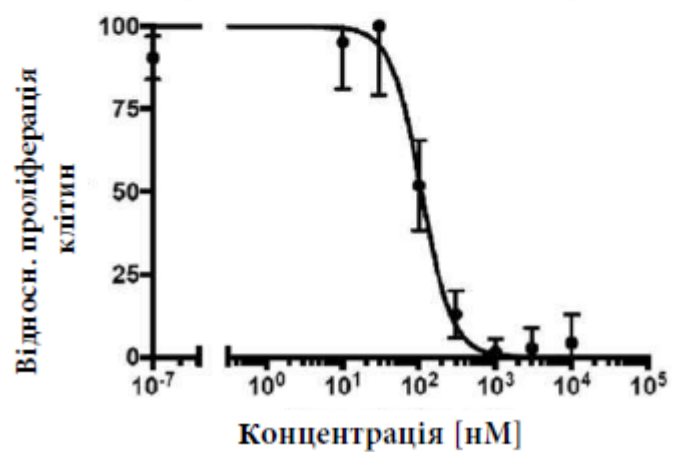


Фіг. 1 (продовження)

6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-4-метилпіридин-3-амін

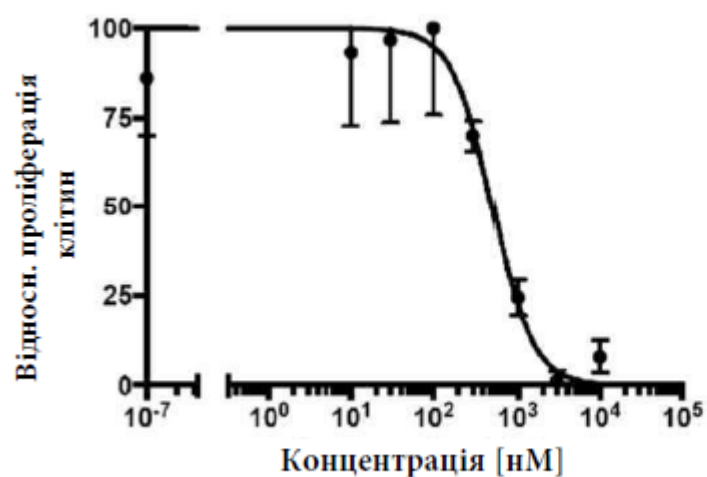


6-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)-2-метилпіридин-3-амін

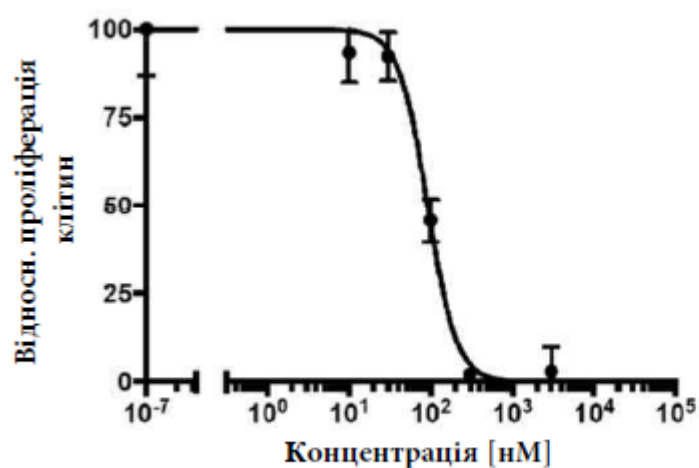


Фіг. 1 (продовження)

N-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін

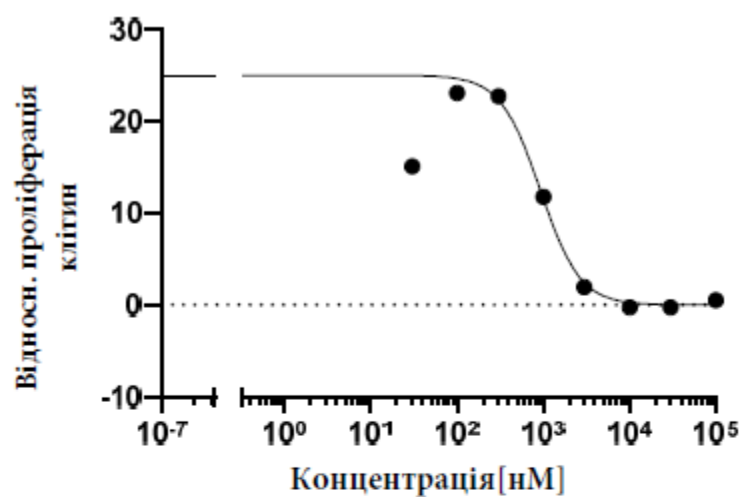


6-((2-(2-(4-амінофеноксі)етил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)піридин-3-амін

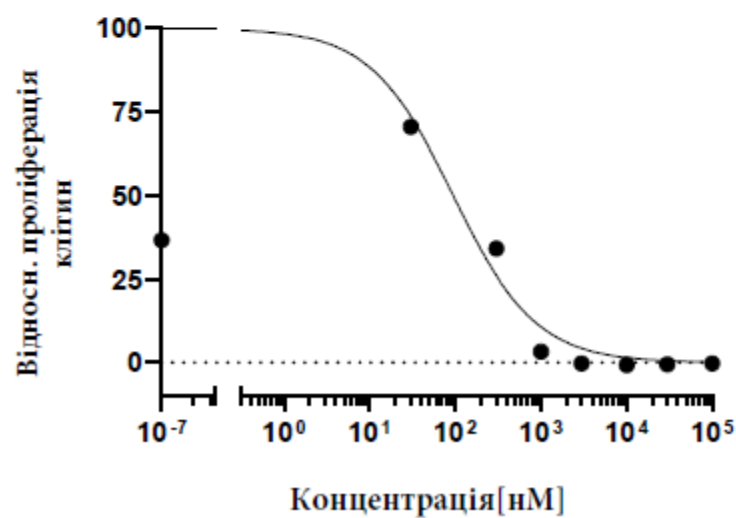


Фіг. 1 (продовження)

6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-2-метилпіридин-3-амін

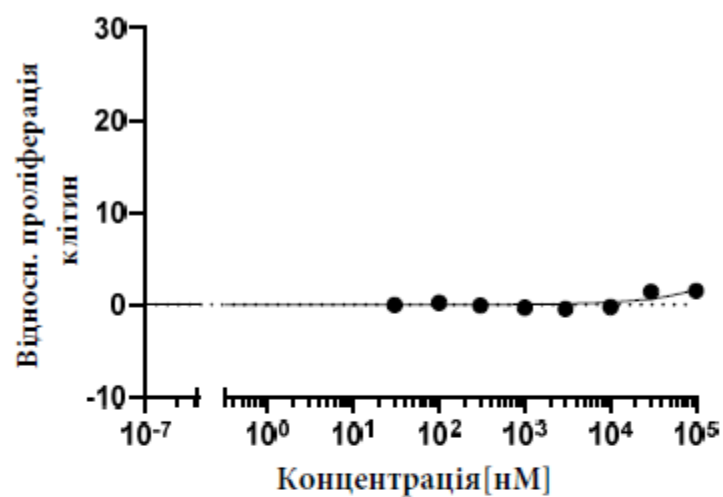


6-((4'-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)окси)-N-метилпіридин-3-амін

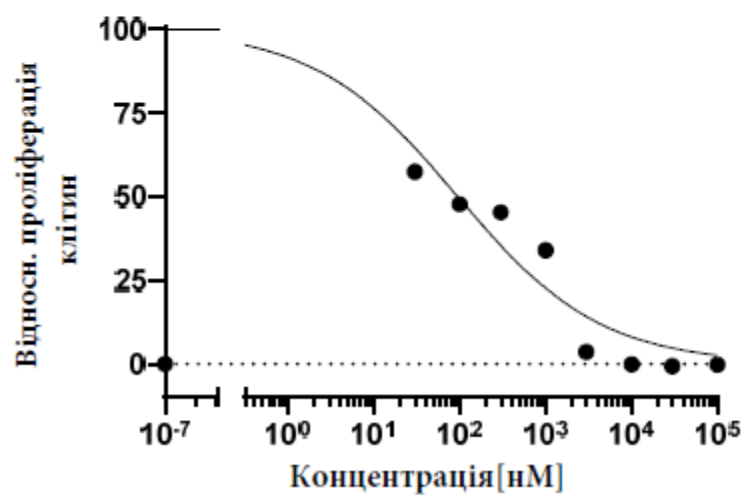


Фіг. 1 (продовження)

2-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін

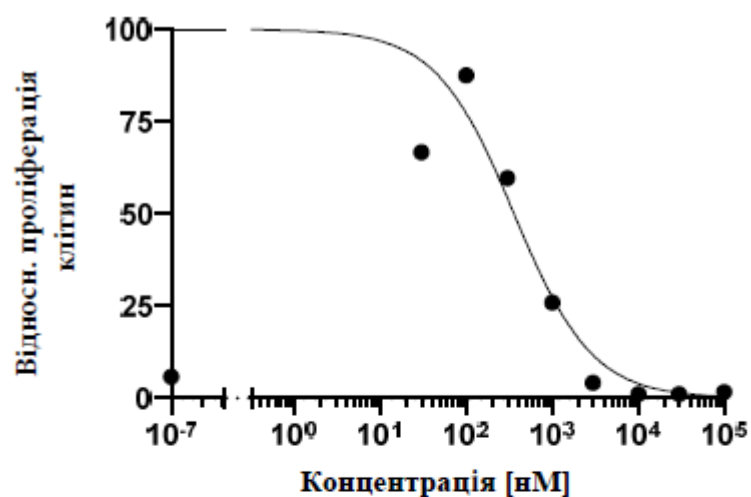


4-метил-6-(4-(тіазол-2-іл)фенокси)піридин-3-амін

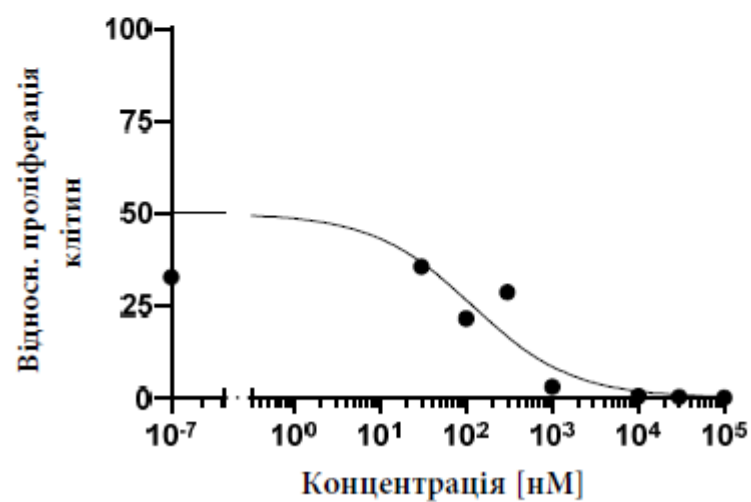


Фіг. 1 (продовження)

2-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін

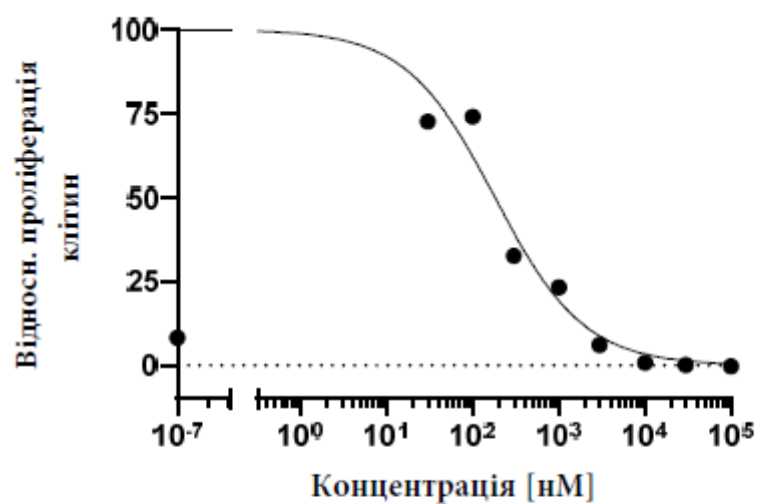


4-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін

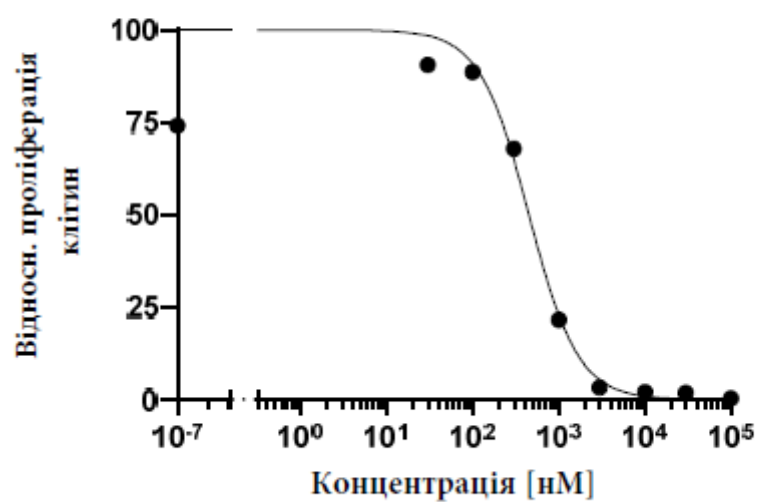


Фіг. 1 (продовження)

N-метил-6-(4-(тіазол-5-іл)фенокси)піридин-3-амін



2-метил-6-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)піридин-3-амін



Фіг. 1 (продовження)

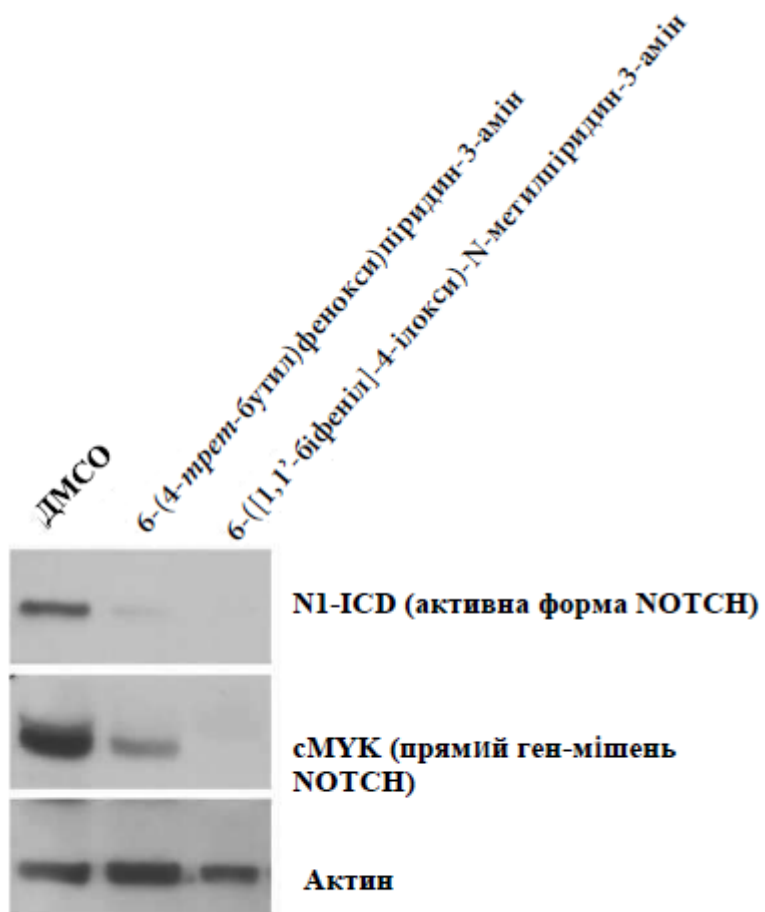


Fig. 2

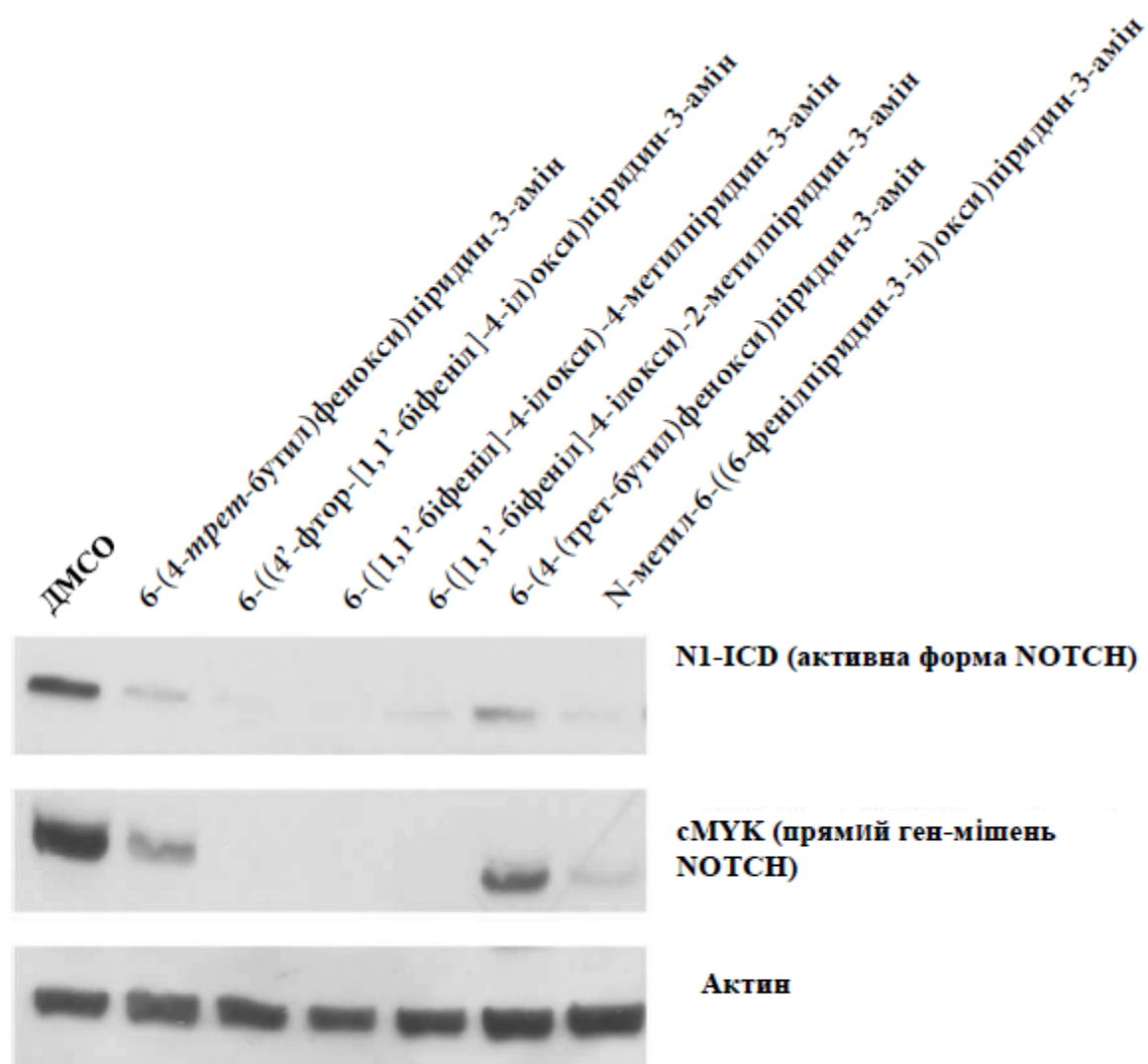


Fig. 3