



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122737** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C07D 213/00
C07D 401/00
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

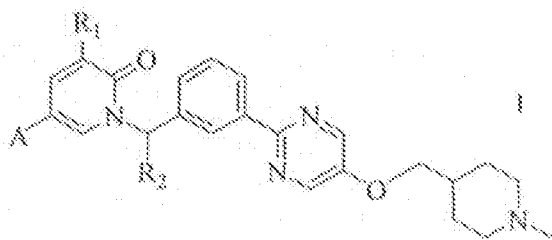
<p>(21) Номер заявки: а 2019 04417</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.10.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.12.2020</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201610954377.X</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.10.2016</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.07.2019, Бюл.№ 13</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.12.2020, Бюл.№ 24</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/CN2017/107964, 27.10.2017</p>	<p>(72) Винахідник(и): Сюй Сюньбін (CN), Лі Ган (CN), Дін Чарльз Цз. (CN), Ху Ліхун (CN), Ху Гопін (CN), Лі Дзянь (CN), Чень Шухуй (CN), Чі Чжіган (CN), Ван Кунь (CN)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ФУДЗЯНЬ КОСУНТЕР ФАРМАСУТИКАЛ КО., ЛТД., Fuyuan Industrial Zone, Dongyuan Town, Zherong County, Ningde, Fujian 355300, China (CN)</p> <p>(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 1930126 A, 14.03.2007 WO 0202519 A2, 10.01.2002 Peters S., Adjei Alex A. MET: a promising anticancer therapeutic target / S. Peters, Alex A. Adjei // NATURE REVIEWS CLINICAL ONCOLOGY, NY, US. – June 2012. - vol. 9, no. 6. - P.314-326 WO 2010/072296 A1, 01.07.2010</p>
--	---

(54) ПІРИДОНОВА СПОЛУКА ЯК ІНГІБІТОР С-МЕТ

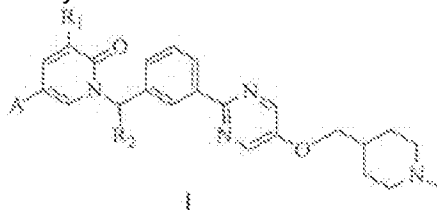
(57) Реферат:

У цьому винаході розкрито вид піридонових сполук як інгібіторів С-Met, зокрема розкритою є сполука Формули (I):

UA 122737 C2



або її фармацевтично прийнятна сіль. Винахід також стосується фармацевтичних композицій та їх застосування або сполуки Формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування пухлин.



Галузь винаходу

Винахід стосується класу піридонових сполук, як інгібітора c-Met, зокрема розкритою є сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль.

Попередній рівень техніки

5 c-Met, кодований протоонкогеном Met, є рецепторною тирозинкіназою з високим зв'язуванням, що належить до підгрупи RON. Він є єдиним відомим рецептором фактора розсіювання або фактор росту гепатоцитів (HGF). Протеїн c-Met є дисульфід-пов'язаним гетеродимером, який складається з 50 кД α-субодиниці та 145 кД β-субодиниці, яка може бути розділена на позаклітинний домен та внутрішньоклітинний домен. Позаклітинний домен містить
10 три структурні домени з різною функціональністю: N-термінальний зв'язуючий домен (діллянка SEMA), який охоплює весь α-ланцюг та частково β-ланцюг, домен збагачення цистину з чотирма консервативними дисульфідними зв'язками та імуноглобуліно-подібний домен. Внутрішньоклітинний домен також складається з трьох регуляторних доменів: навколосмембранного домену із сайтом фосфорилування Tyr1003, тирозинкіназного каталітичного домену з сайтами Tyr1234 та фосфорилування Tyr1235, та C-термінального багатфункціонального домену зв'язування з тирозином, який зв'язує Tyr1349 та Tyr1356.

HGF індукує фосфорилування c-Met зв'язуванням з його позаклітинним доменом та набирає різні інтерстиціальні фактори, такі як GAB1 (протеїн, який зв'язує рецептор фактора росту-1) та GAB2 (протеїн, який зв'язує рецептор фактора росту-2) в термінальному
20 мультифункціональному домені, який додатково притягує молекули, такі як SHP2, PI3K та інші, щоб зв'язуватися в даному місці, отже, активуючи RAS/MAPK, PI3K/KT, JAK/STAT шляхи тощо, тим самим регулюючи ріст, міграцію, проліферацію та виживання клітин. Аномальна дія шляху c-Met призвела б до виникнення пухлини та метастазів, оскільки аномальна висока експресія c-Met була виявлена в різних людських злоякісних пухлинах, таких як рак сечового міхура, рак шлунка, рак легенів та рак молочної залози. Крім того, c-Met також пов'язується з резистентністю до протипухлинних лікарських засобів, інгібіторів множинних кіназ.

Взаємодія між c-Met та різними мембранними рецепторами (перехресна взаємодія) є складною мережевою системою. Перехресна взаємодія між c-Met та рецептором адгезії CD44 підсилює відповідь сигнального пептиду; перехресна взаємодія між c-Met та рецептором мозкового протеїну активує рівень c-Met незалежного ліганду HGF, та потім посилює ефект інвазії; перехресна взаємодія між c-Met та проапоптотичним рецептором FAS прискорює апоптоз; перехресна взаємодія між c-Met та різними рецепторними тирозинкіназами, такими як EGFR, VEGFR, регулюють активацію між собою, таким чином впливають на процес ангиогенезу. Перехресна взаємодія між c-Met та цими мембранними рецепторами сприяє утворенню
35 пухлини, метастазуванню та індукції резистентності до лікарського засобу.

Фактор транскрипції HIF-1α є основним регулятором пухлинних клітин, які пристосовуються до гіпоксичного екологічного стресу. Інгібітори VEGFR викликають гіпоксію пухлини на ранній стадії лікування. В умовах гіпоксичного середовища, HIF-1α підвищує рівень c-Met, збільшення концентрації c-Met, таким чином, сприяє метастазуванню пухлинних клітин, генерує регіональне розширення або метастазування пухлин, призводить до виходу пухлин з кисень-дефіцитного середовища, та потім будує систему клонування, яка є більш інвазивною та з більш сильною здатністю до росту. Резистентність до лікарських засобів пухлин до інгібіторів EGFR може бути пов'язана з підвищеною регуляцією рівнів HGF ліганду. Підсилення c-Met було виявлено у 4 % - 20 % пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів, резистентним до гефітинібу та ерлотинібу,
45 HGF розвиває резистентність до інгібіторів кінази EGFR за рахунок використання GAB1 для регулювання шляху PI3K/AKT та ERK. У мутованих клітинних лініях меланоми BRAF, дослідники виявили, що збільшення HGF буде протистояти дії інгібітора BRAF рамурафенібу. Таким чином, перехресна взаємодія між c-Met та мембранними рецепторами індукує резистентність до кіназної цільової терапії.

В даний час на ринку існує велика кількість протипухлинних лікарських засобів, таких як лікарські засоби на основі алкілюючих агентів, антиметаболітні лікарські засоби, протипухлинні антибіотики та імуномодулятори тощо, але більшість з них є неприйнятними через їх високу токсичність. З поглибленим вивченням молекулярної біології пухлини все більш чітко розкривається молекулярний механізм утворення та розвитку пухлини, та молекулярна цільова терапія для різних злоякісних пухлин привернула велику увагу-Молекулярно націлені препарати є високоселективними та ефективними в широкому спектрі, вони є більш безпечними в порівнянні з цитотоксичними хімотерапевтичними лікарськими засобами, таким чином, вказуючи новий напрям розвитку в галузі лікування раку.

На даний час існують два види протипухлинних препаратів, орієнтованих на шлях c-Met:
60 один є моноклональним антитілом проти HGF або c-Met; інший є низькомолекулярним

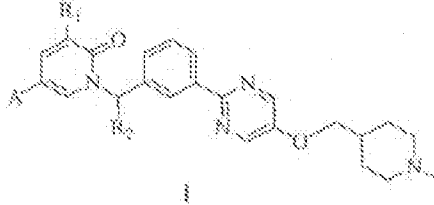
інгібітором проти с-Met. Низькомолекулярні інгібітори, які вже пройшли клінічні дослідження або досліджуються, включають PF-2341066, EMD-1214063, XL-184 та ARQ-197, тощо.

Серед них, тепотиніб (EMD1214063) (WO2009006959, дата публікації 2009.01.15) має найкращу антинеопластичну активність, він має велику інгібуючу дію на безліч надекспресуючих пухлинних клітин (ферментна активність с-Met $IC_{50}=3,67$ нМ, МНСС97Н клітини $IC_{50}=6,2$ нМ), який увійшов в стадію клінічного дослідження фази II.

Однак, хоча тепотиніб (EMD1214063) має високу селективність, він має недолік - низьку метаболічну стабільність та високу швидкість виведення *in vivo*. Тому метаболічно стабільні інгібітори с-Met терміново є необхідними для компенсації дефіциту.

Суть винаходу

Винахід стосується сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі,



R_1 є вибраним з H або F;

R_2 є вибраним з H або CH_3 ;

при цьому R_2 не є H, конфігурація атому карбону, зв'язаного з R_2 , є R або S;

A є вибраним з групи, яка складається з фенілу, піридилу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу та тіазолілу, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_3 ;

R_3 є вибраним з CN, галогену, $C(=O)NH_2$, або є вибраним з групи, яка складається з C_{1-6} алкілу, C_{1-6} гетероалкілу, та C_{3-6} циклоалкілу, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_0 ;

R_0 є вибраним з F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , $C(=O)NH_2$, або є вибраним з групи, яка складається з C_{1-3} алкілу та C_{1-3} гетероалкілу, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R' ;

R' є вибраним з F, Cl, Br, I, CN, OH, NH_2 , CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 або CH_2F .

"Гетеро" в C_{1-3} гетероалкілі або C_{1-6} гетероалкілі є вибраним з групи, яка складається з -O-, - $C(=O)NR''$ -, - $C(=O)NH$ -, - NR'' -, та -NH-;

в будь-якому із зазначених вище випадків, кількість гетероатомів або гетероатомних груп є незалежно вибраною з 1, 2 або 3.

В деяких варіантах здійснення винаходу, R_0 є вибраним з F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , $C(=O)NH_2$, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2CH_2 , $(NH_2)_2CH$, CH_3O , CH_3CH_2O , CH_3OCH_2 , CH_3NH або $(CH_3)_2N$.

В деяких варіантах здійснення винаходу R_1 є H.

В деяких варіантах здійснення винаходу R_1 є F.

В деяких варіантах здійснення винаходу R_2 є H.

В деяких варіантах здійснення винаходу R_2 є CH_3 .

В деяких варіантах здійснення винаходу конфігурація атому карбону, зв'язаного з R_2 , є R.

В деяких варіантах здійснення винаходу, конфігурація атому карбону, зв'язаного з R_2 , є S.

В деяких варіантах здійснення винаходу R_3 вибрано з CN, галогену, $C(=O)NH_2$, або є вибраним з групи, яка складається з C_{1-3} алкілу та C_{1-3} гетероалкілу, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 R_0 .

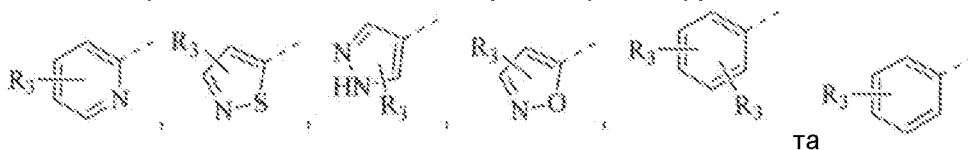
В деяких варіантах здійснення винаходу R_3 вибрано з CN, F, Cl, Br, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3O або $C(=O)NH_2$.

В деяких варіантах здійснення винаходу, A вибрано з групи, яка складається з

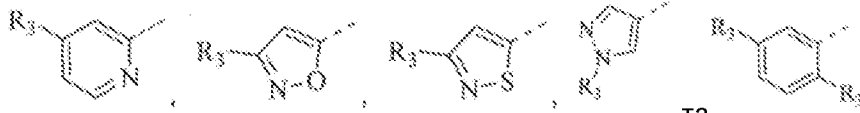


1, 2 або 3 R_3 .

В деяких варіантах здійснення винаходу, A вибрано з групи, яка складається з

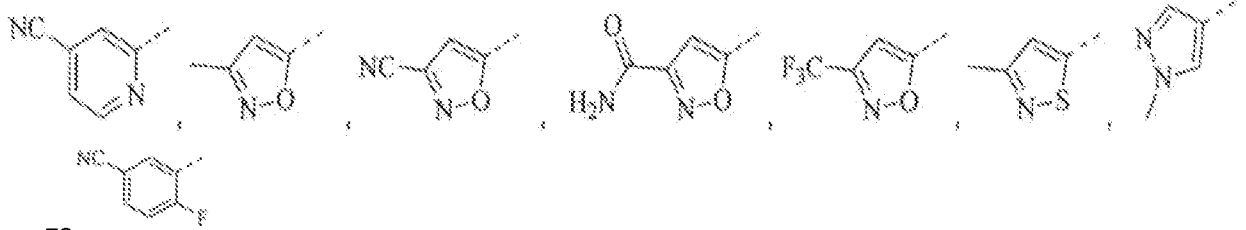


В деяких варіантах здійснення винаходу, A вибрано з групи, яка складається з



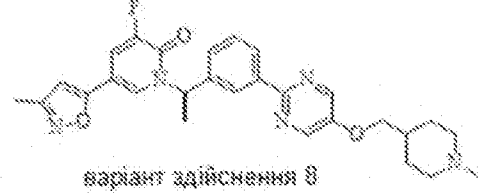
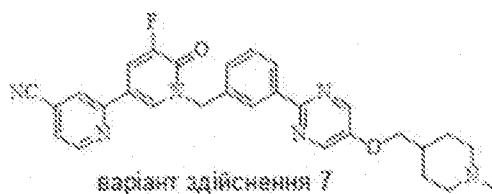
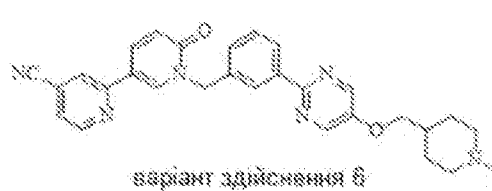
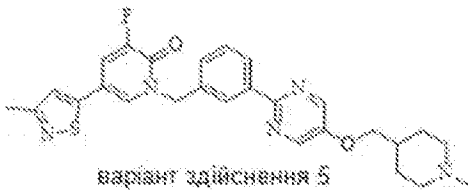
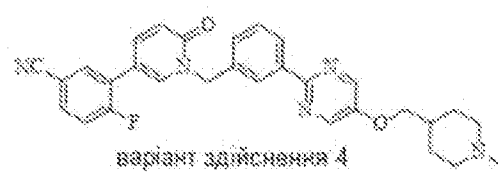
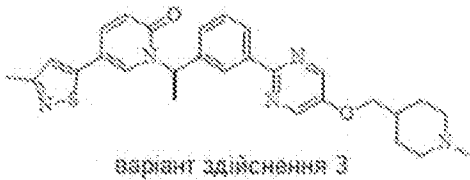
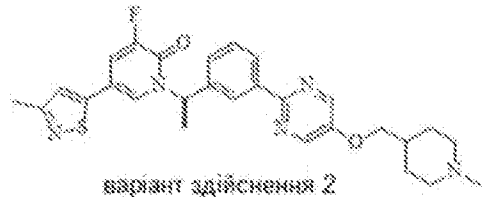
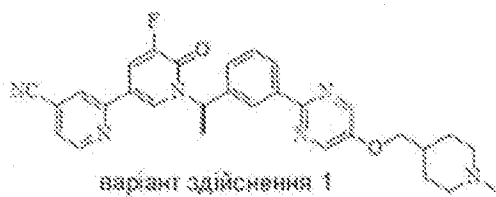
та

В деяких варіантах здійснення винаходу, А вибрано з групи, яка складається з

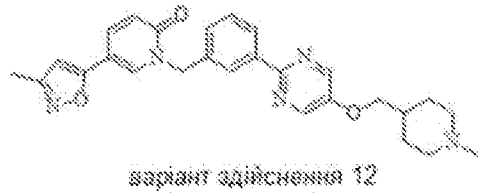
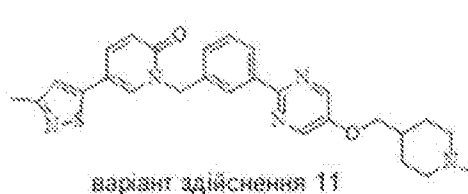
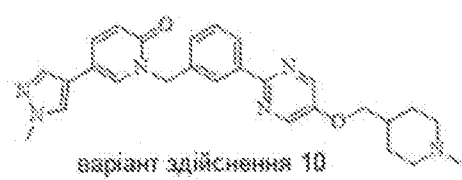
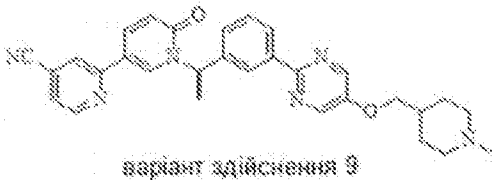


та

5 В деяких варіантах здійснення винаходу, сполука, зазначена вище, є вибраною з групи, яка складається з



10



15 Винахід також передбачає фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки, описаної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятний носій.

Винахід передбачає застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції, описаної вище у виробництві лікарського засобу для лікування пухлини.

Технічний ефект

5 Винахід спрямовано на точну структурну модифікацію метаболічного сайту, так що метаболічна стабільність цільової сполуки значно покращується. Крім того, була сконструйована та синтезована зовсім нова структура ядра піридону, що дозволило значно підвищити зв'язуючу силу між цільовими сполуками та ферментом C-Met, таким чином отримуючи більш чудову активність для інгібування росту пухлини. У той же час, результати фармакодинаміки *in vivo* показали, що швидкість росту пухлини у мишей, яким вводили сполуку за винаходом була значно нижчою, ніж коли вводили тепотиніб (EMD1214063) в тій самій дозі, додатково демонструючи, що сполука за винаходом має кращу активність щодо інгібування пухлини. Сполука за винаходом має більш тривалий час напіввиведення, тривалий час дії на мішень, більш стабільну метаболічну стабільність та більш чудову інгібуючу активність.

15 Визначення та опис.

Якщо не вказано інше, наступні терміни та фрази, які використовуються в даному документі, мають наступні значення. Конкретний термін або фраза не повинні вважатися невизначеними або нечіткими за відсутності конкретного визначення, а слід розуміти у загальноприйнятному сенсі. Коли торговельна назва відображається в даному документі, вона є призначеною для позначення відповідного товару або його активного інгредієнта.

20 Термін "фармацевтично прийнятний" використовується в даному документі в термінах тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які є прийнятними для використання в контакт з тканинами людини та тварини в межах надійної медичної оцінки, без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, у відповідності з розумним співвідношенням користь/ризик.

25 Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки за винаходом, яку одержують взаємодією сполуки, яка має конкретний замісник за винаходом, з відносно нетоксичною кислотою або основою. Коли сполука за винаходом містить відносно кислотну функціональну групу, основні адитивні солі може бути отримано взаємодією нейтральної форми сполуки з достатньою кількістю основи в чистому розчині або відповідному інертному розчиннику. Фармацевтично прийнятна основна адитивна сіль включає сіль натрію, калію, кальцію, амонію, органічного аміну або магнію або аналогічні солі. Коли сполука за винаходом містить відносно основну функціональну групу, кислотно-адитивну сіль може бути отримано взаємодією нейтральної форми сполуки в контакт з достатньою кількістю кислоти в чистому розчині або відповідному інертному розчиннику. Приклади фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі включають сіль неорганічної кислоти, де неорганічна кислота включає, наприклад, гідрохлоридну кислоту, гідробромідну кислоту, нітратну кислоту, вуглекислоту, бікарбонат, фосфорну кислоту, моногідрогенфосфат, дигідрогенфосфат, сульфатну кислоту, гідрогенсульфат, гідройодидну кислоту, фосфористу кислоту тощо; та сіль органічної кислоти, де органічна кислота включає, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, ізомасляну кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бензойну кислоту, бурштинову кислоту, суберинову кислоту, фумарову кислоту, молочну кислоту, мигдалеву кислоту, фталеву кислоту бензолсульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту та метансульфоновую кислоту тощо; сіль амінокислоти (наприклад, аргініну тощо), та сіль органічної кислоти, такої як глюкуронова кислота тощо (дивіться Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Деякі конкретні сполуки за винаходом містять як основні, так і кислотні функціональні групи та можуть бути перетворені в будь-яку основну або кислотну адитивну сіль.

30 Переважно, за рахунок взаємодії солі з основою або кислотою загальноприйнятим способом, з наступним відокремленням від вихідної сполуки, нейтральна форма сполуки таким чином регенерується. Різниця між вихідною формою сполуки та її різними сольовими формами полягає в конкретних фізичних властивостях, таких як різна розчинність у полярному розчиннику.

35 "Фармацевтично прийнятна сіль", яка використовується в даному документі, належить до похідної сполуки за винаходом, причому, вихідна сполука є модифікованою утворенням солі з кислотою або основою. Приклади фармацевтично прийнятної солі включають, але не обмежуються ними, сіль неорганічної кислоти або органічної кислоти основного фрагмента, такого як амін, сіль лужного металу, або органічну сіль кислотного фрагмента, такого як карбонова кислота, тощо. Фармацевтично прийнятна сіль включає звичайну нетоксичну сіль або четвертинну амонієву сіль вихідної сполуки, таку як сіль, яка утворена нетоксичною

неорганічною кислотою або органічною кислотою. Звичайна нетоксична сіль включає, але не обмежується цим, сіль, отриману з неорганічної кислоти та органічної кислоти, причому неорганічна кислота або органічна кислота є вибраними з групи, яка складається з 2-ацетоксибензойної кислоти, 2-гідроксіетансульфонової кислоти, оцтової кислоти, аскорбінової
 5 кислоти, бензолсульфонової кислоти, бензойної кислоти, бікарбонату, вуглекислоти, лимонної кислоти, едетинової кислоти, етандисульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, фумарової кислоти, глюкогептози, глюконової кислоти, гідрохлоридної кислоти, гидроксинафталину, ізотіонової кислоти, молочної кислоти, лактози, додецилсульфонової кислоти, малеїнової
 10 кислоти, яблучної кислоти, мигдалевої кислоти, метансульфонової кислоти, нітратної кислоти, щавлевої кислоти, памоевої кислоти, пантотенової кислоти, фенілоцтової кислоти, фосфорної кислоти, полігалактанової кислоти, пропіонової кислоти, саліцилової кислоти, стеаринової кислоти, субоцтової кислоти, бурштинової кислоти, сульфамінової кислоти, сульфанілової кислоти, сірчаної кислоти, таніну, винної кислоти та п-толуолсульфонової кислоти.

Фармацевтично прийнятна сіль за винаходом може бути отримана з вихідної сполуки, яка містить кислотний або основний фрагмент за загальноприйнятими хімічними способами. Як правило, таку сіль може бути отримано взаємодією вільної кислотної або основної форми сполука зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику або їх суміші. Як правило, переважними є неводні носії, такі як етер, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил.

На додаток до сольової форми, сполука, яка передбачається винаходом, також існує у формі проліків. Проліки сполуки, описаної в даному документі, є сполукою, яка легко піддається хімічній зміні в фізіологічних умовах, при цьому перетворюючись в сполуку за цим винаходом. Крім того, проліки можуть бути перетворені в сполуку за винаходом за хімічним або біохімічним способом в середовищі *in vivo*.

Певні сполуки за винаходом можуть існувати в несольватованій формі або сольватованій формі, включаючи гідратовану форму. Як правило, сольватована форма є еквівалентною несольватованій формі, та обидві охоплюються межами обсягу винаходу.

Певні сполуки за винаходом можуть мати асиметричний атом карбону (оптичний центр) або подвійний зв'язок. Рацемат, діастереомер, геометричний ізомер та окремий ізомер всі
 30 охоплюються межами обсягу винаходу.

Якщо не вказано інше, клиноподібний суцільний зв'язок та пунктирний зв'язок

використовують для визначення абсолютної конфігурації стереогенного центру,

та використовують для визначення відносної конфігурації стереогенного центру. Коли сполука, описана в даному документі, містить олефіновий подвійний зв'язок або інші
 35 геометричні асиметричні центри, включеними є E та Z геометричні ізомери, якщо не вказано інше. Аналогічним чином, всі таутомерні форми охоплюються межами обсягу винаходу.

Сполуку за винаходом може бути представлено в конкретній геометричній або стереоізомерній формі. Винахід стосується всіх таких сполук, включаючи цис та транс ізомер, (-)- та (+)-енантіомер, (R)- та (S)-енантіомер, діастереоізомер, (D)-ізомер, (L)-ізомер, та рацемічну суміш та інші суміші, наприклад, енантіомерну або діастереоізомерну збагачену суміш, всі з яких охоплено межами обсягу винаходу. Замісник, такий як алкіл, може мати додатковий асиметричний атом карбону. Всі дані ізомери та їх суміші охоплені межами обсягу винаходу.

Оптично активний (R)- та (S)-ізомер, або D та L ізомер може бути отриманий з використанням хірального синтезу або хіральних реагентів або інших загальноприйнятих методів. Якщо необхідно отримати один вид енантіомера певної сполуки за винаходом, чистий бажаний енантіомер може бути отриманий асиметричним синтезом або дією похідної хірального допоміжного засобу з подальшим відокремленням отриманої в результаті діастереомерної суміші та відщепленням допоміжної групи. Альтернативно, коли молекула містить основну функціональну групу (таку як аміно) або кислотну функціональну групу (таку як карбоксил), сполука взаємодіє з відповідною оптично активною кислотою або основою з утворенням солі діастереомерного ізомеру, яка потім піддається діастереомерному розділенню з використанням загальноприйнятого способу в даній галузі техніки з отриманням чистого енантіомера. Крім того, енантіомер та діастереоізомер, як правило, виділяють з використанням хроматографії, яка використовує хіральну стаціонарну фазу та необов'язково комбінується з хімічним похідним способом (наприклад, карбамат отримується з аміна).

Сполука за винаходом може містити неприродну частку атомного ізоотопу на одному або більше ніж одному атомі(ах), які утворюють сполуку. Наприклад, сполука може бути

радіоміченою радіоактивним ізотопом, таким як тритій (^3H), йод-125 (^{125}I) або С-14 (^{14}C). Всі ізотопні варіації сполуки за винаходом, радіоактивні або ні, охоплюються межами обсягу винаходу.

5 Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується будь-якого агента або середовища носія, який є здатним доставляти ефективну кількість активної речовини за винаходом, не
 10 заважає біологічній активності активної речовини та не має токсичного побічного ефекту на господаря або пацієнта. Типовий носій включає воду, рослинну та мінеральну олію, основу для крему, основу для лосьйонів, основу для мазей та подібне. Основа включає суспендуєчий агент, загущувач, підсилювач проникнення тощо. Їх композиції є добре відомими
 15 кваліфікованим фахівцям в галузі косметики або місцевого фармацевтичного застосування. Додаткова інформація про носій може бути знайдена в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed, Lippincott, Williams & Wilkins (2005), розкриття якої є включеним в даний документ у вигляді посилання.

15 Для лікарського засобу або фармакологічно активного агента термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" стосується нетоксичної, але достатньої для досягнення бажаного ефекту кількості лікарського засобу або агента. Для пероральної лікарської форми за винаходом, "ефективна кількість" активної речовини в композиції стосується кількості, необхідної для досягнення бажаного ефекту при поєднанні з іншою активною речовиною в композиції. Ефективна кількість варіюється від людини до людини та визначається в залежності
 20 від віку та загального стану реципієнта, а також конкретної активної речовини. Відповідна ефективна кількість в окремому випадку може бути визначена кваліфікованим фахівцем в даній галузі на підставі звичайного експерименту.


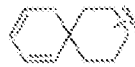
Термін "активний інгредієнт", "терапевтичний агент", "активна речовина" або "активний агент" стосується хімічної речовини, яка може ефективно лікувати цільовий розлад,
 25 захворювання або стан.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що наступна подія або умова може відбуватися, але не є необхідним, при цьому термін включає випадок, в якому відбувається подія або стан, та випадок, в якому подія або стан не відбувається.

Термін "замещений" означає, що один або більше ніж один атом(и) водню на конкретному
 30 атомі є замещений замісником, включаючи дейтерій та варіанти водню, якщо валентність конкретного атома є нормальною та замещена сполука є стабільною. Коли замісник є кетогрупою (тобто =O), це означає, що два атоми водню є замещеними. Положення на ароматичному кільці не можуть бути замещені кетогрупою. Термін "необов'язково замещений" означає, що атом може бути замещений замісником, або ні, якщо не вказано інше, вид та номер
 35 замісника можуть бути довільними до тих пір, поки вони є хімічно досяжними.

Коли будь-яка змінна (така як R) зустрічається в будові або структурі сполуки більше одного
 40 разу, визначення змінної в кожному випадку є незалежним. Таким чином, наприклад, якщо група замещена 0-2 R, група може бути необов'язково замещена до двох R, де визначення R в кожному випадку є незалежним. Крім того, комбінація замісника та/або його варіанта дозволена тільки тоді, коли комбінація призводить до отримання стабільної сполуки.

Коли зв'язок замісника може бути поперечно зшитим з двома атомами на кільці, такий замісник може бути приєднаний до будь-якого атома кільця. Коли перелічений замісник не
 45 вказує, до якого атома він є приєднаним до сполуки, включеної в загальну хімічну формулу, але конкретно не зазначеної, такий замісник може бути зв'язаний з будь-яким з її атомів. Комбінація замісників та/або їх варіантів є дозволеною тільки тоді, коли така комбінація може призвести до

стабільної сполуки. Наприклад, структурна одиниця  або  означає, що її може бути замещено в будь-якому положенні на циклогексилі або циклогексадієні.

Якщо не вказано інше, термін "гетеро" означає гетероатом або групу гетероатомів (наприклад, групу атомів, яка містить гетероатом), включаючи атом, за винятком карбону (C) та водню (H), та атомну групу, яка містить зазначений вище гетероатом, наприклад, включаючи
 50 оксиген (O), нітроген (N), сульфур (S), силіцій (Si), германій (Ge), алюміній (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, та групу, яка складається з -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- та -S(=O)N(H)-, кожен з яких є необов'язково замещений.

Якщо не вказано інше, термін "гетерогідрокарбіл" або його гіпоніми (такі як гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл та гетероарил тощо), сам по собі або як частина іншого замісника,
 55 стосується стабільної лінійної, розгалуженої або циклічної вуглеводневої групи або будь-якої її комбінації, яка має зазначену кількість атомів карбону та щонайменше один гетероатом. В деяких варіантах здійснення, термін "гетероалкіл" сам по собі або в поєднанні з іншим терміном

стосується стабільного лінійного ланцюга, розгалуженого вуглеводневого радикалу або їх комбінації, яка має зазначену кількість атомів карбону та щонайменше один гетероатом. В конкретному варіанті здійснення, гетероатом є вибраним з В, О, N та S, причому атоми нітрогену та сульфуру є обов'язково окисненими, та атом нітрогену є обов'язково кватернізованим. Гетероатом або гетероатомна група може бути розташована в будь-якому внутрішньому положенні гетерогідрокарбілу, включаючи положення, де гідрокарбіл приєднується до іншої частини молекули. Але терміни "алкокси", "алкіламіно" та "алкілтіо" (або тіоалкіл) використовуються в загальноприйнятому значенні та стосуються алкільної групи, зв'язаної з останньою частиною молекули через атом кисню, через аміно або через атом сульфуру відповідно. Приклади включають, але не обмежуються цим, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ та $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. до двох послідовних гетероатомів, таких як $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ можуть бути присутніми.

Якщо не вказано інше, термін "алкіл" стосується лінійного ланцюга або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, яка може бути монозамещеною (наприклад, $-\text{CH}_2\text{F}$) або полізамещеною (наприклад, $-\text{CF}_3$), може бути одновалентною (наприклад, метил), двовалентною (наприклад, метилен) або полівалентною (наприклад, метеніл). Приклади алкілу включають метил (Me), етил (Et), пропіл (такий як н-пропіл та ізопропіл), бутил (такий як н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такий як н-пентил, ізопентил, неопентил) та подібні.

Якщо не вказано інше, циклоалкіл включає будь-який стабільний циклічний або поліциклічний гідрокарбіл, та будь-який атом карбону є насиченим, може бути однозамещений або полізамещений, та може бути одновалентним, двовалентним або полівалентним. Приклади циклоалкілу включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, норборнаніл, [2.2.2]біциклооктан, [4.4.0]біциклодеканіл тощо.

Якщо не вказано інше, термін "атом галогену" або "галоген" сам по собі або як частина іншого замісника стосується атома флуору, хлору, бромю або йоду. Крім того, термін "галогеналкіл", як мається на увазі, включає моногалогеналкіл та полігалогеналкіл. Наприклад, термін "галоген(C_1-C_4)алкіл", як мається на увазі, включає, але не обмежується цим, трифлуорметил, 2,2,2-трифлуоретил, 4-хлорбутил, 3-бромпропіл тощо. Приклади галогеналкілу включають, але не обмежується цим, трифлуорметил, трихлорметил, пентафлуоретил та пентахлоретил.

Сполука за винаходом може бути отримана за різними способами синтезу, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі, включаючи наступний перелік варіантів здійснення, причому варіант здійснення утворений наступним зазначеним варіантом здійснення в поєднанні з іншими способами хімічного синтезу та еквівалентною заміною добре відомою кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Переважний варіант здійснення включає, але не обмежується цим, варіант здійснення винаходу.

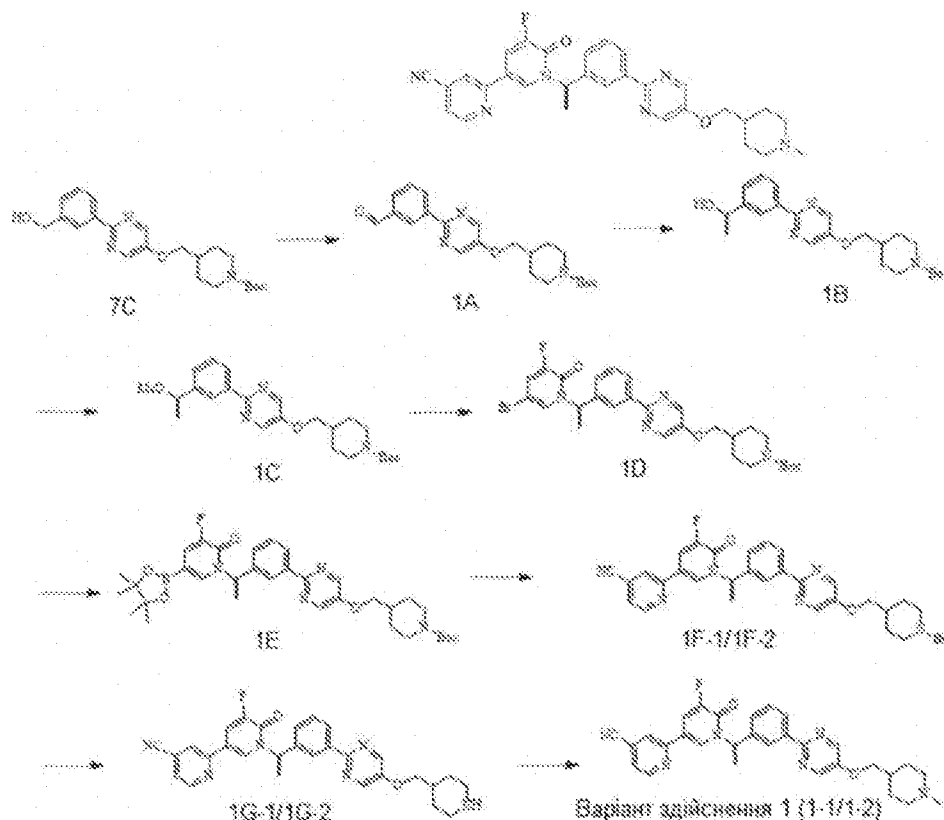
Всі розчинники, які застосовано у винаході, є комерційно доступними. У винаході застосовано наступні скорочення: "вод." - це вода; "HATU" - це O-(7-азобензо триазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафлуорфосфат; "EDC" - це N-(3-димет іламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідю гідрохлорид; "m-CPBA" - це 3-хлорпероксибензойна кислота; "екв." - еквівалент або еквівалентність; "CDI" - карбоніл діімідазол; "ДХМ" - дихлорметан; "PE" - петролейний етер; "DIAD" - діізопропіл азодикарбоксилат; "DMF" - N,N-диметилформамід; "DMCO" - диметилсульфоксид; "EtOAc" - етилацетат; "EtOH" - етанол; "MeOH" - метанол; "CBz" - бензилоксикарбоніл, який є амінозахисною групою; "BOC" - трет-бутилкарбоніл, який є амінозахисною групою; "HOAc" - оцтова кислота; "NaCNBH₃" - натрію ціаноборгідрид; "к.т." - кімнатна температура; "O/N" - протягом ночі; "ТГФ" - тетрагідрофуран; "Boc₂O" - ди-трет-бутилдикарбонат; "ТФО" - трифлуороцтова кислота; "ДІПЕА" - діізопропілетиламін; "SOCl₂" - тіоніл хлорид; "CS₂" - дисульфід карбону; "TsOH" - п-толуолсульфонова кислота; "NFSI" - N-флуор-N-(бензолсульфоніл) бензолсульфонамід; "NCS" - N-хлорсукцинімід; "n-Bu₄NF" - тетрабутиламонію флуорид; "iPrOH" - 2-пропанол; "т.пл." - температура плавлення; "LDA" - літію діізопропіламід.

Сполуки називають вручну або з використанням програмного забезпечення ChemDraw®, комерційно доступні сполуки використовують свої назви за торгівельними каталогами.

Детальний опис переважного варіанта здійснення

Наступні варіанти здійснення далі ілюструють винахід, але всі значення винаходу не обмежуються цим. Хоча винахід детально описується та з посиланням на його конкретні варіанти здійснення, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде очевидно, що різні зміни та модифікації можуть бути зроблені в ньому без відступу від його сутності та обсягу.

Варіант здійснення 1 (1-1 та 1-2)



Стадія А:

5 Розчин проміжної сполуки 7C (спосіб синтезу дивіться варіант здійснення 7) (20,4 г, 50,88 ммоль) та мангану діоксид (44,23 г, 508,7 ммоль) в ДХМ (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після того, як реакція завершилась, суміш фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну сполуку 1A (18,4 г), яку безпосередньо використовували на наступній стадії. РХ-МС (ЕСІ) m/z: 398(M+1).

Стадія В:

10 Додавали метилмагнію бромід (3 М, 38,58 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 1A (23,0 г, 57,87 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після того, як реакція завершилась, суміш гасили насиченим розчином натрію хлориду (300 мл), екстрагували етилацетатом (200 мл*2), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну сполуку 1B (22,76 г, вихід 95,11 %). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 414(M+1). Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =8,46 (с, Н), 8,38-8,33 (м, 1Н), 8,26 (тд, J=1,9, 6,9 Гц, 1Н), 7,53-7,44 (м, 2Н), 5,02 (кв, J=6,4 Гц, 1Н), 4,31-4,12 (м, 2Н), 3,95 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 2,78 (шт, J=12,1 Гц, 2Н), 2,13 (шт с, 1Н), 2,08-1,96 (м, 1Н), 1,86 (шт д, J=12,9 Гц, 2Н), 1,58 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,49 (с, 9Н), 1,39-1,29 (м, 2Н).

Стадія С:

20 Діізопропілетиламін (21,34 г, 165,12 ммоль) та метансульфонілхлорид (9,12 г, 79,62 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 1B (22,7 г, 55,04 ммоль) в ДХМ (300 мл) при 0 °С. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після того, як реакція завершилась як контролювалося за ТШХ, суміш двічі промивали насиченим розчином амонію хлориду (200 мл), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну сполуку 1C (30 г, сирий продукт), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія D:

30 Калію карбонат (10,68 г, 77,30 ммоль), калію йодид (641,58 мг, 3,86 ммоль) та 5-бром-3-флуор-1Н-піридин-2-он (11,13 г, 57,97 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 1C (19 г, 3,86 ммоль) в ДМФ (100 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при 90 °С протягом 3 годин. Після того, як реакція завершилась, до розчину додавали етилацетат (300 мл), та розчин промивали насиченим сольовим розчином (300 мл) тричі. Органічну фазу сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну

сполуку 1D (5,8 г, вихід 25,54 %). Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,47 (с, 2H), 8,41-8,32 (м, 2H), 7,55-7,47 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,52 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,31-4,12 (м, 2H), 4,01-3,93(м, 2H), 2,87-2,72 (м, 2H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 5H), 1,49 (с, 9H), 1,39-1,30 (м, 2H).

5 Стадія Е:

В атмосфері азоту, проміжну сполуку 1D (2,0 г, 3,4 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолане (1,04 г, 4,09 ммоль), ацетат калію (668,21 мг, 6,81 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (498,20 мг, 680,87 мкмоль) розчиняли в діоксані (30 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Після того, як реакція завершилась, отримували розчин (30 мл) проміжної сполуки 1Е в діоксані, та використовували безпосередньо на наступній стадії.

10 Стадія F (1F-1, 1F-2):

В атмосфері азоту, розчин (30 мл) проміжної сполуки 1Е (1,92 г, 3,03 ммоль) в діоксані, натрію карбонат (642,30 мг, 6,06 ммоль), 2-бром-5-ціанопіридин (665,42 мг, 3,64 ммоль) та Pd(dppf)Cl₂ (443,43 мг, 606,0 мкмоль) розчиняли в діоксані (40 мл) та воді (6 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 3 годин. Після того, як реакція завершилась, суміш фільтрували, та воду (100 мл) додавали в фільтрат та екстрагували етилацетатом (60 мл*3). Органічну фазу сушили над безводним натрію сульфатом, та потім фільтрували та концентрували. Сирий продукт чистили, використовуючи препаративну пластину, та проміжну сполуку 1F-1 (t=2,819, 490 мг, 26,04 % вихід) та проміжну сполуку 1F-2 (t=3,933, 480 мг, 25,95 % вихід) виділяли, використовуючи SFC (тип колонки: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); рухома фаза: [B: 0,1 % NH₃H₂O EtOH]; V%: 55 %-55 %, 10 хв.; 200 minmin).

20 РХ-МС (ЕСІ) m/z: 611 (M+1).

Н ЯМР (проміжна сполука 1F-1) (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,73 (дд, J=0,9, 5,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,34-8,26 (м, 2H), 8,17-8,08 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 3H), 6,50 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,15 (ш д, J=13,3 Гц, 2H), 4,06 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,84 (ш с, 2H), 2,14-2,01 (м, 1H), 1,97 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,87 (ш д, J=11,9 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,35-1,28 (м, 2H).

Н ЯМР (проміжна сполука 1F-2) (400МГц, МЕТАНОЛ-СІ₄) δ = 8,73 (дд, J=0,8, 5,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,34-8,26 (м, 2H), 8,16-8,09 (м, 2H), 7,61-7,49 (м, 3H), 6,50 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,15 (ш д, J=13,2 Гц, 2H), 4,06 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,84 (ш с, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,99-1,95 (м, 3H), 1,87 (ш д, J=10,9 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,35-1,29 (м, 2H).

30 Стадія G (1G-1, 1G-2)

Трифлуороцтову кислоту (3 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 1F-1 (490 мг, 786,01 мкмоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після того, як реакція завершилась, суміш випаровували насухо, отримуючи проміжну сполуку 1G-1 (502 мг, сирий продукт), яку безпосередньо використовували на наступній стадії. Проміжну сполуку 1G-2 (491 мг, сирий продукт) отримували за таким самим способом, як і проміжну сполуку 1G-1.

40 Стадія H:

Формалін (326,27 мг, 4,02 ммоль, 37 % чистота) та натрію триацетоксидборгідрид (511,03 мг, 2,41 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 1G-1 (502,00 мг, 803,74 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після того, як реакція завершилась, суміш гасили водою (50 мл) та ДХМ (30 мл*2). Органічну фазу сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Сирий продукт отримували чистили з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи варіант здійснення 1-1 (150 мг, 35,41 % вихід).

45 Варіант здійснення 1-2 (100,6 мг, 23,91 % вихід) отримували за таким самим способом як і варіант здійснення 1-1, виходячи з проміжної сполуки 1G-2.

50 Варіант здійснення 1-1: РХ-МС(ЕСІ) m/z:525 (M+1).

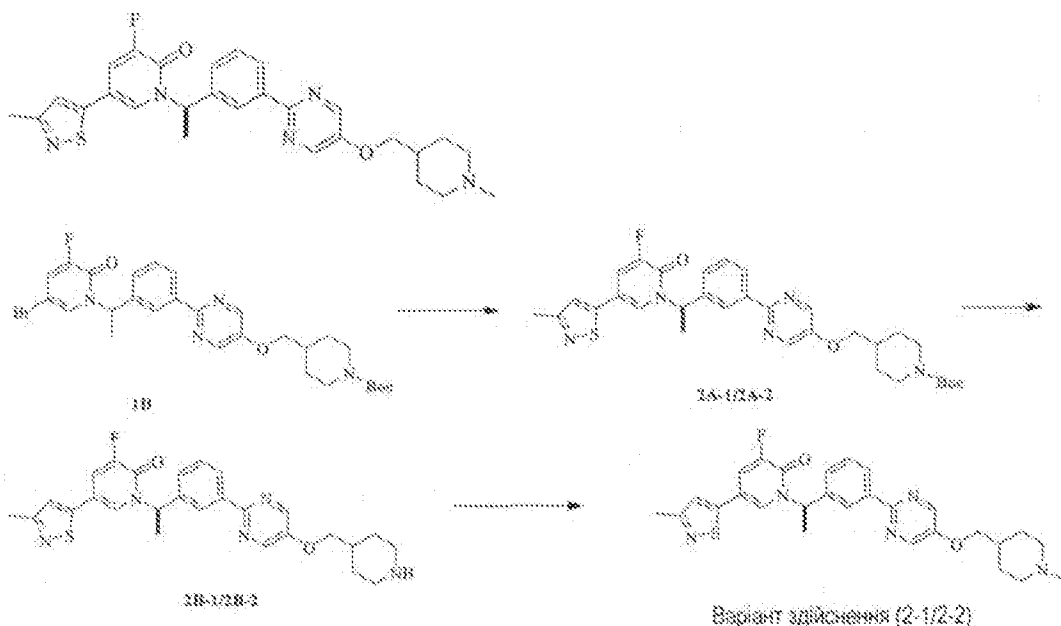
Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,73 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,34-8,26 (м, 2H), 8,18-8,09 (м, 2H), 7,61-7,49 (м, 3H), 6,50 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,13 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,53 (ш д, J=12,4 Гц, 2H), 3,03 (ш т, J=12,4 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,27-2,08 (м, 3H), 1,97 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,81-1,63 (м, 2H).

55 Варіант здійснення 1-2:

РХ-МС (ЕСІ) m/z: 525 (M+1).

Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,72 (дд, J=0,8, 5,0 Гц, 1H), 8,61-8,46 (м, 3H), 8,38 (с, 1H), 8,33-8,25 (м, 2H), 8,16-8,08 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 6,49 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,12 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,50 (ш д, J=12,2 Гц, 2H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,22-2,06 (м, 3H), 1,96 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,80-1,62 (м, 2H).

60 Варіант здійснення 2 (2-1 та 2-2)



Стадія А:

В атмосфері азоту, проміжну сполуку 1D (1,0 г*2, 1,70 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізотіазол (1,15 г, 5,10 ммоль), калію фосфат (1 М, 3,4 мл) та 1,1-(трет-бутилфосфіно)фероцен паладію дихлорид (110,80 мг, 170,00 мкмоль) розчиняли в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при 70 °С протягом 16 годин. Реакційний розчин потім фільтрували, та в нього додавали воду (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл*3). Органічну фазу потім сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Сирий продукт потім чистили з використанням препаративної ВЕРХ. Проміжну сполуку 2A-1 (t=2,529, 560 мг, 24,28 % вихід) та проміжну сполуку 2A-2 (t=3,494, 500 мг, 27,19 % вихід) виділяли з використанням SFC (тип колонки: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); рухома фаза: [В: 0,1 % NH₃H₂O EtOH]; В%: 35 %-35 %, 7,2 хв. 200 min/min). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 605 (M+1)

Н ЯМР (проміжну сполуку 2A-1) (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,61-8,50 (м, 2H), 8,41-8,26 (м, 2H), 7,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=2,1, 10,0 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,45 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,16 (ш д, J=13,3 Гц, 2H), 4,07 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,85 (ш с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,08 (ш с, 1H), 1,96-1,84 (м, 5H), 1,48 (с, 9H), 1,37-1,29 (м, 2H).

Н ЯМР (проміжну сполуку 2A-2) (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,59-8,53 (м, 2H), 8,41-8,27 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,28 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,45 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,16 (ш д, J=13,6 Гц, 2H), 4,06 (дд, J=3,9, 6,1 Гц, 2H), 2,94-2,78 (м, 2H), 2,44 (д, J=2,1 Гц, 3H), 2,07 (тд, J=3,7, 9,6 Гц, 1H), 1,96-1,84 (м, 5H), 1,48 (с, 9H), 1,36-1,27 (м, 2H).

Стадія В: проміжну сполуку 2B-1 та проміжну сполуку 2B-2 отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G-1.

Стадія С: варіант здійснення 2-1 та 2-2 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

Варіант здійснення 2-1: РХ-МС (ЕСІ) m/z: 520 (M+1).

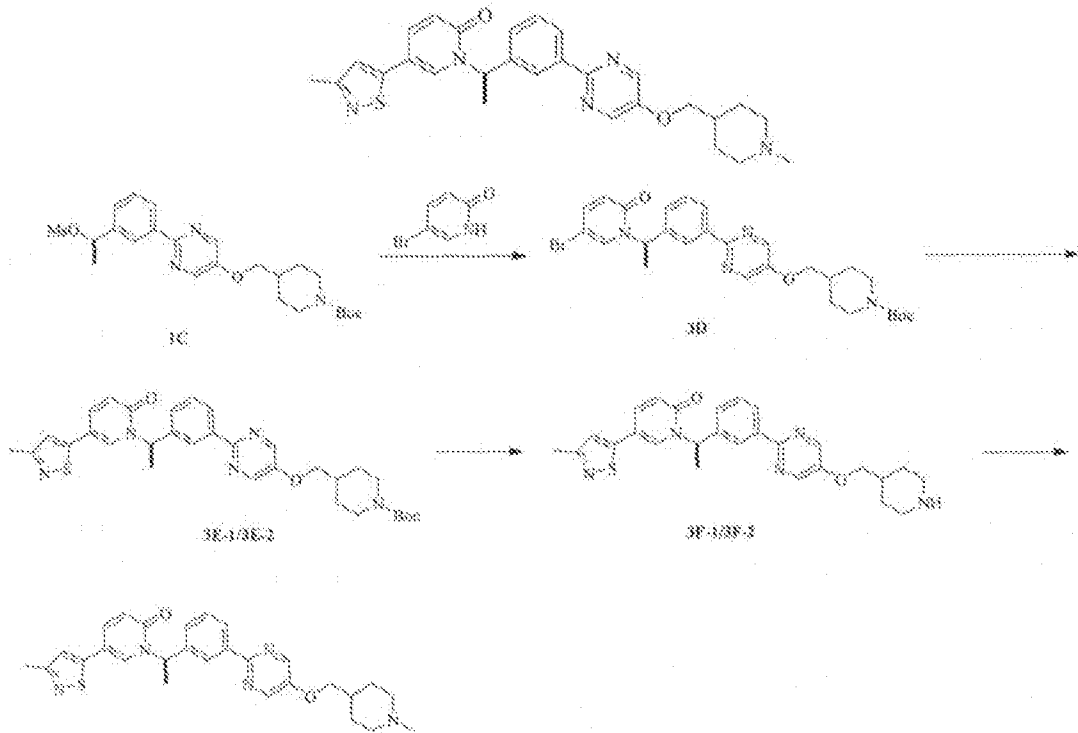
Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,73 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,72 (дд, J=2,3, 10,0 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,45 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,63 (ш д, J=12,4 Гц, 2H), 3,15 (ш т, J=11,9 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,33-2,06 (м, 3H), 1,99 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,86-1,73 (м, 2H).

Варіант здійснення 2-2:

РХ-МС (ЕСІ) m/z: 520 (M+1).

Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,75 (с, 2H), 8,37 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,70 (дд, J=2,3, 10,0 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,42 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,20 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,62 (ш д, J=12,4 Гц, 2H), 3,12 (ш т, J=11,9 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,33-2,08 (м, 3H), 1,96 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,87-1,70 (м, 2H).

Варіант здійснення 3



Варіант здійснення 3(3-1/3-2) Стадія А:

Проміжну сполуку 3D отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1D.

5 Стадія В:

Проміжну сполуку 3E отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1F, Проміжну сполуку 3E-1 (t=2,805, 33 мг, 33,0 % вихід) та проміжну сполуку 3E-2 (t=3,255, 33 мг, 33 % вихід) виділяли з використанням SFC (тип колонки: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); рухома фаза: [В: 0,1 % NH₃H₂O EtOH]; В%: 40 %-40 %, 5 хв. 80 minmin). РХ-МС (ЕСІ)m/z: 588 (M+1).

10 Стадія С:

Проміжну сполуку 3F-1 (580 мг, сирий продукт) та 3F-2 (520 мг, сирий продукт) отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G.

Стадія D:

15 Варіант здійснення 3-1 та 3-2 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

Варіант здійснення 3-1:

РХ-МС (ЕСІ) m/z: 502 (M+1).

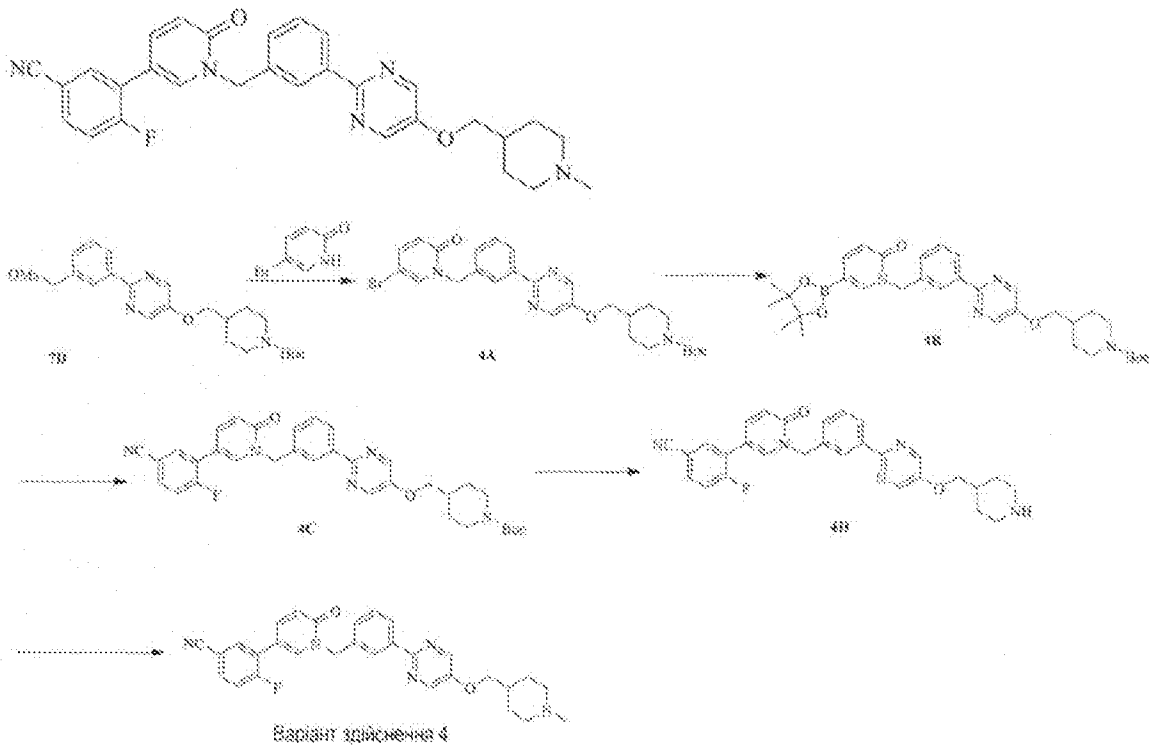
20 Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,62-8,49 (м, 3H), 8,36 (с, 1H), 8,31 (ш д, J=6,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (ш д, J=9,4 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,71 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,42 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,13 (ш д, J=5,1 Гц, 2H), 3,50 (ш д, J=11,9 Гц, 2H), 2,97 (ш т, J=12,2 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,24-2,06 (м, 3H), 1,91 (ш д, J=7,1 Гц, 3H), 1,80-1,61 (м, 2H).

Варіант здійснення 3-2:

РХ-МС (ЕСІ) m/z: 502 (M+1).

25 Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,56 (с, 2H), 8,49 (ш с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (ш д, J=6,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=2,4, 9,4 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,70 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,41 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,13 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,54 (ш д, J=12,3 Гц, 2H), 3,05 (ш т, J=11,9 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,21-2,08 (м, 3H), 1,91 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,79-1,67 (м, 2H).

Варіант здійснення 4



Стадія А:

Проміжну сполуку 4А отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1D.

Стадія В:

5 Проміжну сполуку 4В отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1Е.

Стадія С:

Проміжну сполуку 4С отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1F.

Стадія D:

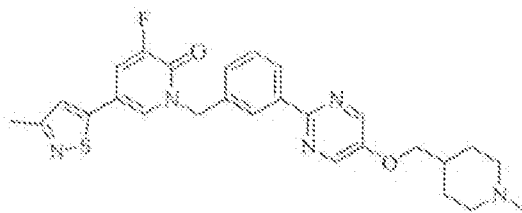
Проміжну сполуку 4D отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G.

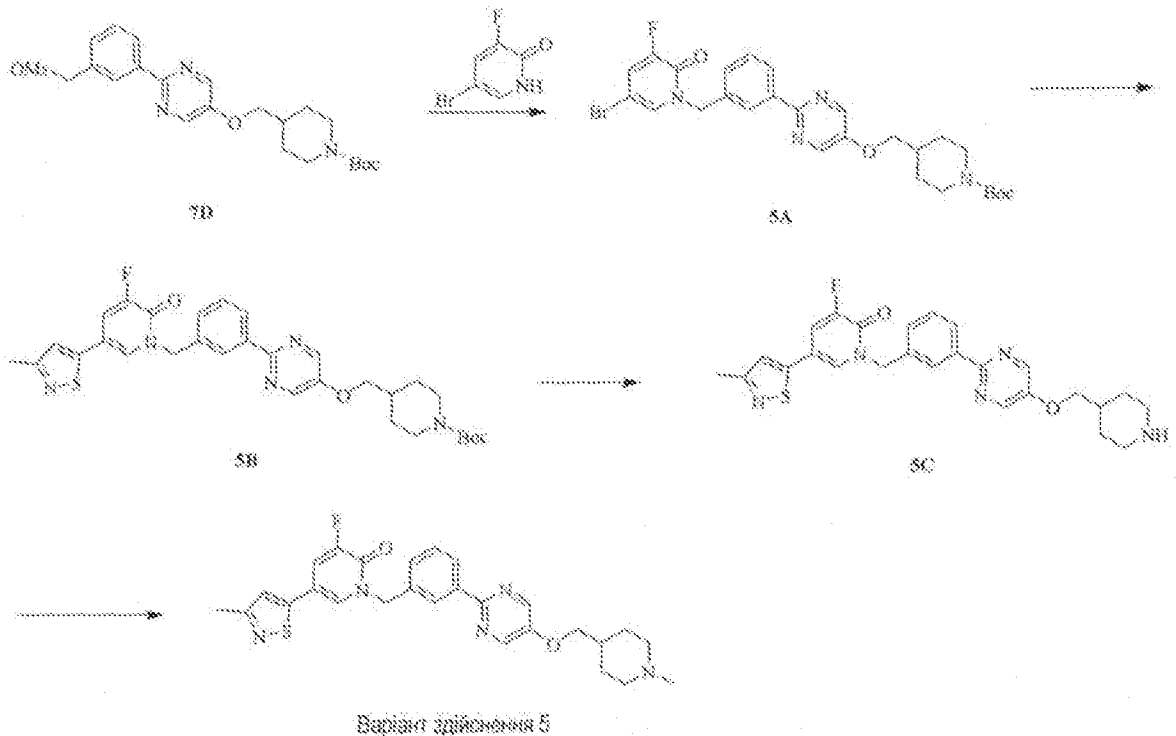
10 Стадія Е:

Варіант здійснення 4 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

РХ-МС (ЕСІ) m/z : 510 (M+1). Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 8,59-8,47 (м, 3H), 8,37 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 1H), 8,17 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=2,0, 7,3 Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,41 (дд, J=8,6, 10,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,12 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,52 (ш д, J=12,8 Гц, 2H), 3,08-2,96 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,26-2,09 (м, 3H), 1,79-1,63 (м, 2H).

Варіант здійснення 5





Стадія А:

Проміжну сполуку 5А отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1D.

Стадія В:

5 Проміжну сполуку 5В отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1F.

Стадія С:

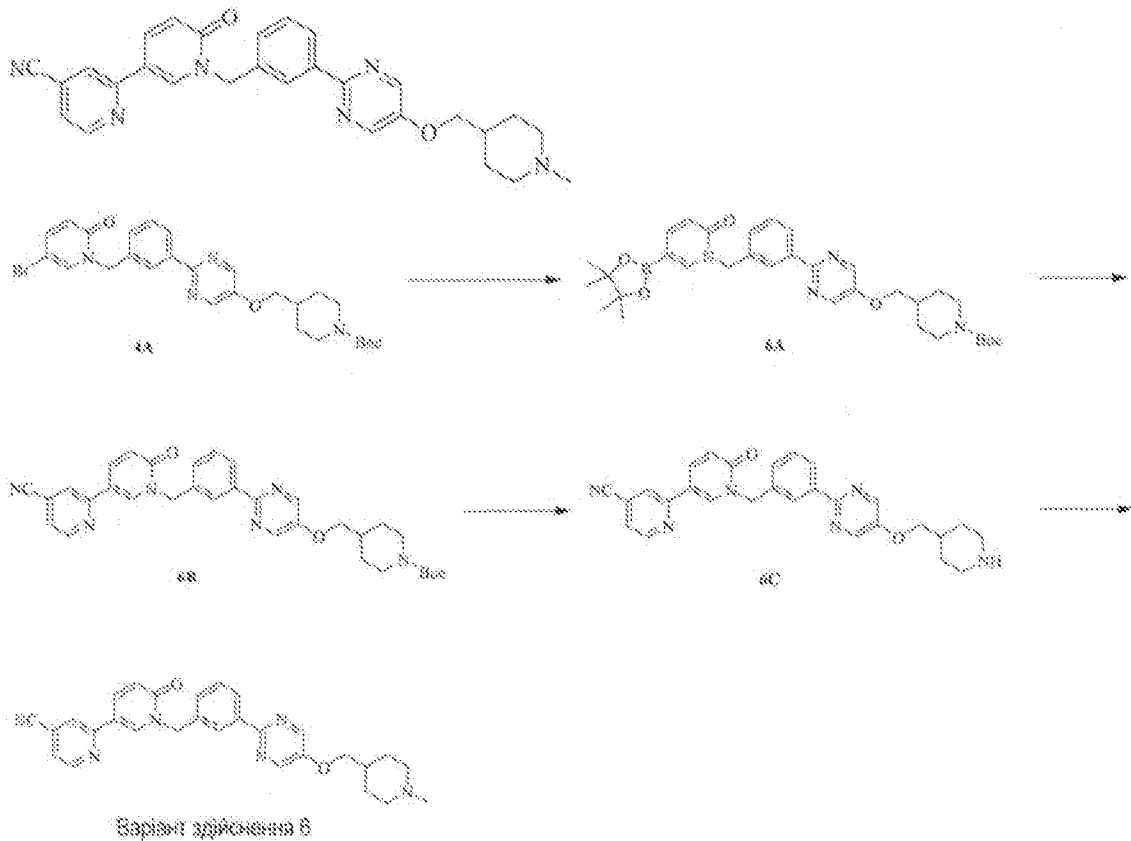
Проміжну сполуку 5С отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G.

Стадія D:

Варіант здійснення 5 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

10 РХ-МС (ЕСІ) m/z : 506 (M+1). Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ -d4) δ = 8,58-8,49 (м, 3H), 8,37-8,26 (м, 2H), 8,16 (дд, J=1,3, 2,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=2,2, 10,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,12 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,51 (ш д, J=12,4 Гц, 2H), 3,06-2,94 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,23-2,07 (м, 3H), 1,80-1,62 (м, 2H).

Варіант здійснення 6



Стадія А:

Проміжну сполуку 6А отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1Е.

Стадія В:

5 Проміжну сполуку 6В отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1F.

Стадія С:

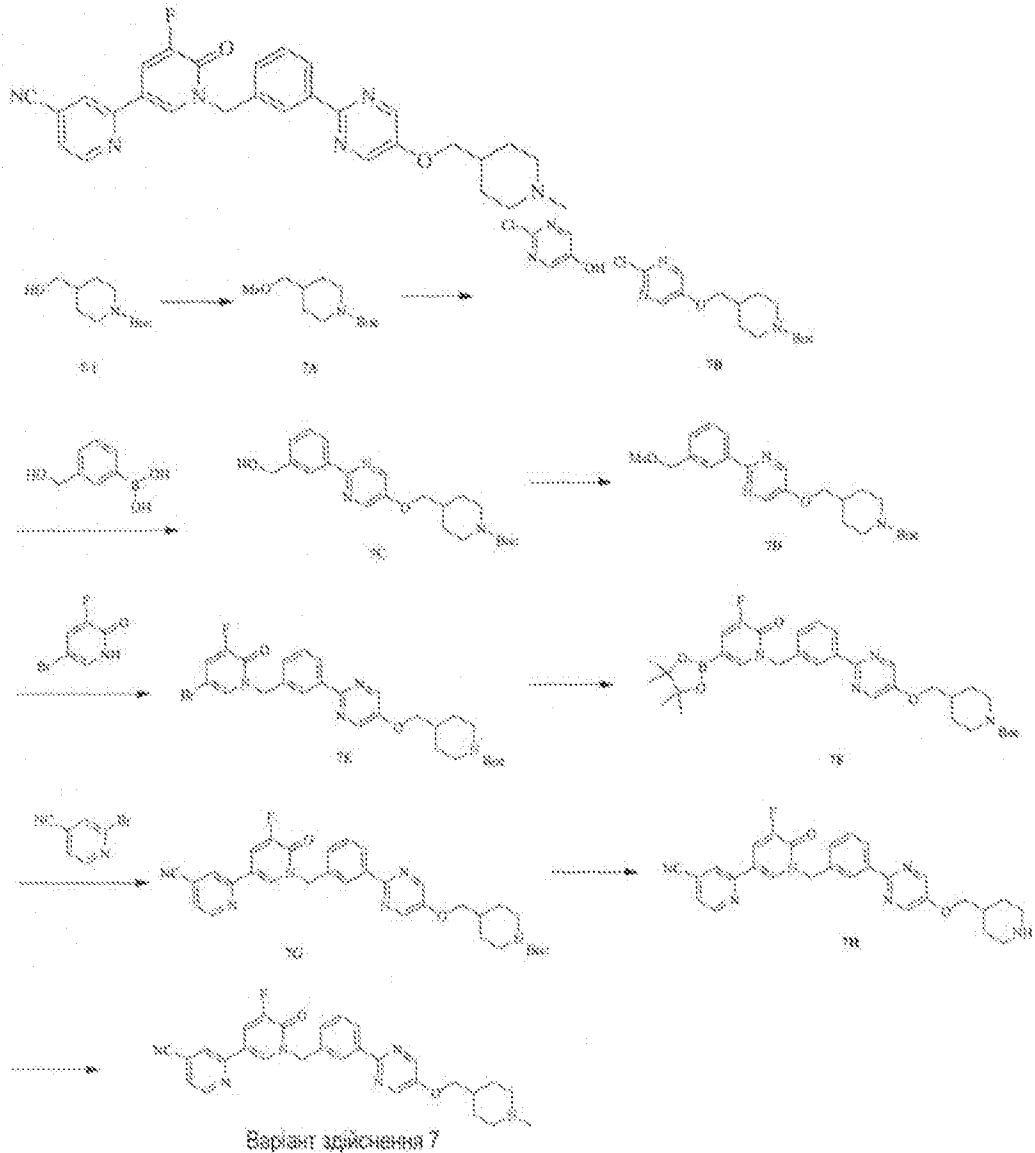
Проміжну сполуку 6С отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G.

Стадія D:

Варіант здійснення 6 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

10 РХ-МС (ЕСІ) m/z : 493 (M+1). Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 8,75 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58-8,43 (м, 3H), 8,34 (с, 1H), 8,30-8,22 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,55 (дд, J=1,1, 5,0 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 6,71 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,54 (ш д, J=12,0 Гц, 2H), 3,04 (ш т, J=12,0 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,23-2,07 (м, 3H), 1,79-1,65 (м, 2H).

Варіант здійснення 7



Стадія А:

В атмосфері азоту, метан дисульфонілхлорид (45,15 г, 394,15 ммоль) додавали по краплям до розчину трет-бутил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбонату (68,00 г, 315,85 ммоль) та діізопропілетиламіну (81,64 г, 631,71 ммоль) в дихлорметані (800 мл) при перемішуванні. Після того, як додавання по краплям завершилось, реакційний розчин перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Тонкошарову хроматографію використовували для того, щоб впевнитись, що реакція завершилась. Реакційний розчин промивали насиченим розчином амонію хлориду (500 мл*2) та насиченим сольовим розчином (300 мл *2) та сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну сполуку 7А (червону олійну рідину, 95,00 г, 100 % вихід), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія В

В атмосфері азоту, калію карбонат (74,12 г, 536,28 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 7А (94,40 г, 321,77 ммоль) та 2-хлорпіримідин-5-олу (35,00 г, 268,14 ммоль) в ДМФ (1,00 л). Реакційний розчин залишали при 80 °С протягом 16 годин, та тонкошарову хроматографію використовували для визначення завершеності реакції. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували, потім в залишок додавали воду (500 мл) та екстрагували етилацетатом (300 мл*3). Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (400 мл*2) та сушили над безводним натрію сульфатом, потім фільтрували та концентрували. Потім залишок чистили, використовуючи колоночну хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 7В (світло-жовту тверду речовину, 84,00 г, 95,05 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z:

327,7 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.ч. 1,08-1,25 (м, 2 H) 1,40 (с, 9 H) 1,69-1,78 (м, 2 H) 1,88-2,03 (м, 1H) 2,58-2,88 (м, 2 H) 3,89-4,05 (м, 4 H) 8,50-8,57 (м, 2 H).

Стадія С:

В атмосфері азоту, змішаний розчин проміжної сполуки 7B (84,00 г, 254,85 ммоль), [3-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (42,60 г, 280,34 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17,89 г, 25,49 ммоль) та калію карбонату (70,45 г, 509,71 ммоль) в 1,4-діоксані (1,00 L) та воді (200,00 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 годин. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували, з наступним екстрагуванням дихлорметаном (500 мл*3), потім органічні шари об'єднували разом, промивали насиченим сольовим розчином (500 мл *2) та сушили над безводним натрію сульфатом, потім фільтрували та концентрували. Залишок перекристалізовували з метанолу, отримуючи проміжну сполуку 7C (білу тверду речовину, 77,60 г, 76,22 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 400,1 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.ч. 1,14-1,31 (м, 2 H) 1,45 (с, 9 H) 1,75-1,87 (м, 2 H) 1,95-2,10 (м, 1H) 2,66-2,93 (м, 2 H) 3,94-4,22 (м, 4 H) 4,63 (д, J=5,62 Гц, 2H) 5,34 (t, J=5,81 Гц, 1H) 7,41-7,54 (м, 2H) 8,21 (д, J=7,46 Гц, 1H) 8,35 (с, 1H) 8,68 (с, 2H).

Стадія D:

В атмосфері азоту, метандисульфонілхлорид (3,44 г, 30,04 ммоль) додавали по краплям до розчину проміжної сполуки 7C (10,00 г, 25,03 ммоль) та діізопропілетиламіну (6,47 г, 50,06 ммоль) в дихлорметані (100,00 мл) при перемішуванні. Після того, як додавання завершилось, реакційний розчин перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Тонкошарову хроматографію використовували для визначення завершеності реакції. Реакційний розчин промивали насиченим розчином амонію хлориду (500 мл*2) та насиченим сольовим розчином (300 мл*2), сушили над безводним натрію хлоридом, фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну сполуку 7D (сіру тверду речовину, 14,00 г, 100 % вихід), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХ-МС (ЕСІ) m/z: 478,1 (M+1).

Стадія E:

В атмосфері азоту, калію карбонат (6,95 г, 50,26 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 7D (12,00 г, 25,13 ммоль) та 5-бром-3-флуор-1-Н-піридин-2-ону (5,79 г, 30,16 ммоль) в ДМФ (100,00 мл) при 25 °С. Реакційний розчин залишали при 90 °С протягом 3 годин, потім реакція завершилась, як показувала тонкошарова хроматографія. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок промивали водою (100 мл), екстрагували етилацетатом (100 мл *3), та потім органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (200 мл*2) та сушили над безводним натрію сульфатом, потім фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи колоночну хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 7E (жовту тверду речовину, 9,60 г 66,62 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 574,9 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.ч. 1,09-1,27 (м, 2H) 1,41 (с, 9 H) 1,77 (ш д, J=11,13 Гц, 2H) 1,90-2,10 (м, 1H) 2,62-2,91 (м, 2H) 3,87-4,14 (μ, 4 H) 5,16-5,30 (μ, 2H) 7,39-7,52 (μ, 2H) 7,76 (дд, J=9,66, 2,45 Гц, 1H) 8,14-8,19 (м, 1H) 8,24 (д, J=7,58 Гц, 1H) 8,28 (с, 1H) 8,65 (с, 2H).

Стадія F:

В атмосфері азоту, змішаний розчин проміжної сполуки 7F (200,00 мг, 348,77 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолане-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (92,99 мг, 366,21 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (25,52 мг, 34,88 мкмоль) та калію ацетату (102,68 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-діоксані (10,00 мл) перемішували при 70 °С протягом 2 годин, отримуючи розчин проміжної сполуки 7F в діоксані, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія G:

В атмосфері азоту, змішаний розчин проміжної сполуки 7F в розчині діоксану (210,00 мг, 338,43 мкмоль), 2-бромпіридин-4-карбонітрилу (185,81 мг, 1,02 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (55,28 мг, 67,69 мкмоль) та калію карбонату (93,55 мг, 676,86 мкмоль) в 1,4-діоксані (10,00 мл) та воді (2,00 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 годин. Реакційний розчин потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли за рахунок додавання води (50 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл *3). Потім органічні фази об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (30 мл *2), сушили над безводним натрію сульфатом, з наступним фільтруванням та концентруванням. Залишок чистили, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію, отримуючи проміжну, сполуку 7G (жовту тверду речовину, 50,00 мг, 24,76 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 619,2 (M+23).

Стадія H:

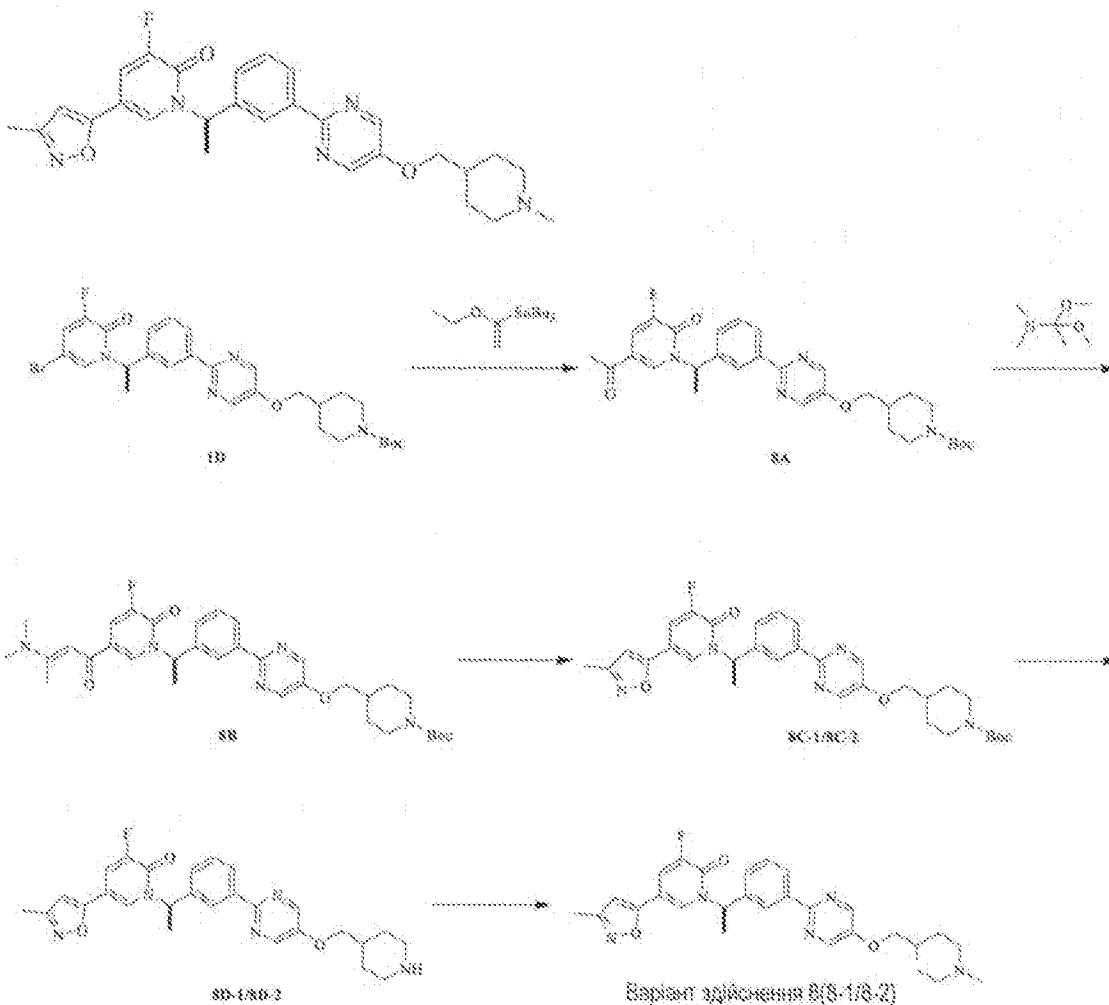
В атмосфері азоту, трифлуороцтову кислоту (4,62 г, 40,52 ммоль, 3,00 мл) додавали до розчину проміжної сполуки 7G (50,00 мг, 83,80 мкмоль) в дихлорметані (10,00 мл) при 0 °С. Реакційний розчин перемішували при 25 °С протягом 1 години, потім концентрували, отримуючи

проміжну сполуку 7Н (коричнувато-чорну олійну рідину, 60,00 мг, 100 % вихід, трифлуорацетат), яку використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткової очистки. РХ-МС (ЕСІ) m/z : 497,2 (M+1).

Стадія І:

- 5 В атмосфері азоту, формальдегід (40,87 мг, 503,50 мкмоль, 37,50 мкл, 37 % водний розчин) та натрію триацетоксиборгідрид (64,03 мг, 302,10 мкмоль) додавали до розчину проміжної сполуки 7Н (50,00 мг, 100,70 мкмоль) в дихлорметані (5,00 мл) при 0 °С. Реакційний розчин залишали при 25 °С протягом 16 годин, потім концентрували. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи варіант здійснення 7 (21,70 мг, 38,48 % вихід, форміат). РХ-МС (ЕСІ) m/z : 511,1 (M+1). 1Н ЯМР(400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,27-1,43 (м, 2 Н) 1,77 (ш д, J=9,78 Гц, 3Н) 1,99 (ш т, J=11,43 Гц, 2Н) 2,22 (с, 3Н) 2,85 (ш д, J=11,37 Гц, 2Н) 4,05 (д, J=5,99 Гц, 2Н) 5,39 (с, 2Н) 7,50 (д, J=5,01 Гц, 2Н) 7,75 (дд, J=5,01, 1,22 Гц, 1Н) 8,18-8,26 (м, 2Н) 8,28 (с, 1Н) 8,33 (с, 1Н) 8,40 (с, 1Н) 8,64 (с, 2Н) 8,78 (д, J=1,34 Гц, 1Н) 8,82 (д, J=5,01 Гц, 1Н)

Варіант здійснення 8 (8-1 та 8-2)



15

Стадія А:

- В атмосфері азоту, розчин проміжної сполуки 1D (1,50 г, 2,55 мкмоль), трибутил(1-етоксиетил)олова (1,14 г, 3,16 ммоль, 1,07 мл) та Pd(dppf)Cl₂ (358,43 мг, 510,66 мкмоль) в толуолі (10,00 мл) перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Пдрохлоридну кислоту (10,21 мл, 1 N водний розчин) додавали в реакційний розчин, потім розчин охолоджували до кімнатної температури, та потім розчин перемішували при 25 °С протягом 1 години, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи колоночну хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 8А (жовту олійну рідину, 1,13 г, 80,48 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z : 573,1 (M+23). 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1,50 (с, 9 Н) 1,89 (д, J=7,03 Гц, 6 Н) 1,98-2,10 (м, 2Н) 2,31 (с, 3Н) 2,72-2,86 (м, 2Н) 3,98 (д, J=6,27 Гц, 2Н) 4,12-4,31 (м, 2Н) 6,54 (кв, J=7,28 Гц, 1Н) 7,42 (ш д, J=7,65 Гц, 1Н) 7,61 (дд, J=9,66, 2,26 Гц, 1Н) 7,65-7,74 (м, 1Н) 7,84 (д, J=1,38 Гц, 1Н) 8,38 (д, J=7,78 Гц, 1Н) 8,42 (с, 1Н) 8,47 (с, 2Н).

25

Стадія В:

В атмосфері азоту, розчин проміжної сполуки 8А (1,13 г, 2,05 ммоль) в 1,1-диметокси-*N,N*-диметилетан-1 (5,00 мл) перемішували при 120 °С протягом 3 годин. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували насухо, отримую проміжну сполуку 8В (коричнувато-чорну олійну рідину, 1,27 г, 100 % вихід), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки. РХ-МС (ЕСІ) *m/z*: 620,1 (M+1).

Стадія С:

В атмосфері азоту, гідроксиламін (213,61 мг, 3,08 ммоль, гідрохлоридна сіль) додавали до розчину проміжної сполуки 8В (1,27 г, 2,05 ммоль) в етанолі (20,00 мл). Суміш залишали при 80 °С протягом 16 годин, потім концентрували. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ, рацемати розділяли, використовуючи препаративну

SFC (колонка: AS (250 мм*30 мм, 10 мкм) рухома фаза:[0,1 % NH₃-H₂O EtOH];V%:0 %-55 %, 5,2 хв.; 150 minmin), отримуючи проміжну сполуку 8С-1 (білу тверду речовину, 380,00 мг, 31,44 % вихід, значення 100 % е.н., Rt=2,431 хв.) та проміжну сполуку 8С-2 (білу тверду речовину, 350,00мг, 38,95 %вихід, значення 100 % е.н., Rt=3,299 хв.). РХ-МС (ЕСІ) *m/z*: 590,4 (M+1). 1Н ЯМР (проміжна сполука 8С-1) (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.ч. 1,31-1,38 (м, 2Н) 1,50 (с, 9 Н) 1,82-1,94 (м, 5 Н) 1,97-2,12 (м, 1Н) 2,29 (с, 3Н) 2,79 (ш т, J=12,23 Гц, 2Н) 3,98 (д, J=6,36 Гц, 2Н) 4,21 (ш с, 2Н) 6,06 (с, 1Н) 6,59 (д, J=6,97 Гц, 1Н) 7,33 (дд, J=9,41, 2,20 Гц, 1Н) 7,40-7,46 (м, 1Н) 7,48-7,55 (м, 1Н) 7,56-7,62 (м, 1Н) 8,36 (д, J=7,70 Гц, 1Н) 8,43 (с, 1Н) 8,47 (с, 2Н).

1Н ЯМР (проміжна сполука 8С-2) (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.ч. 1,30-1,37 (м, 2Н) 1,49 (с, 9Н) 1,81-1,94 (м, 5 Н) 1,96-2,10 (м, 1Н) 2,29 (с, 3Н) 2,79 (ш т, J=12,10 Гц, 2Н) 3,98 (д, J=6,24 Гц, 2Н) 4,20 (ш с, 2Н) 6,06 (с, 1Н) 6,59 (кв, J=7,05 Гц, 1Н) 7,33 (дд, J=9,29, 2,20 Гц, 1Н) 7,41-7,46 (м, 1Н) 7,48-7,54 (м, 1Н) 7,59 (д, J=1,59 Гц, 1Н) 8,36 (д, J=7,82 Гц, 1Н) 8,42 (с, 1Н) 8,47 (с, 2Н)

Стадія D:

Проміжні сполуки 8D-1, 8D-2 отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G.

Стадія E:

Варіанти здійснення 8-1, 8-2 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

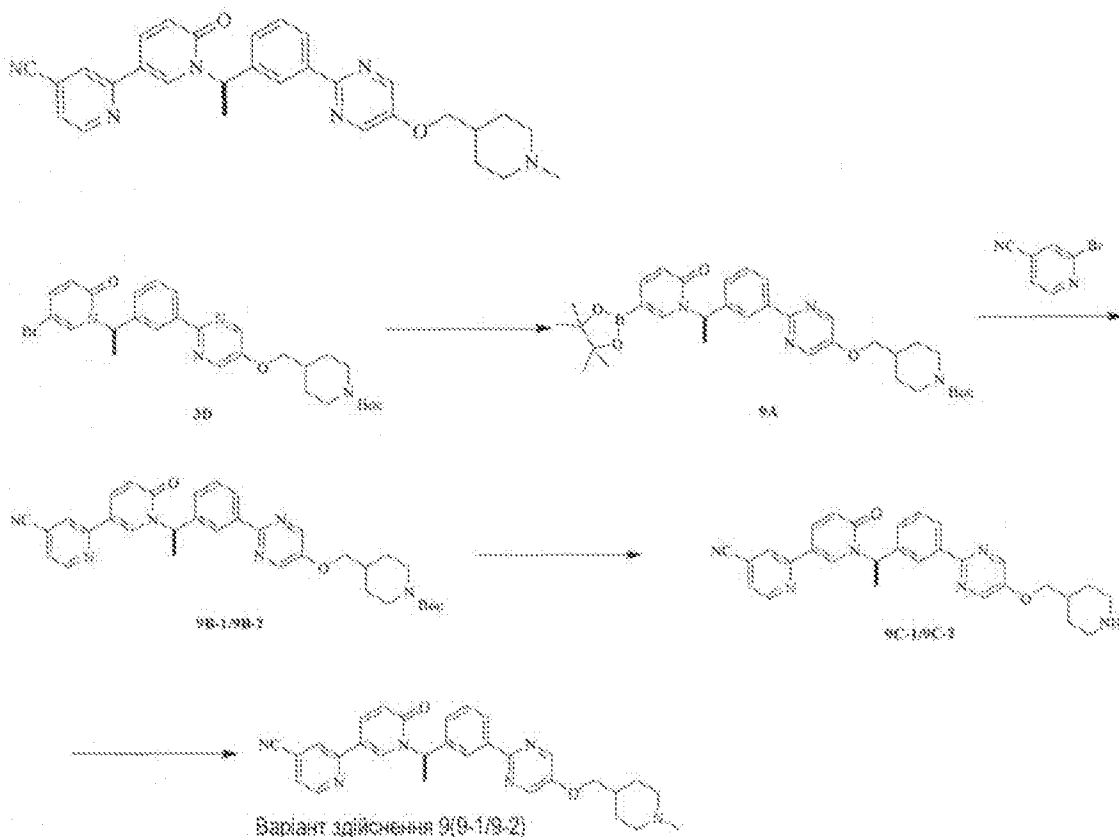
Варіант здійснення 8-1: РХ-МС (ЕСІ) *m/z*: 504,1 (M+1).

1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.ч. 1,54-1,72 (м, 2 Н) 1,85-2,13 (м, 6 Н) 2,24 (с, 3Н) 2,69-2,80 (м, 3Н) 2,86-3,16 (м, 2 Н) 3,19-3,52 (м, 2 Н) 4,09 (д, J=6,27 Гц, 2Н) 6,29 (кв, J=7,07 Гц, 1Н) 6,78 (с, 1Н) 7,47-7,60 (м, 2Н) 7,92 (дд, J=10,42, 2,13 Гц, 1Н) 8,08 (с, 1Н) 8,21-8,35 (м, 2Н) 8,62-8,75 (м, 2Н) 10,37-10,80 (м, 1Н).

Варіанти здійснення 8-2. РХ-МС (ЕСІ) *m/z*: 504,1 (M+1).

1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.ч. 1,57-1,74 (м, 2 Н) 1,81-2,12 (м, 6 Н) 2,23 (с, 3Н) 2,62-2,79 (м, 3Н) 2,86-3,05 (м, 2 Н) 3,41 (ш д, J=11,92 Гц, 2Н) 4,09 (д, J=6,27 Гц, 2Н) 6,29 (кв, J=6,99 Гц, 1Н) 6,79 (с, 1Н) 7,53 (д, J=5,02 Гц, 2Н) 7,92 (дд, J=10,48, 2,07 Гц, 1Н) 8,08 (с, 1Н) 8,20-8,34 (м, 2Н) 8,61-8,73 (м, 2Н) 10,75 (ш с, 1Н).

Варіант здійснення 9



Стадія А:

В атмосфері азоту, суміш проміжної сполуки 3D (1,00 г, 1,76 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-
 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (469,28 мг, 1,85 ммоль),
 Pd(dppf)Cl₂ (128,78 мг, 176,00 мкмоль) та калію ацетат (518,17 мг, 5,28 ммоль) в 1,4-діоксані
 (15,00 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 годин, потім отримували проміжну сполуку 9А в
 діоксані та використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової обробки.

Стадія В:

В атмосфері азоту, суміш проміжної сполуки 9А (1,09 г, 1,77 ммоль) в діоксані, 2-
 бромпіридин-4-карбонітрилу (485,89 мг, 2,66 ммоль), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (289,09 мг, 354,00
 мкмоль) та калію карбонату (489,26 мг, 3,54 ммоль) в 1,4-діоксані (20,00 мл) та воді (4,00 мл) в
 розчині перемішували при 80 °С протягом 3 годин. Потім реакційний розчин охолоджували до
 кімнатної температури, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи
 препаративну тонкошарову хроматографію, рацемати розділяли, використовуючи препаративну
 SFC (колонка: AS (250 мм*30 мм, 10 мкл); рухома фаза: [0,1 % NH₃-H₂O EtOH]; В%: 55 %-55 %, 8,2
 хв. 100 min/min) на проміжну сполуку 9В-1 (жовту олійну рідину, 200,00 мг, значення 100 %
 е.н., 19,06 % вихід, Rt=2,973 хв.), та проміжну сполуку 9В-2 (жовту олійну рідину, 200,00 мг,
 значення 100 % е.н., 19,06 % вихід, Rt=3,605 хв.). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 593,1 (M+1).

Стадія С

Проміжну сполуку 9С-1, 9С-2 отримували відповідно до способу отримання 1G.

Стадія D:

Варіант здійснення 9-1, 9-2 отримували відповідно до способу отримання варіанта
 здійснення 1.

Варіант здійснення 9-1:

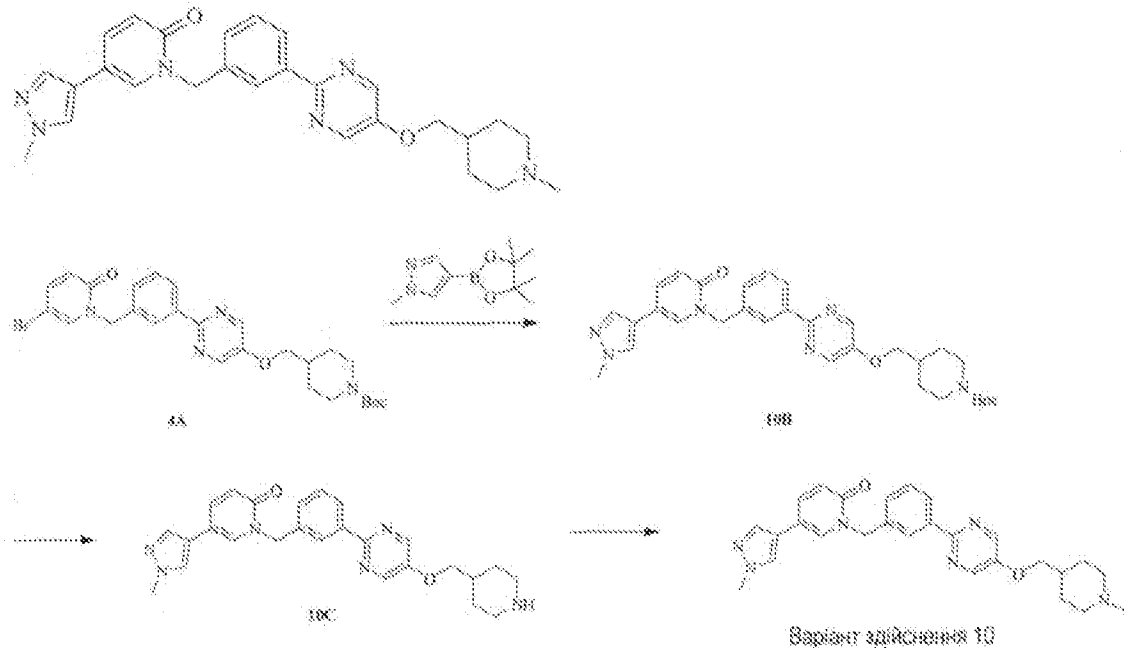
РХ-МС (ЕСІ) m/z: 507,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,29-1,45 (м, 2 H) 1,80 (шд,
 J=10,54 Гц, 3H) 1,88 (д, J=7,28 Гц, 3H) 2,14 (ш т, J=11,17 Гц, 2H) 2,30 (с, 3H) 2,94 (ш д, J=11,29
 Гц, 2H) 4,05 (д, J=6,02 Гц, 2H) 6,32 (д, J=7,15 Гц, 1H) 6,62 (д, J=9,66 Гц, 1H) 7,46-7,55 (м, 2H) 7,69
 (дд, J=5,02, 1,25 Гц, 1H) 8,19-8,26 (м, 3H) 8,27 (с, 1H) 8,43 (т, J=1,07 Гц, 1H) 8,49 (д, J=2,38 Гц,
 1H) 8,64 (с, 2H) 8,77 (дд, J=5,02, 0,88 Гц, 1H).

Варіант здійснення 9-2

РХ-МС (ЕСІ) m/z: 507,1 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,27-1,46 (м, 2 H) 1,81 (шд,
 J=10,54 Гц, 3H) 1,89 (д, J=7,28 Гц, 3H) 2,17 (ш т, J=11,17 Гц, 2H) 2,31 (с, 3H) 2,96 (ш д, J=11,29
 Гц, 2H) 4,09 (д, J=6,02 Гц, 2H) 6,35 (д, J=7,15 Гц, 1H) 6,65 (д, J=9,66 Гц, 1H) 7,42-7,57 (м, 2H) 7,66

(дд, J=5,02, 1,25 Гц, 1H) 8,21-8,27 (м, 3H) 8,29 (с, 1H) 8,45 (t, J=1,07 Гц, 1H) 8,51 (д, J=2,38 Гц, 1H) 8,67 (с, 2H) 8,79 (дд, J=5,02, 0,88 Гц, 1H).

Варіант здійснення 10



5 Стадія А:

В атмосфері азоту, суміш проміжної сполуки 4А (200,00 мг, 346,53 мкмоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолане-2-іл)піразолу (108,15 мг, 519,80 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (25,36 мг, 34,65 мкмоль) та натрію карбонату (110,19 мг, 1,04 ммоль) в 1,4-діоксані (10,00 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 годин, потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли за рахунок додавання води (60 мл), та потім екстрагували етилацетатом (50 мл*3). Потім органічні фази об'єднували та промивали насиченим сольовим розчином (80 мл *2), та сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 10В (жовту олійну рідину, 200,00 мг, 95,45 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 557,3 (M+1).

Стадія В:

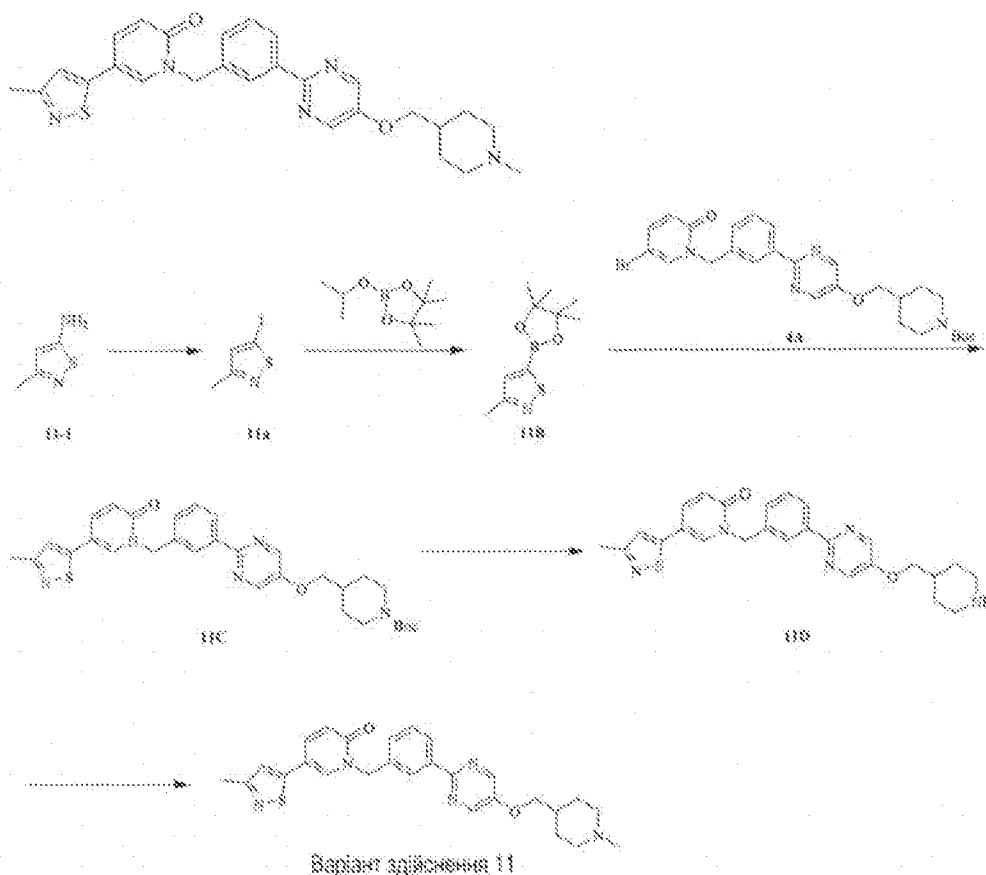
Проміжну сполуку 10С отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G.

Стадія С:

Варіант здійснення 10 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1.

20 РХ-МС (ЕСІ) m/z: 471,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): 1,63-1,80 (м, 2H) 2,09-2,25 (м, 3H) 2,88 (с, 3H) 3,05 (t, J=12,17 Гц, 2H) 3,55 (д, J=12,67 Гц, 2H) 3,91 (с, 3H) 4,12 (д, J=5,90 Гц, 2H) 5,34 (с, 2H) 6,67 (д, J=9,41 Гц, 1H) 7,42-7,51 (м, 2H) 7,75 (с, 1H) 7,81 (дд, J=9,35, 2,57 Гц, 1H) 7,88 (с, 1H) 8,05 (д, J=2,38 Гц, 1H) 8,25-8,29 (м, 1H) 8,33 (с, 1H) 8,47 (с, 1H) 8,55 (с, 2H).

Варіант здійснення 11



Стадія А:

В атмосфері азоту, розчин натрію нітриту (2,52 г, 36,54 ммоль) у воді (50 мл) додавали по краплям до змішаного розчину 3-метилізотіазол-5-аміну (5,00 г, 33,19 ммоль, гідрохлоридна сіль) у воді (14,00 мл) та сульфатній кислоті (10,00 мл, 98 % чистота) при 0 °С. Реакційний розчин перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім додавали розчин калію йодиду (6,06 г, 36,51 ммоль) у воді (35 мл), та розчин залишали при 80 °С протягом 1 години для проходження реакції. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (100 мл) та екстрагували дихлорметаном (50 мл*2). Потім органічні фази об'єднували та промивали насиченим сольовим розчином (25 мл*2), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи колоночну хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 11А (жовту тверду речовину, 4,00 г, 53,55 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 225,9 (M+1). 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 2,39-2,48 (м, 3Н) 7,04-7,13 (м, 1Н).

Стадія В:

В атмосфері азоту, комплекс ізопропіламагнію хлорид-літію хлорид (3,66 мл, 1,3 М тетрагідрофурановий розчин) додавали по краплям до розчину проміжної сполуки 11А (1,00 г, 4,44 ммоль) та 2-ізопропокси-4,4,5,5-1,3,2-діоксаборолан (850 мг, 4,57 ммоль) в тетрагідрофурани (5,00 мл) при -25 °С. Реакційний розчин перемішували при -25 °С протягом 0,5 години. Після отримання реакційної суміші, розчин гасили додаванням по краплям розчину оцтової кислоти (0,24 мл) в тетрагідрофурани (0,67 мл), потім петролейний етер (48 мл) та трет-бутил-метиловий етер (24 мл) додавали в реакційний розчин. Після фільтрування, трет-бутил-метиловий етер (32 мл) додавали в фільтрат, потім фільтрат знову фільтрували та концентрували, отримуючи проміжну сполуку 11В (жовту олійну рідину, 512 мг, 51,22 % вихід), яку використовували на наступній стадії безпосередньо без додаткової очистки. 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1,28 (с, 12 Н) 2,46-2,48 (м, 3Н) 7,31 (с, 1Н).

Стадія С:

В атмосфері азоту, суміш проміжної сполуки 11В (283,69 мг, 1,26 ммоль), проміжну сполуку 4А (500,00 мг, 900,15 мкмоль), 1,1-ди(трет-бутилфосфіно)фероцен паладію хлорид (58,67 мг, 90,02 мкмоль) та калію фосфат тригідрат (479,44 мг, 1,80 ммоль) в тетрагідрофурани (5,00 мл) та воді (1,00 мл) перемішували при 65 °С протягом 12 годин. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та концентрували. Після того, як залишок розчиняли у воді (50 мл) та екстрагували етилацетатом (100 мл*2), органічні фази об'єднували та промивали насиченим сольовим розчином (50 мл*2), сушили над безводним натрію

сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок чистили, використовуючи препаративну тонкошарову хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 11C (жовту тверду речовину, 266,00 мг, 51,51 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z : 574,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1,27-1,34 (м, 6 Н) 1,60-1,64 (м, 10 Н) 1,60-1,65 (м, 10 Н) 1,83-1,91 (м, 2 Н) 1,95 (с, 1Н) 2,46-2,52 (м, 3Н) 3,95-4,01 (м, 2 Н) 5,28-5,31 (м, 2 Н) 6,71-6,77 (м, 1Н) 6,94-6,97 (м, 1Н) 7,39-7,56 (м, 3Н) 7,63-7,68 (м, 1Н) 8,37 (с, 2Н) 8,47 (с, 2Н).

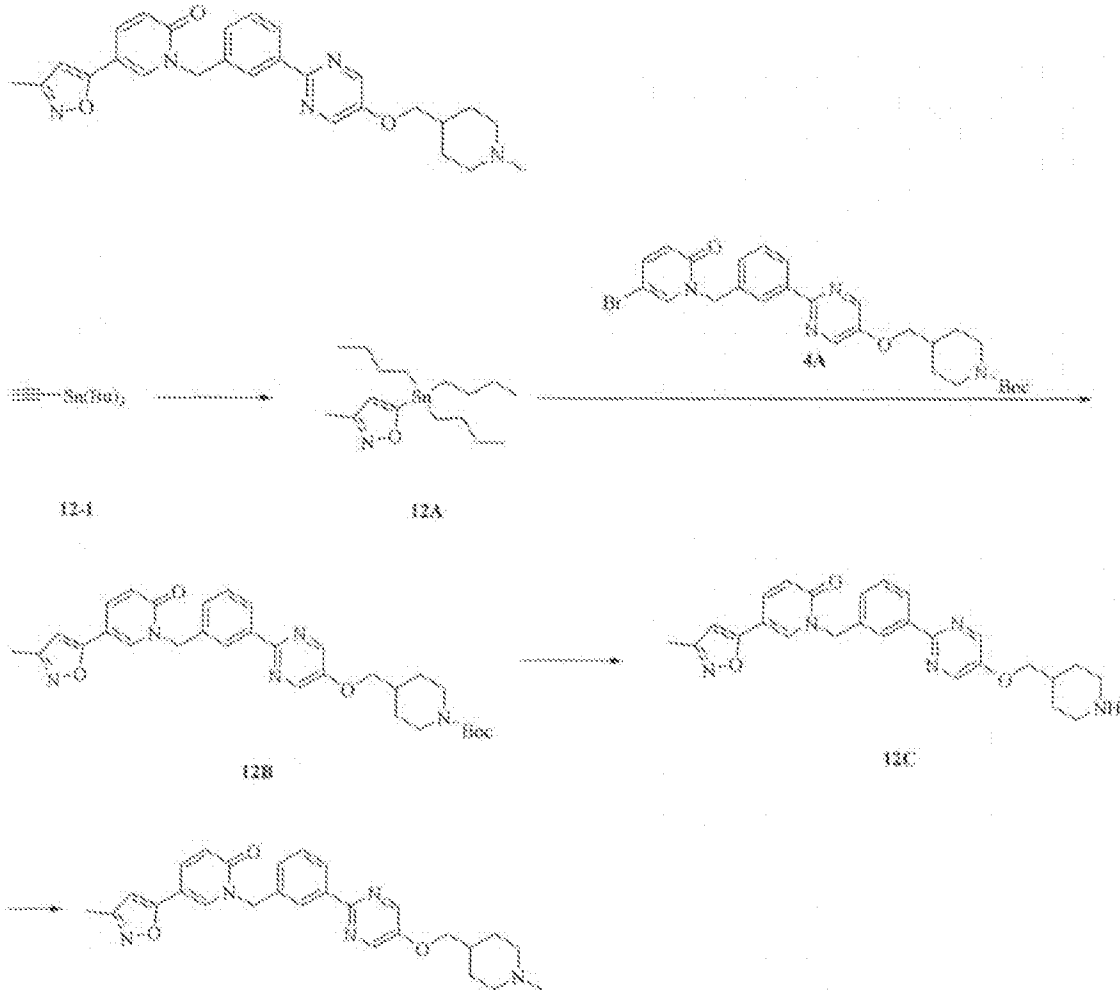
Стадія D:

Проміжну сполуку 11D отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1F. РХ-МС (ЕСІ) m/z : 474,2 (M+1).

Стадія E:

Варіант здійснення 11 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1. РХ-МС (ЕСІ) m/z : 488,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,37 (ш Д, $J=10,54$ З Н), 2Н) 1,79 (шд, $J=10,04$ Гц, 3Н) 2,11 (ш с, 2Н) 2,26-2,31 (м, 3Н) 2,40-2,44 (м, 3Н) 2,89-2,97 (м, 2Н) 4,01-4,09 (м, 2Н) 5,25 (с, 2Н) 6,57 (д, $J=9,41$ Гц, 1Н) 7,45 (д, $J=11,80$ Гц, 3Н) 7,79 (дд, $J=9,41, 2,64$ Гц, 1Н) 8,20-8,26 (м, 2Н) 8,29 (с, 1Н) 8,53-8,56 (м, 1Н) 8,62-8,66 (м, 2Н).

Варіант здійснення 12



Варіант здійснення 12

Стадія A:

Триетиламін (32,08 мг, 317,00 мкмоль, 43,94 мкл) додавали до розчину фенілізоціанату (830,74 мг, 6,97 ммоль) в нітроетані (261,77 мг, 3,49 ммоль, 249,30 мкл) та реакційний розчин перемішували при 50 °С протягом 30 хвилин, потім в реакційний розчин додавали розчин трибутил(етиніл)станану (1,00 г, 3,17 ммоль) в толуолі (8,00 мл), з наступним перемішуванням при 50 °С протягом 5 годин. Тонкошарову хроматографію використовували для визначення завершеності реакції. Потім до розчину додавали воду (100 мл), який потім екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічну фазу потім промивали насиченим сольовим розчином (50 мл) та сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували, використовуючи роторний випарник. Залишок чистили, використовуючи колоночну хроматографію, отримуючи

проміжну сполуку 12A (жовту олійну рідину, 700,00 мг, 42,13 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 373,14 (M+1). 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0,82-0,85 (м, 9 Н) 0,97-1,11 (м, 6Н) 1,20-1,34 (м, 12Н) 1,49-1,52 (м, 3Н) 7,18-7,20 (м, 1Н).

Стадія В:

- 5 Проміжну сполуку 12A (200 мг, 348,77 мкмоль) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25,27 мг, 36,01 мкмоль) додавали до розчину проміжної сполуки 4A (200,00 мг, 360,06 мкмоль) в діоксані (4,00 мл) при 20 °С, потім нагрівали до 100 °С та перемішували протягом 12 годин в атмосфері азоту. Тонкошарову хроматографію використовували для визначення завершеності реакції. Потім в реакційний розчин додавали воду (50 мл), та розчин екстрагували етилацетатом (50 мл *2).
- 10 Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували, використовуючи роторний випарник. Залишок чистили, використовуючи колоночну хроматографію, отримуючи проміжну сполуку 12В (жовту тверду речовину, 110,00 мг, 42,18 % вихід). РХ-МС (ЕСІ) m/z: 557,26 (M+1). 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1,21-1,31 (м, 4 Н) 1,40 (с, 9Н) 1,72-1,81 (м, 2Н) 1,89-1,98 (м, 1Н) 2,22 (с, 3Н) 2,70 (ш с, 2 Н) 3,88 (д, J=6,36 Гц, 2Н) 5,21 (с, 2Н) 6,02 (с, 1Н) 6,63 (д, J=9,54 Гц, 1Н) 7,33-7,37 (м, 1Н) 7,50 (дд, J=9,54, 2,57 Гц, 1Н) 7,57-7,64 (м, 1Н) 7,83 (д, J=2,32 Гц, 1Н) 8,23-8,31 (м, 2Н) 8,38 (с, 2Н).

Стадія С:

- 20 Проміжну сполуку 12С отримували відповідно до способу отримання проміжної сполуки 1G. РХ-МС (ЕСІ) m/z: 457,21 (M+1).

Стадія D:

- 25 Варіант здійснення 12 отримували відповідно до способу отримання варіанта здійснення 1. РХ-МС (ЕСІ) m/z: 471,23 (M+1). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,14-1,21 (м, 2 Н) 1,49 (ш с, 2 Н) 1,79-1,95 (м, 3Н) 1,99 (с, 2 Н) 2,24 (с, 3Н) 2,38-2,38 (м, 1Н) 2,46 (с, 3Н) 3,12 (ш д, J=10,92 Гц, 2Н) 5,29 (с, 2Н) 6,65 (с, 1Н) 7,47 (ш с, 1Н) 7,82-7,90 (м, 1Н) 8,29 (ш с, 2 Н) 8,63 (с, 2Н).

Аналіз 1: зв'язуюча активність ферментного аналізу с-MET

Реагенти та витратні матеріали:

сMET(invitrogenPV3143)

Мітка 236 (Номер партії: 10815978)

- 30 Eu-анти-His AB (MAb анти 6HIS-K)

Корпорація PerkinElmer Envision детектування 665 нм та 615 нм

384-лунковий планшет _в двох напрямках (PerkinElmer #6007299)

Експериментальний принцип:

- 35 Представлений експеримент із аналізом зв'язування кінази LanthaScreen™ Eu, детектування кон'югатів Alexa Fluor або сполучення кінази з агентом-міткою здійснювали додаванням Eu-міченого антитіла. Зв'язування агента-мітки та антитіла та кінази призводило до високого стандарту FRET, при цьому використання інгібітора кінази замість агента-мітки призводило б до втрати FRET.

Експериментальний спосіб:

- 40 1) Антитіло Eu-анти-His AB, фермент сMET, агент-мітка Мітка236 розбавляли.
2) Отримання сполуки: 10 мМ досліджуваної сполуки та референтної сполуки розбавляли 100 % ДМСО до 0,667 мМ, потім використовували повністю автоматизовану мікропланшетну систему попередньої очистки ЕСНО для 3-разового розбавлення з 8 градієнтами концентрування. Представленими були подвійно дубльовані лунки, та кожна з яких по 75 нл.
- 45 3) Суміш з 7,5 мкл антитіла (1/375 нМ) та кінази (10 нМ) додавали до планшету зі сполуками, з наступним додаванням 7,5 мкл мітки (60 нМ). Кінцева концентрація: сMET: 5 нМ, Мітка 236: 30 нМ, Eu-анти-His AB (MAb анти 6HIS-K): 1/750 нМ.

- 50 4) Через 60 хв. інкубування при 4 °С, зчитування Envision проводили на багаторазовоміченому планшетному рідері (дані аналізу 665 нм/615 нм значення сигналу з призмою 5; Ex світло збудження: Лазерне дзеркало 446, Em світло збудження; 615 та 665 нм.

Експериментальний результат: дивіться таблицю 1.

Висновок: сполуки за винаходом мають відносно сильний інгібіторний ефект на фермент с-MET.

Таблиця 1

Досліджувана сполука	c-MET IC ₅₀ (нМ)	Досліджувана сполука	c-MET IC ₅₀ (нМ)
Варіант здійснення 1-2	1,09	Варіант здійснення 7	15,50
Варіант здійснення 2-2	9,33	Варіант здійснення 8-2	3,79
Варіант здійснення 4	6,16	Варіант здійснення 10	69,50
Варіант здійснення 5	2,90	Варіант здійснення 11	5,00
Варіант здійснення 6	4,37		

Аналіз 2: Аналіз інгібіторного ефекту на проліферацію

Реагенти та витратні матеріали:

- 5 1) Клітинна культура: DMEM клітинне середовище, фетальна бичача сироватка, DPBS
 2) Клітинна лінія: МНСС97-Н
 3) Реагент детектування: набір для детектування живих клітин CellTiter-Glo
 4) Інші основні витратні матеріали та реагенти: планшет розбавлення сполуки, планшет проміжної сполуки, досліджуваний планшет, ДМСО

10 Експериментальний принцип:

Кількість АТФ безпосередньо відображає кількість клітин та стан клітин, таким чином, кількість живих клітин може бути безпосередньо виявлено кількісним вимірюванням АТФ. Набір для аналізу живих клітин містить люциферазу та її субстрат. В присутності АТФ стійкий оптичний сигнал випромінюється субстратом, каталізованим люциферазою. Таким чином, 15 кількість АТФ в клітині може бути визначено детектуванням інтенсивності сигналу. Світловий сигнал був пропорційний кількості АТФ в клітині, тоді як АТФ позитивно корелювала з кількістю живих клітин, так що проліферація в клітині могла бути виявлена. Планшет для аналізу, який використовували, аналізували з використанням Envision від PE Corporation.

Експериментальний спосіб:

20 1. Отримання клітинних планшетів

МНСС97-Н клітини висівали окремо в 384-лунокві планшети, кожна з лунок містить 500 клітин. Клітинні планшети розташовували та інкубували в інкубаторі з діоксидом карбону протягом ночі.

2. Отримання сполуки.

25 Ещо використовували для 4-кратного розбавлення та отримували 9 концентрацій, готових для аналізу подвійно дубльованих лунок.

3. Обробка сполуками клітин

Сполуки переносили в клітинні планшети з початковою концентрацією 10 мкМ. Клітинні планшети інкубували в інкубаторі з діоксидом карбону протягом 3 днів.

30 4. Детектування

Реагент Promegaer-Glo додавали в клітинні планшети, та планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хв., щоб стабілізувати люмінесцентний сигнал. PerkinElmer Envision багаторазовомічений аналізатор використовували для зчитувань.

Експериментальні результати: дивіться таблицю 2:

35 Висновок: сполуки за винаходом демонструють гарну інгібіторну активність щодо клітин МНСС97Н.

Таблиця 2

Досліджувана сполука	МНСС97Н клітина IC ₅₀ (нМ)	Досліджувана сполука	МНСС97Н клітина IC ₅₀ (нМ)
Варіант здійснення 1	8,80	Варіант здійснення 7	22,30
Варіант здійснення 2-2	13,80	Варіант здійснення 9-2	22,10
Варіант здійснення 3-2	19,0	Варіант здійснення 10	166,00
Варіант здійснення 4	72,90	Варіант здійснення 11	93,80
Варіант здійснення 5	58,80	Варіант здійснення 12	51,40
Варіант здійснення 6	32,90		

Аналіз 3: фармакодинамічний аналіз підшкірної моделі пухлини ксанотрансплантата клітин

40 МНСС97Н раку печінки

Клітинна культура:

Клітини МНСС97Н культивували в одному шарі in vitro. Умовами культивування було середовище RPMI1640, доповнене 10 % інактивованою нагріванням фетальною бичачою сироваткою, 1 % пеніцилін-стрептоміциновим подвійним антитілом при 37 °С, 5 % діоксиду карбону. Обробку розщепленням та пасируванням трипсином-ЕДТО проводили двічі на тиждень. Коли клітини знаходяться в експоненціальній фазі росту, клітини збирали, підраховували та інокулювали.

Тварина:

BALB/c безтимиусні миші, самці. 6-8 тижневи вік, з масою 18-22 г.

Пухлинна інокуляція:

0,2 мл клітинної суспензії, яка містить 5×10^6 МНСС97Н інокулювалось підшкірно в правий бік кожної миші. Лікарські засоби вводили групою після того, як середній об'єм пухлини досягав приблизно 172 мм³. Експериментальне групування та графік введення показано в таблиці нижче.

Мета аналізу: дослідження того, чи був пригнічений, уповільнений або зупинений ріст пухлини. Діаметри пухлини вимірювали два рази на тиждень, використовуючи штангенциркуль з ноніусом. Формула для розрахунку об'єму пухлини становить $V=0,5a*b^2$, та a та b - це довгі та короткі діаметри пухлини, відповідно. Протипухлинний ефект (TGI) сполук оцінювали за T-C (дні) і T / C (%).

Експериментальні результати: дивіться в таблиці 3.

Висновок: сполуки за винаходом демонструють кращу пухлинно-інгібіторну активність, ніж тепотиніб в фармакодинамічних аналізах підшкірної моделі пухлини ксанотрансплантата гепатомних клітин МНСС97Н.

Таблиця 3:

Оцінка протипухлинної ефективності досліджуваних лікарських засобів в моделі ксанотрансплантата клітин раку печінки людини МНСС97Н (розрахунки на основі 24-го дня - об'єм пухлини після введення лікарського засобу)

група	Об'єм пухлини (мм ³) ^a (24-ий день)	T/C (%)	TGI (%)	значення р ^b
сліпа	2059±305	-	-	-
(тепотиніб)	255±5	12,4	95,6	<0,001
Варіант здійснення 1-2	153±12	7,4	101,0	<0,001
Варіант здійснення 8-2	161±6	7,8	100,6	<0,001

зауваження:

a. середнє значення ± SEM.

b. значення р розраховували на основі об'єма пухлини.

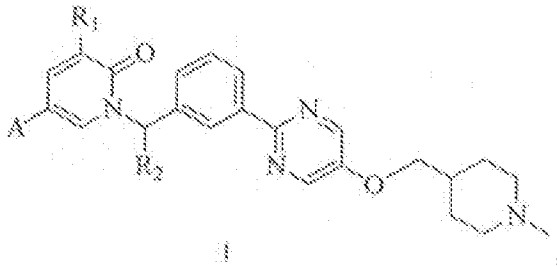
Сполуки за винаходом мають кращу метаболічну стабільність, ніж тепотиніб. Наприклад, t_{1/2} метаболізму частинок печінки у трьох видів варіанта здійснення: людини, щура та миші 1-2 становлять 62,1 хв., 36,5 хв. та 49,1 хв., відповідно. Хоча в тих самих умовах для тепотинібу у трьох видів: людини, щура та миші, t_{1/2} метаболізму частинок печінки становлять 48,3 хв., 10,5 хв. та 12,4 хв., відповідно. Сполуки за винаходом мають подовжений час напіввиведення та час дії на мішень, підвищену метаболічну стабільність та більш чудову інгібуючу активність. Продовження часу напіввиведення зберігатиме концентрацію в крові протягом тривалого часу. Таким чином, у порівнянні з іншим лікарським засобом при лікуванні пухлини, сполуки зменшували б дозу та інтервал між дозами, таким чином, що відповідність пацієнта була б значно покращена.

Оскільки, коли с-MET комбінувався з HGF, він активував MAPK, PI3K/AKT, CDc42/Rac1 та інші шляхи, приводячи до виживання та проліферації пухлинних клітин, тим самим прискорюючи швидкість росту пухлини. Таким чином, піридонова сполука, як інгібітор с- Met, має великі перспективи застосування в цільових терапевтичних лікарських засобах, таких як рак печінки, недрібноклітинний рак легенів та рак шлунка. Особливо при лікуванні раку печінки, дана сполука має точний терапевтичний ефект на рак печінки з високою експресією с-Met. Таким чином, піридонова сполука, як інгібітора с- Met, в представленому винаході, як очікується, буде більш терапевтично ефективним новим лікарським засобом, ніж інші подібні продукти з урахуванням його чудової інгібуючої активності in vivo та in vitro, а також його гарної метаболічної стабільності.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:

5



в якій

R₁ вибрано з H або F;

10 R₂ вибрано з H або CH₃;

коли R₂ не є H, конфігурація атома карбону, зв'язаного з R₂, є R або S;

A вибрано з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу та тіазолілу, кожен з яких необов'язково заміщено 1, 2 або 3 R₃;

15 R₃ вибрано з CN, галогену, C(=O)NH₂ або вибрано з групи, що складається з C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-гетероалкілу та C₃₋₆-циклоалкілу, кожен з яких необов'язково заміщено 1, 2 або 3 R₀;

R₀ вибрано з F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, C(=O)NH₂ або вибрано з групи, що складається з C₁₋₃-алкілу та C₁₋₃-гетероалкілу, кожен з яких необов'язково заміщено 1, 2 або 3 R';

R' вибрано з F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, CH₃, CH₃CH₂, CF₃, CHF₂ або CH₂F;

20 "гетеро" в C₁₋₃-гетероалкілі або C₁₋₆-гетероалкілі вибрано з групи, що складається з -O-, -C(=O)NR'-, -C(=O)NH-, -NR'- та -NH-;

в будь-якому із зазначених вище випадків кількість гетероатомів або гетероатомних груп незалежно вибрано з 1, 2 або 3.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R₀ вибрано з F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, C(=O)NH₂, CH₃, CH₃CH₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂CH₂, (NH₂)₂CH, CH₃O, CH₃CH₂O, CH₃OCH₂, CH₃NH або (CH₃)₂N.

25

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, в якій R₁ є H.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, в якій R₁ є F.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, в якій R₂ є H.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, в якій R₂ є CH₃.

30

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 6, в якій конфігурація атома карбону, зв'язаного з R₂, є R.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 6, в якій конфігурація атома карбону, зв'язаного з R₂, є S.

35

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, в якій R₃ вибрано з CN, галогену, C(=O)NH₂ або вибрано з групи, що складається з C₁₋₃-алкілу та C₁₋₃-гетероалкілу, кожен з яких необов'язково заміщено 1, 2 або 3 R₀.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, в якій R₃ вибрано з CN, F, Cl, Br, CH₃, CH₃CH₂, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃O або C(=O)NH₂.

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, в якій A вибрано з групи,

40

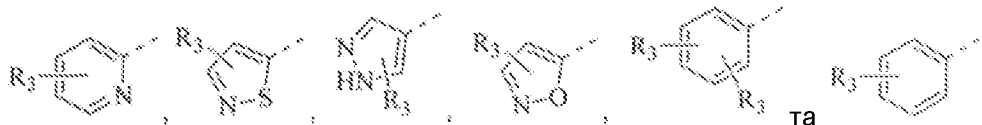
що складається з:



кожен з яких необов'язково заміщено 1, 2 або 3 R₃.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 11, в якій A вибрано з групи, що

складається з:



13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12, в якій A вибрано з групи, що

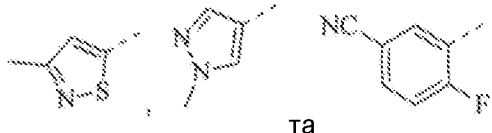


складається з:

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 10 або 13, в якій А вибрано з групи, що

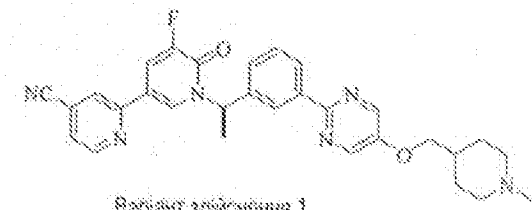


складається з:

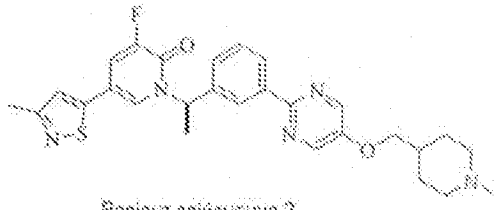


та

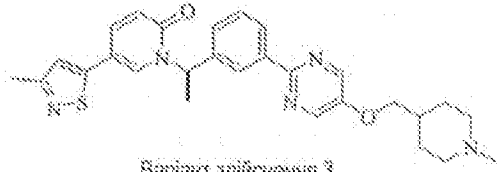
5 15. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з



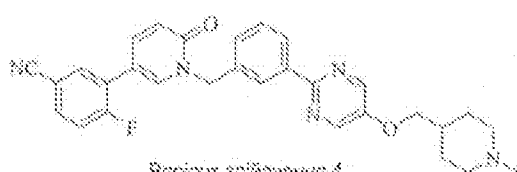
Варіант здійснення 1



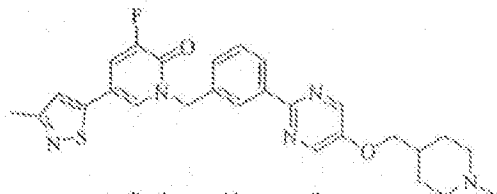
Варіант здійснення 2



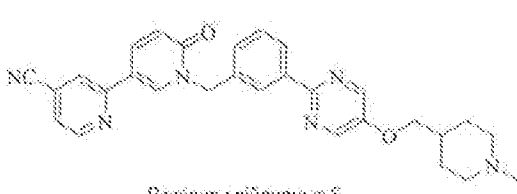
Варіант здійснення 3



Варіант здійснення 4

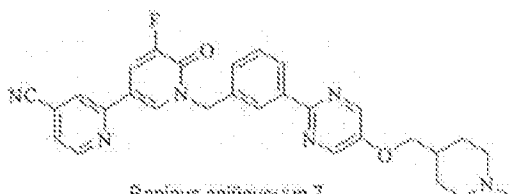


Варіант здійснення 5

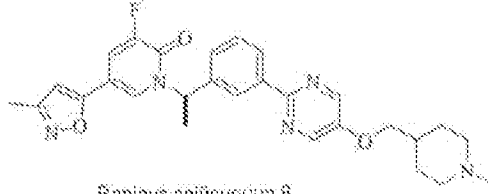


Варіант здійснення 6

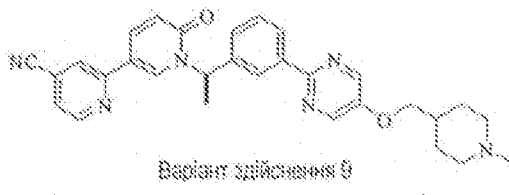
10



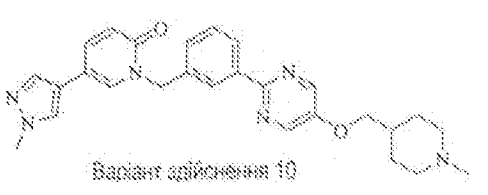
Варіант здійснення 7



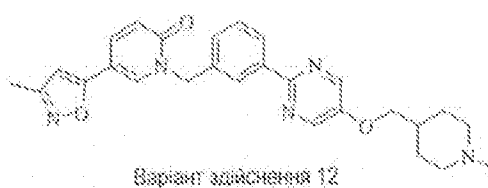
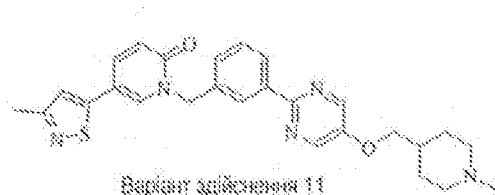
Варіант здійснення 8



Варіант здійснення 9



Варіант здійснення 10



16. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким одним з пп. 1-15, а також фармацевтично прийнятний носій.
- 5 17. Застосування сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким одним з пп. 1-15 або фармацевтичної композиції за п. 16 у виробництві лікарського засобу для лікування пухлини.