



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120087** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
A61P 35/00  
A61P 3/00  
A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 11370</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>18.04.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.10.2019</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/813,782</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>19.04.2013</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.06.2016, Бюл.№ 11</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2019, Бюл.№ 19</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2014/034662, 18.04.2014</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Сунь Япін (US), Лу Лян (US), Яо Веньцін (US), Чжо Цзіньцун (US), У Лянсін (US), Сюй Мейчжун (US), Цянь Дін-Цюань (US), Чжан Фенлей (US), Хе Чуньхун (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ІНСАЙТ ХОЛДІНГС КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>2004/044012 A1, 04.03.2004 WO 2007/136465 A2, 29.11.2007 US 2004/204427 A1, 14.10.2004 US 2004/097493 A1, 20.05.2004 WO 99/61444 A2, 02.12.1999</b></p>
--	---

**(54) БІЦИКЛІЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ЯК ІНГІБІТОРИ FGFR**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується біциклічних гетероциклів і фармацевтичних композицій на їхній основі, які являють собою інгібітори одного або більше ферментів-рецепторів фактора росту фібробластів (FGFR) і є придатними для лікування захворювань, пов'язаних з FGFR, таких як рак.

**UA 120087 C2**



## ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до біциклічних гетероциклів і фармацевтичних композицій на їхній основі, які являють собою інгібітори одного або більше ферментів-рецепторів фактору росту фібробластів (FGFR) і підходять для лікування захворювань, пов'язаних з FGFR, таких як рак.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

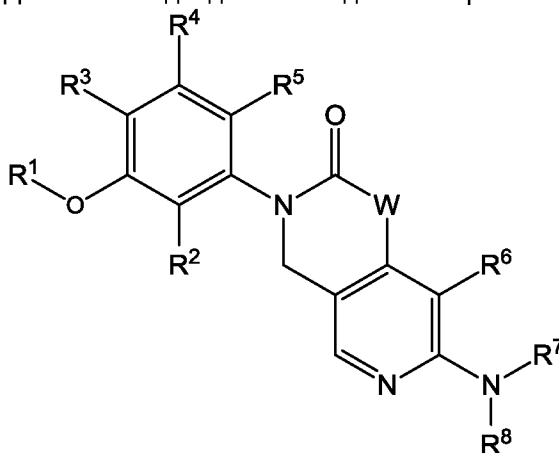
Рецептори фактору росту фібробластів (FGFR) являють собою рецепторні тирозинкінази, які зв'язуються з лігандами фактору росту фібробластів (FGF). Існують чотири білки FGFR (FGFR1-4), які здатні зв'язувати ліганди та беруть участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи розвиток тканин, ангиогенез, загоєння ран і регуляцію метаболізму. При зв'язуванні ліганда рецептори піддають димеризації і фосфорилуванню, що приводить до стимуляції активності протеїнкінази і рекрутуванню багатьох внутрішньоклітинних стикувальних білків. Ці взаємодії полегшують активацію сукупності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, включаючи Ras-MAPK, AKT-PI3K і фосфоліпазу C, які важливі для росту, проліферації і виживаності клітин (огляд наведений в Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). Порухення активації цього шляху - або за допомогою надекспресії лігандів FGF або FGFR, або за допомогою активуючих мутацій в FGFR - може привести до розвитку і прогресуванню пухлини і її стійкості до традиційного лікування раку. Були описані генетичні зміни, що відбуваються в людині при раку, у тому числі ампліфікація генів, хромосомні транслокації і соматичні мутації, які приводять до ліганд-незалежної активації рецепторів. Великомасштабне секвенування ДНК тисяч зразків пухлин показало, що компоненти шляху FGFR є одними з найбільш часто мутуючих при раку в людині. Багато із цих активуючих мутацій, ідентичні генеративним мутаціям, які приводять до синдромів скелетної дисплазії. Механізми, які приводять до порушення лігандозалежної передачі сигналів при захворюванні в людини включають надекспресію FGF і зміни в сплайсингі FGFR, які приводять до появи рецепторів з більш неоднорідною здатністю до зв'язування лігандів (розглянуто в Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Таким чином, розробка інгібіторів, спрямованих на FGFR, може бути цінною для клінічного лікування захворювань, при яких підвищена активність FGF або FGFR.

Типи раку, у які залучені FGF/FGFR, включають, але не обмежуються ними: карциноми (наприклад, сечового міхура, молочної залози, шийки матки, товстої кишки, ендометрія, шлунка, голови і шиї, нирок, печінки, легенів, яєчників, передміхурової залози); гематопоетичні злоякісні новоутворення (наприклад, множинну мієлому, хронічну лімфоцитарну лімфому, Т-клітинний лейкоз дорослих, гострий мієлоїдний лейкоз, неходжкінську лімфому, мієлопроліферативні новоутворення і макроглобулінемію Вальденстрема); і інші новоутворення (наприклад, гліобластому, меланому і рабдоміосаркому). На додаток до ролі в онкогенних новоутвореннях активація, FGFR також зв'язують із скелетними і хондроцитарними розладами, включаючи, але не обмежуючись ними, синдроми ахондроплазії і краніосиностозу.

Існує постійна потреба в розробці нових лікарських засобів для лікування раку і інших захворювань, і інгібітори FGFR, описані в даній заявці, спрямовані на задоволення цієї потреби.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до інгібіторів FGFR, що мають формулу (I):



I або їх фармацевтично прийнятним солям, де змінні в складі даної формули визначені в даній заявці.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку

формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід також відноситься до способів інгібування ферменту FGFR, що включають забезпечення контакту ферменту зі сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю.

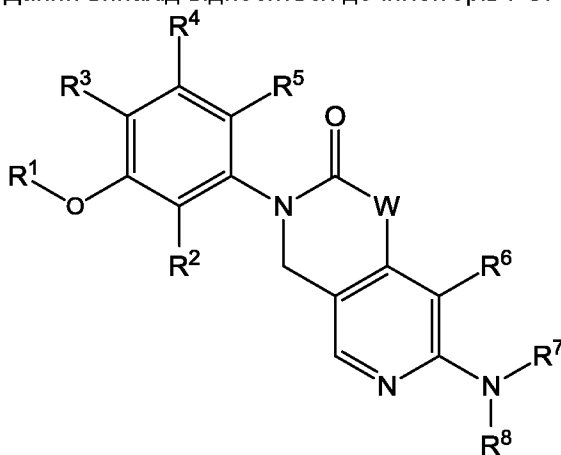
Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, пов'язаного з аномальною активністю або експресією ферменту FGFR, що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що має потребу в такому лікуванні.

Даний винахід також відноситься до сполук формули I для застосування в лікуванні захворювання, пов'язаного з аномальною активністю або експресією ферменту FGFR.

Даний винахід також відноситься до застосування сполук формули I для одержання лікарського засобу для застосування в терапії.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до інгібіторів FGFR, що мають формулу (I):



I

або їх фармацевтично прийнятним солям, де:

W являє собою NR<sup>9</sup>, O або CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>1-6</sub> галогеналкіл або C<sub>3-7</sub> циклоалкіл;

кожний з R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> незалежно вибраний з H, галогену, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, циклопропілу, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>4</sup> являє собою H, галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>1-6</sub> галогеналкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, CN, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу і 4-7-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

R<sup>6</sup> являє собою H, галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>1-6</sub> галогеналкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>;

де R<sup>6</sup> відмінний від H, якщо W являє собою NR<sup>9</sup>;

кожний з R<sup>6a</sup> незалежно вибраний з Су<sup>1</sup>, галогену, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, де

кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^1$ , галогену,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

кожний з  $R^7$  і  $R^8$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-C(O)R^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу, де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{7a}$ ;

кожний з  $R^{7a}$  незалежно вибраний з  $Su^2$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^2$ , галогену,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

$R^9$  являє собою  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкіл, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкіл або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкіл, де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{9a}$ ;

кожний з  $R^{9a}$  незалежно вибраний з  $Su^3$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^3$ , галогену,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  незалежно вибрані з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  або  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ; де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{10a}$ ;

кожний з  $R^{10a}$  незалежно вибраний з  $Su^3$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^2$ , галогену,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкільну групу або 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^3$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, галогену,  $CN$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,

OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, де зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>3</sup>, галогену, CN, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>,  
 5 OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

кожний з R<sup>A</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub> алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу, де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub> алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7a</sup>;

кожний з Су<sup>1</sup>, Су<sup>2</sup> і Су<sup>3</sup> незалежно вибраний з C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>,  
 20 OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>,  
 25 C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> або R<sup>d</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу і циклопропілу, де зазначені C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл і циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>,  
 30 OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

кожний з R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup>, R<sup>d3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup> і R<sup>d4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> і R<sup>d5</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub> алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу, де зазначені C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub> алкіл, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкіл і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>,  
 45 C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

або будь-який з R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, 5-6-членного гетероарилу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>,  
 50 C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, де зазначені C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>,  
 55 OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

або будь-який з R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або



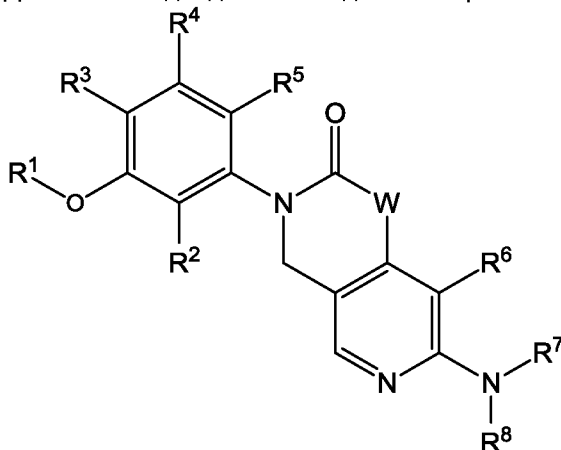
$S(O)_2R^{b6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  і  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ;

кожний з  $R^{a6}$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{c6}$  і  $R^{d6}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{2-4}$  алкенілу і  $C_{2-4}$  алкінілу, де зазначені  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{2-4}$  алкеніл і  $C_{2-4}$  алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкіламіно, ди( $C_{1-4}$  алкіл)аміно,  $C_{1-4}$  галогеналкілу і  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

або будь-який з  $R^{c6}$  і  $R^{d6}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкіламіно, ди( $C_{1-4}$  алкіл)аміно,  $C_{1-4}$  галогеналкілу і  $C_{1-4}$  галогеналкокси; і

кожний з  $R^{e6}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-4}$  алкілу і CN.

Даний винахід відноситься до інгібіторів FGFR, що мають формулу (I):



I

або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

W являє собою  $NR^9$ , O або  $CR^{10}R^{11}$ ;

$R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галогеналкіл або  $C_{3-7}$  циклоалкіл;

кожний з  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^5$  незалежно вибраний з H, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, циклопропілу, CN,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$R^4$  являє собою H, галоген,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, CN,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})R^{b1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  і  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу і 4-7-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  і  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;

$R^6$  являє собою H, галоген,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})R^{b2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  або  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ; де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{6a}$ ;

де  $R^6$  відмінний від H, якщо W являє собою  $NR^9$ ;

кожний з  $R^{6a}$  незалежно вибраний з  $Cu^1$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Cu^1$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,



$C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  і  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

кожний з  $R^7$  і  $R^8$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $-C(O)R^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу, де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{7a}$ ;

кожний з  $R^{7a}$  незалежно вибраний з  $Su^2$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^2$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a3}$ ,  $SR^{a3}$ ,  $C(O)R^{b3}$ ,  $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(O)OR^{a3}$ ,  $OC(O)R^{b3}$ ,  $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ ,  $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ ,  $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)R^{b3}$ ,  $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ ,  $S(O)_2R^{b3}$  і  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

$R^9$  являє собою H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкіл, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкіл або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкіл, де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{9a}$ ;

кожний з  $R^{9a}$  незалежно вибраний з  $Su^3$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^3$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  незалежно вибрано з H  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})R^{b4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  або  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ; де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{10a}$ ;

кожний з  $R^{10a}$  незалежно вибраний з  $Su^3$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу і  $C_{2-6}$  алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^2$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкільну групу або 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^3$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  і

$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Cu^3$ , галогену,  $CN$ ,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

кожний з  $R^A$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу, де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{7a}$ ;

кожний з  $Cu^1$ ,  $Cu^2$  і  $Cu^3$  незалежно вибраний з  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 3-10-членного гетероциклоалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})R^{b5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ; де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{a5}$ ,  $SR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $OC(O)R^{b5}$ ,  $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ,  $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)R^{b5}$ ,  $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $S(O)_2R^{b5}$  і  $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

кожний з  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  або  $R^d$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу і циклопропілу, де зазначені  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл і циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу, галогену,  $CN$ ,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $OC(O)R^{b6}$ ,  $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  і  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ;

кожний з  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$ ,  $R^{d3}$ ,  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$  і  $R^{d4}$ ,  $R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$  і  $R^{d5}$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу, де зазначені  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкіл, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкіл і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галогеналкілу, галогену,  $CN$ ,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $OC(O)R^{b6}$ ,  $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  і  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ;

або будь-який з  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-6-членного гетероарилу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, галогену,  $CN$ ,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $OC(O)R^{b6}$ ,  $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  і  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ , де зазначені  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $CN$ ,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{a6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $C(O)OR^{a6}$ ,  $OC(O)R^{b6}$ ,  $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ ,  $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ ,  $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)R^{b6}$ ,  $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ ,  $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  і  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ;

або будь-який з  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-6-



алкенілу і  $C_{2-4}$  алкінілу, де зазначені  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{2-4}$  алкеніл і  $C_{2-4}$  алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкіламіно, ди( $C_{1-4}$  алкіл)аміно,  $C_{1-4}$  галогеналкілу і  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

5 або будь-який з  $R^{c6}$  і  $R^{d6}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  алкілтію,  $C_{1-4}$  алкіламіно, ди( $C_{1-4}$  алкіл)аміно,  $C_{1-4}$  галогеналкілу і  $C_{1-4}$  галогеналкокси; і кожний з  $R^{e6}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-4}$  алкілу і CN.

10 У деяких варіантах реалізації W являє собою  $NR^9$  або  $CR^{10}R^{11}$ .

У деяких варіантах реалізації W являє собою  $NR^9$ .

У деяких варіантах реалізації  $R^9$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

У деяких варіантах реалізації  $R^9$  являє собою метил.

15 У деяких варіантах реалізації  $R^9$  являє собою  $C_{6-10}$  арил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкіл, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкіл або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкіл, де кожний з зазначених  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{9a}$ .

20 У деяких варіантах реалізації  $R^9$  являє собою  $C_{6-10}$  арил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкіл або (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкіл, де кожний з зазначених  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$  алкілу і (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$  алкілу необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену і  $C_{1-4}$  алкілу.

25 У деяких варіантах реалізації  $R^9$  являє собою феніл, 2H-тетразол-5-іл, бензил, 1H-піразол-4-ілметил, циклопентил або циклопропілметил, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з F і метилу.

У деяких варіантах реалізації W являє собою  $CR^{10}R^{11}$ .

30 У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

У деяких варіантах реалізації кожний з  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являє собою метил.

35 У деяких варіантах реалізації  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкілну групу або 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, кожна з яких необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^3$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу, галогену, CN,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ , де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^3$ , галогену, , CN,  $OR^{a4}$ ,  $SR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$ ,  $OC(O)R^{b4}$ ,  $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ ,  $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ ,  $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)R^{b4}$ ,  $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ ,  $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$  і  $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ .

40 У деяких варіантах реалізації  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкілну групу.

45 У деяких варіантах реалізації  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропілну групу.

У деяких варіантах реалізації  $R^1$  являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою фтор.

50 У деяких варіантах реалізації  $R^3$  являє собою H.

У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою  $OR^{a1}$ .

У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою метокси.

У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою фтор.

55 У деяких варіантах реалізації  $R^6$  являє собою H.

У деяких варіантах реалізації  $R^6$  являє собою H і W являє собою  $CR^{10}R^{11}$ .

60 У деяких варіантах реалізації  $R^6$  являє собою H, галоген,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{6-10}$  арил, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або  $OR^{a2}$ ; де кожний з зазначених  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{6-10}$  арилу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними

з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>6-10</sub> арилу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 6-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 6-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 6-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 6-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою хлор, метил, етил, CN, етокси, метоксиетокси, фенокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, феніл, 4-фторфеніл, бензил, фенілетил, 2-фенілвініл, 3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, 1Н-піразол-4-іл, 1-метил-1Н-піразол-5-іл, 1-метил-1Н-піразол-4-іл, 1-етил-1Н-піразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразол-4-іл або 1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою метил, етил, CN, етокси, метоксиетокси, фенокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, феніл, 4-фторфеніл, бензил, фенілетил, 2-фенілвініл, 3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, 1Н-піразол-4-іл, 1-метил-1Н-піразол-5-іл, 1-метил-1Н-піразол-4-іл, 1-етил-1Н-піразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-1Н-піразол-4-іл або 1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації R<sup>6</sup> являє собою піразоліл, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

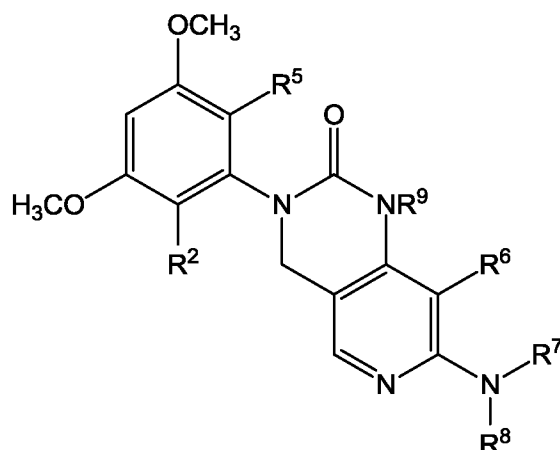
У деяких варіантах реалізації кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, -C(O)R<sup>A</sup>, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу, де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7a</sup>;

У деяких варіантах реалізації кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно вибраний з H, 2-гідроксипропілу, -C(O)OCH<sub>3</sub>, 3-фторфенілу, циклопропілу, циклобутилу, 3,3-дифторциклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, 4-гідроксицилогексилу, метилу, 1-метил-1Н-піразол-4-ілу, піридин-3-ілу, N-метилпіперидин-4-ілу, тетрагідро-2Н-піран-4-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-фенілетилу, (1-метил-1Н-піразол-4-іл)метилу, 2-морфоліно-4-ілетилу, піридин-2-ілметилу, N-метилпіперазин-1-ілетилу і тетрагідрофуран-2-ілметилу.

У деяких варіантах реалізації один із R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> являє собою H.

У деяких варіантах реалізації кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> являє собою H.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом мають формулу IIa:



IIa.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>2</sup> являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>2</sup> являє собою фтор.

5 У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>5</sup> являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>5</sup> являє собою фтор.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>6</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, 10 C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, 15 C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>6</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 6-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 6-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними 20 з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 6-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 6-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними 25 з R<sup>6a</sup>.

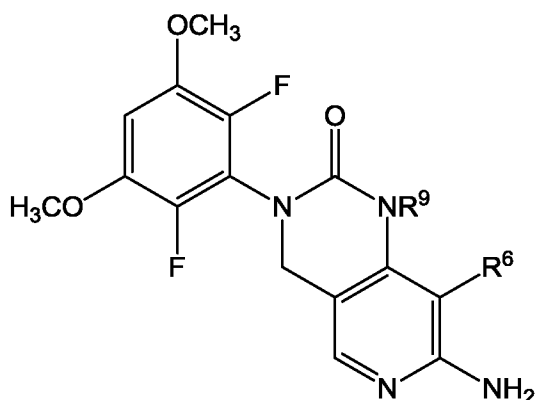
У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>6</sup> являє собою хлор, метил, етил, CN, етокси, метоксиетокси, фенокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, феніл, 4-фторфеніл, бензил, фенілетил, 2-фенілвініл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, 1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-5-іл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-1H-піразол-4-іл, 1-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл або 1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл. 30

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>6</sup> являє собою метил, етил, CN, етокси, метоксиетокси, фенокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, феніл, 4-фторфеніл, бензил, фенілетил, 2-фенілвініл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, 1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-5-іл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-1H-піразол-4-іл, 1-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл або 1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл. 35

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>9</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIa, R<sup>9</sup> являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом мають формулу IIb:



(IIb).

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>6</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>6</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 6-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 6-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, феніл, 5-6-членний гетероарил, 6-членний гетероциклоалкіл, CN або OR<sup>a2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, фенілу, 6-6-членного гетероарилу і 6-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>.

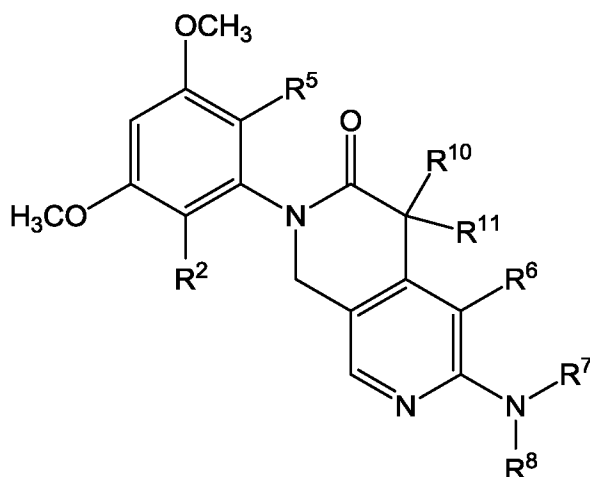
У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>6</sup> являє собою хлор, метил, етил, CN, етокси, метоксиетокси, фенокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, феніл, 4-фторфеніл, бензил, фенілетил, 2-фенілвініл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, 1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-5-іл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-1H-піразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл або 1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>6</sup> являє собою метил, етил, CN, етокси, метоксиетокси, фенокси, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси, феніл, 4-фторфеніл, бензил, фенілетил, 2-фенілвініл, 3,6-дигідро-2H-піран-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, 1H-піразол-4-іл, 1-метил-1H-піразол-5-іл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1-етил-1H-піразол-4-іл, 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-іл або 1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>9</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIb, R<sup>9</sup> являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом мають формулу IIIa:



IIIa.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>2</sup> являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>2</sup> являє собою фтор.

5 У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>5</sup> являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>5</sup> являє собою фтор.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>6</sup> являє собою Н.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, кожний з R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> являє собою C<sub>1-6</sub> алкіл.

10 У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, кожний з R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкільну групу або 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, де зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>3</sup>, галогену, CN, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкільну групу.

25 У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільну групу.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно вибраний з Н, C<sub>1-6</sub> алкілу, -C(O)R<sup>a</sup>, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу, де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub> алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7a</sup>;

35 У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно вибраний з Н, 2-гідроксипропілу, -C(O)OCH<sub>3</sub>, 3-фторфенілу, циклопропілу, циклобутилу, 3,3-дифторциклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, 4-гідроксициклогексилу, метилу, 1-метил-1Н-піразол-4-ілу, піридин-3-ілу, N-метилпіперидин-4-ілу, тетрагідро-2Н-піран-4-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-фенілетилу, (1-метил-1Н-піразол-4-іл)метилу, 2-морфоліно-4-ілетилу, піридин-2-ілметилу, N-метилпіперазин-1-ілетилу і тетрагідрофуран-2-ілметилу.

40 У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, один з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> являє собою Н.

У деяких варіантах реалізації, у яких сполука має формулу IIIa, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> являє собою Н.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом мають формулу IIIb:





групою, що не представляє собою водень. Слід розуміти, що заміщення при даному атомі обмежене валентністю.

Застосовуваний у даній заявці термін " $C_{i-j}$ ", де  $i$  та  $j$  являють собою цілі числа, використований у комбінації з хімічною групою, позначає діапазон числа атомів вуглецю в хімічній групі, де  $i-j$  визначають діапазон. Наприклад,  $C_{1-6}$  алкіл відноситься до алкільної групи, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

Застосовуваний у даній заявці термін "алкіл", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає насичену вуглеводневу групу, яка може являти собою лінійний або розгалужений ланцюг. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкільних фрагментів включають, але не обмежуються ними, хімічні групи, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропіл і тому подібні. У деяких варіантах реалізації алкільна група являє собою метил, етил або пропіл.

Застосовуваний у даній заявці термін "алкеніл", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає алкільну групу, що містить один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. У деяких варіантах реалізації алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 1 до 4 або від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл і тому подібні.

Застосовуваний у даній заявці термін "алкініл", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає алкільну групу, що містить одну або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропин-1-іл, пропин-2-іл і тому подібні. У деяких варіантах реалізації алкінільний фрагмент містить від 2 до 6, від 1 до 4 або від 2 до 4 атомів вуглецю.

Застосовуваний у даній заявці термін "гало" або "галоген", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, включає фтор, хлор, бром і йод. У деяких варіантах реалізації галоген являє собою F або Cl. У деяких варіантах реалізації галоген являє собою F.

Застосовуваний у даній заявці термін "галогеналкіл", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає алкільну групу, що містить аж до заповнення валентності в якості замісників атоми галогену, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах реалізації атоми галогену являють собою атоми фтору. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади галогеналкільних груп включають  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  і їм подібні.

Застосовуваний у даній заявці термін "алкокси", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули -O-алкіл. Приклади алкокси груп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси і ізопропокси), трет-бутокси і тому подібні. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю.

Застосовуваний у даній заявці термін "галогеналкокси", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули -O-галогеналкіл. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладом галогеналкокси групи є  $-OCF_3$ .

Застосовуваний у даній заявці термін "аміно", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає  $NH_2$ .

Застосовуваний у даній заявці термін "алкіламіно", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули -NH(алкіл). У деяких варіантах реалізації алкіламіногрупа містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкіламіногруп включають метиламіно, етиламіно, пропіламіно (наприклад, н-пропіламіно і ізопропіламіно) і тому подібні.

Застосовуваний у даній заявці термін "диалкіламіно", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули -N(алкіл) $_2$ . Приклади диалкіламіногруп включають диметиламіно, диетиламіно, дипропіламіно (наприклад, ди(н-пропіл) аміно і ди(ізопропіл)аміно) і тому подібні. У деяких варіантах реалізації кожна алкільна група незалежно містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю.

Застосовуваний у даній заявці термін "алкілтіо", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули -S-алкіл. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю.

Застосовуваний у даній заявці термін "алкіл", використований окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає неароматичний циклічний вуглеводень, включаючи циклізовані алкільні і алкенільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3, або 4 конденсованих, з'єднаних містковим зв'язком або спіро-кільця) кільцеві системи. Крім того, у визначення циклоалкілу також включені фрагменти, які

містять одне або більше ароматичне кільце (наприклад, арильні або гетероарильні кільця), конденсоване (тобто, що має зв'язок) із циклоалкільним кільцем, наприклад, бензопохідні циклопентану, циклогексену, циклогексану і тому подібні, або піридопхідні циклопентану або циклогексану. Утворюючі кільце атоми вуглецю в циклоалкільній групі можуть бути  
5 необов'язково заміщені оксо. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілидени. Термін "циклоалкіл" включає також циклоалкільні групи на чолі містка (наприклад, неароматичні циклічні вуглеводневі фрагменти, що містять щонайменше один вуглець на чолі містка, такі як адамантан-1-іл) і спіроциклоалкільні групи (наприклад, неароматичні вуглеводневі фрагменти, що містять щонайменше два кільця, конденсовані через один атом вуглецю, такі як  
10 спіро[2.5]октан і тому подібні). У деяких варіантах реалізації циклоалкільна група містить від 3 до 10 кільцевих елементів, від 3 до 7 кільцевих елементів або від 3 до 6 кільцевих елементів. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна група є моноциклічною. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна група являє собою  $C_{3-7}$  моноциклічну циклоалкільну групу. Приклади  
15 циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогептил, циклогептеніл, циклогексеніл, циклогексациеніл, циклогептатриеніл, норборніл, норпініл, норкарніл, тетрагідронафтаденіл, октагідронафтаденіл, інданіл і тому подібні. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

20 Застосовуваний у даний заявці термін "циклоалкілалкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули циклоалкіл-алкіл-. У деяких варіантах реалізації алкільна частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 атом(ів) вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна частина містить від 3 до 10 кільцевих елементів або від 3 до 7  
25 кільцевих елементів. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна частина є моноциклічною. У деяких варіантах реалізації циклоалкільна частина являє собою  $C_{3-7}$  моноциклічну циклоалкільну групу.

Застосовуваний у даний заявці термін "гетероциклоалкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає неароматичне кільце або систему кілець, яка  
30 необов'язково може містити одну або декілька алкеніленових або алкініленових груп у складі кільцевої структури, що містить щонайменше один кільцевий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, сірки, кисню і фосфору. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3, або 4 конденсованих, з'єднаних містковим зв'язком або спіро-кільця) кільцеві системи. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група являє  
35 собою моноциклічну або біциклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню. Крім того, у визначення гетероциклоалкілу також включені фрагменти, які містять одне або більше ароматичне кільце (наприклад, арильні або гетероарильні кільця), конденсоване (тобто, що має зв'язок) з неароматичним гетероциклоалкільним кільцем, наприклад, 1,2,3, 4-тетрагідрохіноліном, і тому подібні.  
40 Гетероциклоалкільні групи можуть також включати гетероциклоалкільні групи на чолі містка (наприклад, гетероциклоалкільний фрагмент, що містить щонайменше один атом на чолі містка, такий як азаадамантан-1-іл і тому подібні) і спірогетероциклоалкільні групи (наприклад, гетероциклоалкільний фрагмент, що містить щонайменше два кільця, конденсовані через один атом, такий як [1,4-диокса-8-аза-спіро[4.5]декан-N-іл] і тому подібні). У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група містить від 3 до 10 кільцеутворюючих атомів, від 4 до 10  
45 кільцеутворюючих атомів або від 3 до 8 кільцеутворюючих атомів. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група містить від 1 до 5 гетероатомів, від 1 до 4 гетероатомів, від 1 до 3 гетероатомів або від 1 до 2 гетероатомів. Атоми вуглецю або гетероатоми в кільці(ях) гетероциклоалкільної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонілу, N-оксиду або сульфонільної групи (або іншому окисненому зв'язку) або атом азоту може бути  
50 кватернізований. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна частина являє собою  $C_{2-7}$  моноциклічну гетероциклоалкільну групу. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група являє собою морфолінове кільце, піролідінове кільце, піперазінове кільце, піперідінове  
55 кільце, дигідропіранове кільце, тетрагідропіранове кільце, тетрагідропіридин, азетидінове кільце або тетрагідрофуранове кільце.

Застосовуваний у даний заявці термін "гетероциклоалкілалкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули гетероциклоалкіл-алкіл-. У деяких  
60 варіантах реалізації алкільна частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 атом(ів) вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна частина містить від 3 до 10 кільцевих елементів, від 4

до 10 кільцевих елементів або від 3 до 7 кільцевих елементів. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна частина є моноциклічною. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна частина являє собою  $C_{2-7}$  моноциклічну гетероциклоалкільну групу.

5 Застосовуваний у даній заявці термін "арил", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає моноциклічний або поліциклічний (наприклад, що має 2 конденсованих кільця) ароматичний вуглеводневий фрагмент, такий як, але не обмежуючись ними, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил і тому подібні. У деяких варіантах реалізації арильні групи містять від 6 до 10 атомів вуглецю або 6 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації арильна група являє собою моноциклічну або біциклічну групу. У деяких варіантах реалізації арильна група являє собою феніл або нафтил.

10 Застосовуваний у даній заявці термін "арилалкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули арил-алкіл-. У деяких варіантах реалізації алкільна частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 атом(ів) вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах реалізації арильна частина являє собою феніл. У деяких варіантах реалізації арильна група є моноциклічною або біциклічною групою. У деяких варіантах реалізації арилалкільна група являє собою бензил.

20 Застосовуваний у даній заявці термін "гетероарил", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає моноциклічний або поліциклічний (наприклад, що має 2 або 3 конденсованих кільця) ароматичний вуглеводневий фрагмент, що містить у кільці один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню. У деяких варіантах реалізації гетероарильна група являє собою моноциклічну або біциклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню. Приклади гетероарильних групи включають, але не обмежуються ними, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил, тиєніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотиєніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2, 4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індоліл, піроліл, азоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензізоксазоліл, імідазо[1,2-b]тіазоліл або їм подібні. Атоми вуглецю або гетероатоми в кільці(ях) гетероарильної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонілу, N-оксиду або сульфонільної групи (або іншого окисненого зв'язку) або атом азоту може бути кватернізований, за умови, що зберігається ароматичний характер кільця. В одному варіанті реалізації гетероарильна група являє собою 3-10-членну гетероарильну групу. В іншому варіанті реалізації гетероарильна група являє собою 4-10-членну гетероарильну групу. В іншому варіанті реалізації гетероарильна група являє собою 3-7-членну гетероарильну групу. В іншому варіанті реалізації гетероарильна група являє собою 5-6-членну гетероарильну групу.

35 Застосовуваний у даній заявці термін "гетероарилалкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, позначає групу формули гетероарил-алкіл-. У деяких варіантах реалізації алкільна частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 атом(ів) вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна частина являє собою метилен. У деяких варіантах реалізації гетероарильна частина являє собою моноциклічну або біциклічну групу, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню.

45 Сполуки, що описані тут, можуть бути асиметричними (наприклад, що мають один або більше стереоцентрів). Усі стереоізомери, такі як енантіомери і диастереомери, маються на увазі, якщо не зазначене інше. Сполуки згідно з даним винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені в оптично активних або рацемічних формах. У даній області техніки відомі способи одержання оптично активних форм з оптично неактивних вихідних матеріалів, наприклад, шляхом поділу рацемічних сумішей або стереоселективного синтезу. Багато геометричних ізомерів олефінів,  $C=N$  подвійних зв'язків і тому подібні також можуть бути присутніми в описаних тут сполуках, і всі такі стабільні ізомери передбачаються в даному винаході. Цис- і транс-геометричні ізомери сполук згідно з даним винаходом описані і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді розділених ізомерних форм.

50 Поділ рацемічних сумішей сполук може бути здійснений за допомогою будь-якого із численних способів, відомих у даній області техніки. Приклад способу, що включає дробову перекристалізацію із застосуванням хіральної кислоти, що розщеплює, яка являє собою оптично активну солеутворюючу органічну кислоту. Підходящі поділяючі агенти для фракційної перекристалізації являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- і L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоілвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти. Інші агенти, що розщеплюють, підходять для фракційної кристалізації, включають стереоізомерно

чисті форми метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або диастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцинолу, норфедрину, ефедрину, N-метилефедрину, циклогексилетиламіну, 1,2-діаміноциклогексану і тому подібні.

5 Розщеплення рацемічних сумішей також може бути здійснене шляхом елюювання в колонці, заповненій оптично активним агентом, що розщеплює (наприклад, динітробензоілфенілгліцином). Підходяща композиція елююючого розчинника може бути визначена фахівцем у даній області.

10 Сполуки згідно з винаходом також включають таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються в результаті обміну місцями одинарного зв'язку із сусіднім подвійним зв'язком разом із супутньою міграцією протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являють собою ізомерні стани протонування, що мають таку ж емпіричну формулу і повний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кето-енольні пари, амід-імідні кислотні пари, лактам - лактимні пари, енамін-імінні пари і кільцеві форми, де протон може займати два або більше положень гетероциклічної системи, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H- 1,2, 15 4-триазол, 1H- і 2H- ізоіндол і 1H- і 2H- піразол. Таутомерні форми можуть перебувати в рівновазі або бути стерично заблоковані в одній формі шляхом відповідного заміщення.

Сполуки згідно з даним винаходом також включають усі ізотопи атомів у проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

20 Мається на увазі, що застосовуваний у даній заявці термін "сполука" включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи зображених структур.

Усі сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути присутні разом з іншими речовинами, такими як вода і розчинники (наприклад, у вигляді гідратів і сольватів) або можуть бути ізольовані.

25 У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом або їх солі по суті ізольовані. "По суті ізольовані" означає, що сполука щонайменше частково або суттєво відділена від навколишнього середовища, у якому вона була утворена або виявлена. Частковий поділ може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками згідно з винаходом. Істотний поділ може включати композиції, що містять щонайменше приблизно 50 мас. %, 30 щонайменше приблизно 60 мас. %, щонайменше приблизно 70 мас. %, щонайменше приблизно 80 мас. %, щонайменше приблизно 90 мас. %, щонайменше приблизно 95 мас. %, щонайменше приблизно 97 мас. % або щонайменше приблизно 99 мас. % сполук згідно з даним винаходом або їх солей. Способи виділення сполук і їх солей є звичайними в даній області.

35 Фраза "фармацевтично прийнятний" застосовується в даній заявці для позначення тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які в рамках здорового медичного судження підходять для застосування в контакті із тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергійної реакції або інших проблем або ускладнень, відповідаючи розумному співвідношенню користь/ризик.

40 Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у даній заявці. Застосовуваний у даному описі термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих сполук, для одержання яких вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот з основними залишками, такими як аміни; лужні або органічні солі з кислотними залишками, такими як карбонові кислоти; і таке інше. Фармацевтично прийнятні солі 45 згідно з даним винаходом включають нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані звичайними хімічними способами з вихідної сполуки, що містить основні або кислотні фрагменти. Як правило, такі солі можуть бути 50 отримані шляхом взаємодії вільних кислотних або основних форм зазначених сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші двох розчинників; Як правило, переважні неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (АЦН). Списки підходящих солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 55 (1977), повністю включених тут у дану заявку за допомогою посилання.

60 У даній заявці можуть застосовуватися наступні аббревіатури: AcOH (оцтова кислота); Ac<sub>2</sub>O (оцтовий ангідрид); aq. (водний); atm. (атмосфера(и)); Boc(трет-бутоксикарбоніл); br (широкий); Cbz (карбоксібензил); розрах. (розраховане); d (дублет); dd (дублет дублетів); ДХМ (дихлорметан); ДЕАД (диетилазодикарбоксилат); ДИАД (N,N'-диізопропілазодикарбоксилат);

ДИПЕА (N,N-диізопропілетиламін); ДМФА (N,N-диметилформамід); Et (етил); EtOAc (етиловий ефір оцтової кислоти); г (грам(и)); год (година(и)); HATU (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азобензотриазол-1-іл)уронійгексафторфосфат); HCl (соляна кислота); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); Гц (герц); J (константа зв'язування); РХМС (рідинна хроматографія - мас-спектрометрія); m (мультиплет); M (молярний); м-ХПБК (3-хлорпероксибензойна кислота); MgSO<sub>4</sub> (сульфат магнія); MS (мас-спектрометрія); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); MeOH (метанол); mg (міліграм(и)); хв. (хвилина(и)); мл (мілілітр(и)); ммоль (мілімоль(и)); N (нормальний); NaHCO<sub>3</sub> (бікарбонат натрія); NaOH (гідроксид натрія); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (сульфат натрія); NH<sub>4</sub>Cl (хлорид амонія); NH<sub>4</sub>OH (гідроксид амонія); нМ (наномолярний); ЯМР (спектроскопія ядерного магнітного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Pd (паладій); Ph (феніл); pM (пікомолярний); ПМБ (пара-метоксибензил), POCl<sub>3</sub> (фосфорилхлорид); ОФ-ВЕРХ (оберненофазова високоєфективна рідинна хроматографія); s (синглет); t (триплет або третинний); ТБС (трет-бутилдиметилсіліл); трет (третинний); tt (триплет триплетів); t-Bu (трет-бутил); ТФОК (трифтороцтова кислота); ТГФ (тетрагідрофуран); мкг (мікрограм(и)); мкл (мікролітр(и)); мкМ (мікомолярний); мас. % (масовий відсоток).

#### Синтез

Сполуки згідно з даним винаходом, включаючи їх солі, можуть бути отримані із застосуванням відомих способів органічного синтезу і можуть бути синтезовані відповідно до будь-якого із численних можливих шляхів синтезу.

Реакції для одержання сполук згідно з даним винаходом можуть бути здійснені в підходящих розчинниках, які легко може вибрати фахівець в області органічного синтезу. Підходящі розчинники можуть бути, по суті, інертні стосовно вихідних матеріалів (реагент), проміжним продуктом або при температурах, при яких проводять реакції, наприклад, температурах, які можуть варіюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може бути здійснена в одному розчиннику або в суміші, що складається з більше ніж одного розчинника. Залежно від конкретної стадії реакції, підходящі розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути вибрані фахівцем у даній області.

Одержання сполук згідно з даним винаходом може містити в собі захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту і зняття захисту і вибір відповідних захисних груп можуть бути легко визначені фахівцем у даній області. Хімія захисних груп описана, наприклад, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), повністю включеної в даний опис за допомогою посилання.

Реакції можна контролювати відповідно до будь-якого підходящого способу, відомого у даній області. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними засобами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, <sup>1</sup>H або <sup>13</sup>C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима) або мас-спектрометрія, або за допомогою хроматографії, такої як високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

Вираз "температура навколишнього середовища", "кімнатна температура" і "кімн.", застосовувані в даній заявці, відомі в даній області, і вони зазвичай відносяться до температури, наприклад температури реакції, приблизно відповідній до температури в приміщенні, у якому проводять реакцію, наприклад, температурі від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

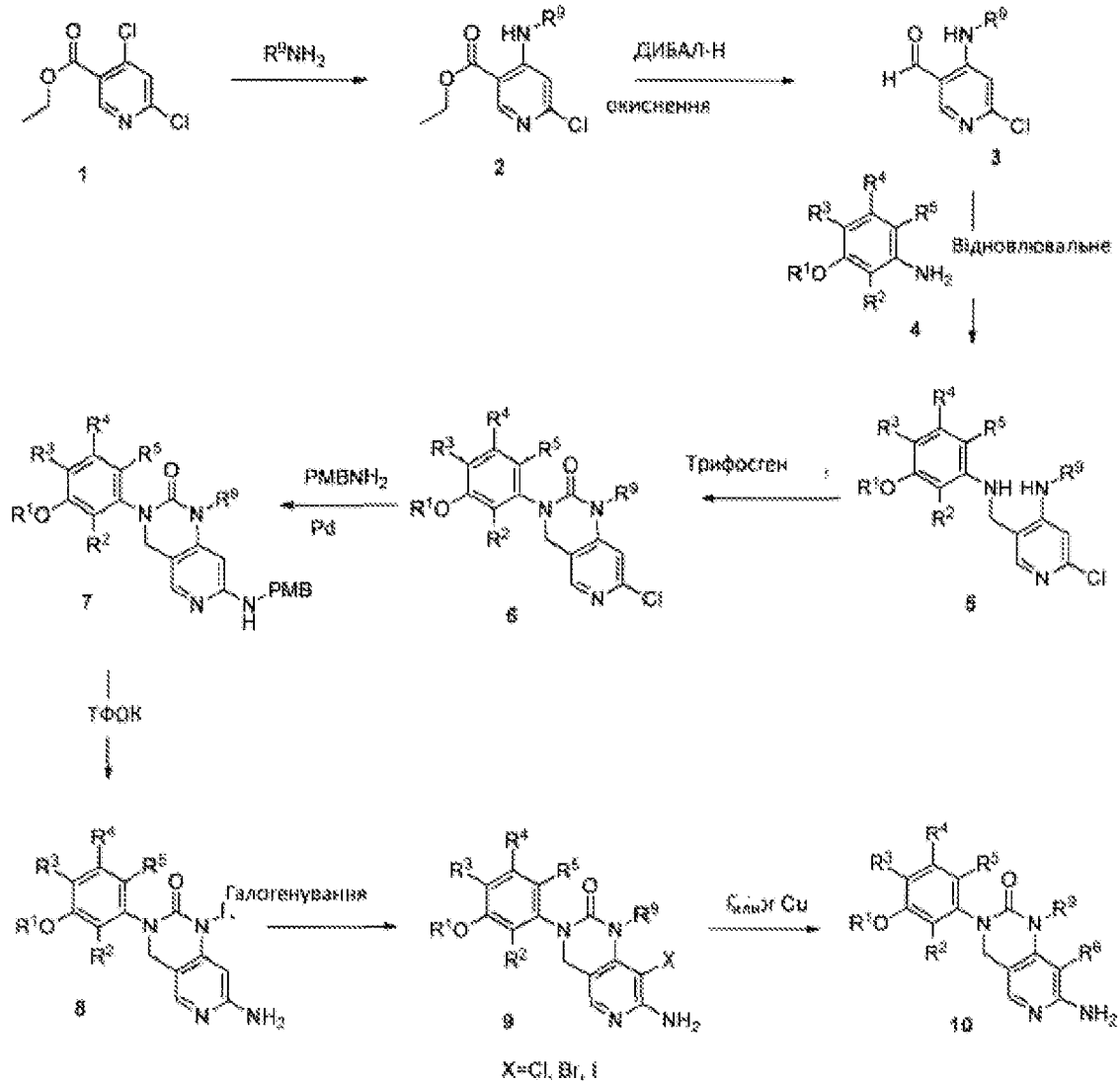
Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані відповідно до численних підготовчих шляхів, відомих у літературі. Приклади способів синтезу для одержання сполук згідно з даним винаходом представлені нижче в схемах.

Серія біциклічних похідних сечовини формули 10 може бути отримана способами, описаними в схемі 1. Складний аміноєфір 2 може бути отриманий шляхом виробки підходящих амінів R<sup>9</sup>NH<sub>2</sub> складним ефіром 1. Отриманий складний ефір 2 піддають послідовності окисно-відновних реакцій з одержанням альдегіду 3. Приклади відновлюваних реагентів включають ДИБАЛ-Н (диізобутилалюмінійгідрид), ЛАГ (алюмогідрид літію), Супер-Н (літіїтриетилборгідрид) і т.д.; і приклади окиснювачів включають періодинан Деса-Мартіна, MnO<sub>2</sub>, окиснення по Сверну і т. д. Анілінову сполуку 5 синтезують шляхом зв'язування альдегіду 3 і аніліну 4 шляхом відновлюваного амінування. Потім може бути здійснена циклізація діаміносполуки 5 із трифосгеном або еквівалентом, таким як карбонілдиімідазол (КДІ), фосген, дифосген і т. д., з одержанням біциклічних похідних сечовини формули 6. Заміщення хлориду 4-метоксибензиламіном (ПМБ-NH<sub>2</sub>) за допомогою каталізатора на основі паладію і наступне зняття захисної групи із ПМБ (4-метоксибензил) групи за допомогою трифтороцтової кислоти (ТФОК) може забезпечити амінопіридинову сполуку 8. Галогенування піридинового кільця відповідним галогенуючим реагентом, таким як, наприклад, NBS (N-бромсукцинімід), NCS (N-

хлорсукцинімід) NIS (N-йодсукцинімід) і т. д., може забезпечити введення галогену для подальшої виробки. Різні групи можуть бути приєднані шляхом каталізованого паладієм зв'язування, включаючи, але не обмежуючись цим, зв'язування по Сузукі, зв'язування по Стилю, зв'язування по Негіші, зв'язування по Соногаширу і т. д. і шляхом каталізованого міддю зв'язування по Ульману з одержанням сполуки 10.

5

Схема 1

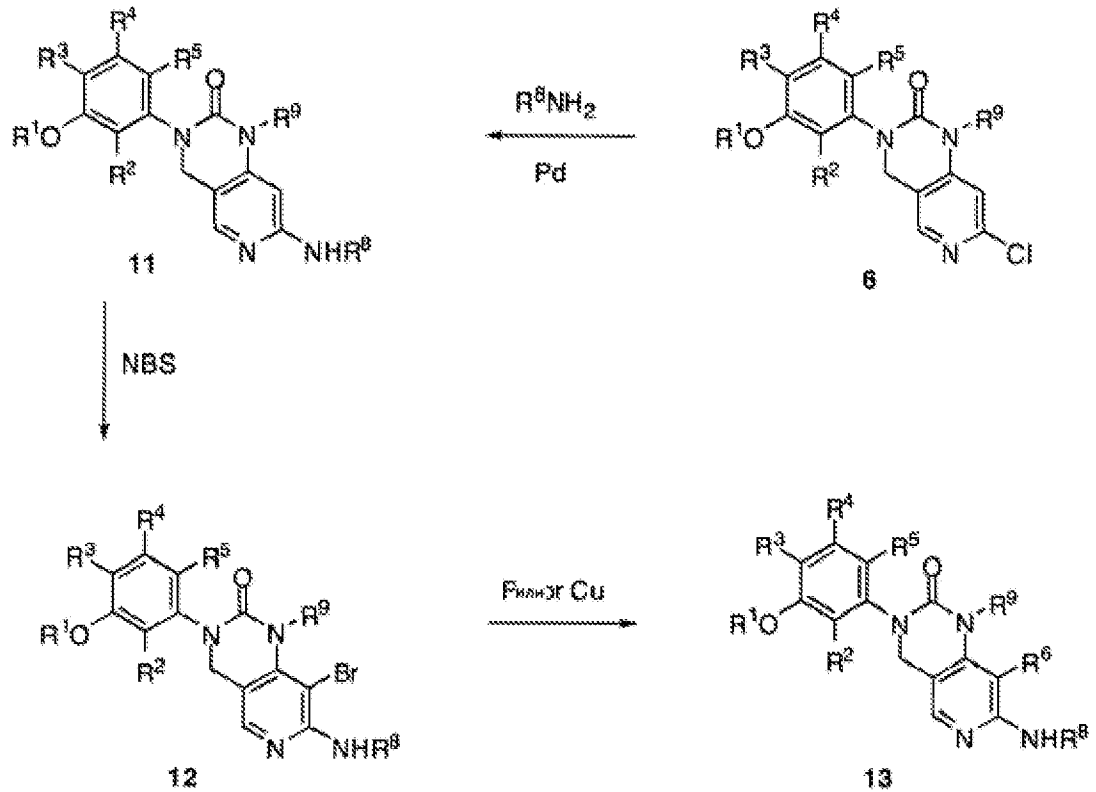


10

Серія похідних аніліну формули 13 може бути отримана способами, описаними в схемі 2. Заміщення хлориду в  $R^8-NH_2$  у присутності паладієвого каталізатора може забезпечити сполуку амінопіридину 11. Галогенування піридинового кільця відповідним галогенуючим реагентом, таким як NBS, NCS, NIS і т. д., може забезпечити введення галогену для подальшої виробки. Каталізоване паладієм зв'язування сполуки 12 шляхом, наприклад, зв'язування по Сузукі, зв'язування по Стилю, зв'язування по Негіші, зв'язування по Соногаширу і т. д. або каталізоване міддю зв'язування по Ульману може забезпечити сполуку 13.

15

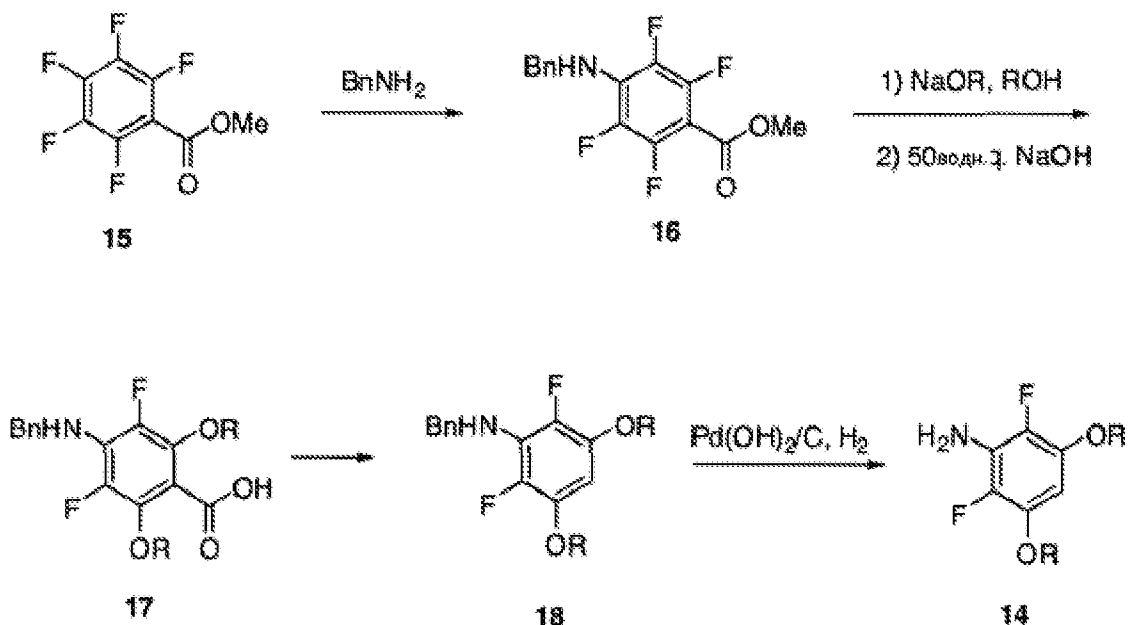
Схема 2



Серія похідних аніліну 14 може бути отримана у відповідності зі способами, описаними в схемі 3. Заміщення фтору в сполучі 15 бензиламином (BnNH<sub>2</sub>) забезпечує анілін 16, який може бути перетворений у біс-ефір шляхом забезпечення реакції з підходящим алкоксидом натрію (NaOR, де R являє собою алкіл) з наступним омиленням із забезпеченням кислоти 17. Сполука 18 може бути отримана шляхом декарбоксилювання бензойної кислоти 17 з наступним гідруванням для видалення захисної групи з одержанням аніліну 14.

Схема 3

10



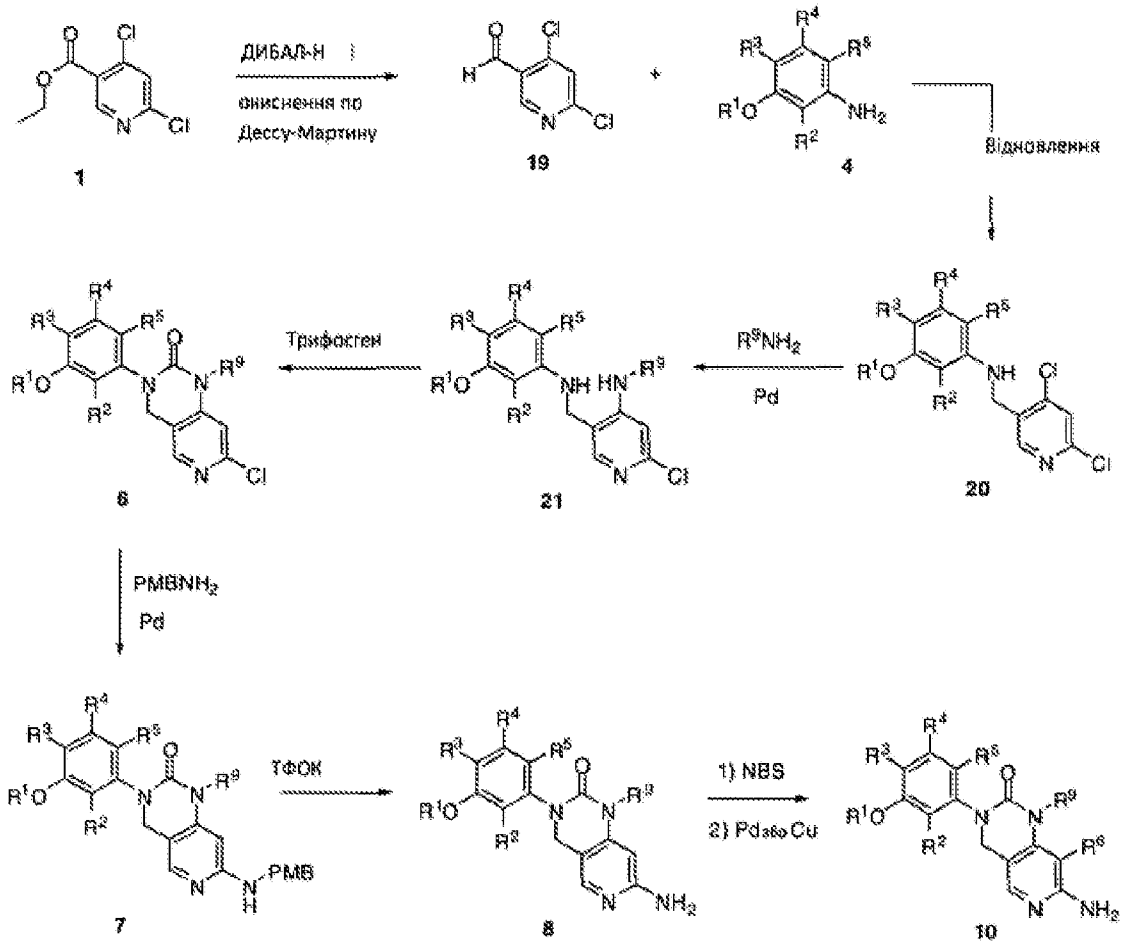
Альтернативний синтез сполуки 8 представлено на схемі 4. Складний ефір 1 відновлюють і окиснюють до відповідного альдегіду 19. Відовлюване амінування цього альдегіду аніліном 4



забезпечує анілін 20, який можливо піддають каталізованому паладієм амінуванню з одержанням проміжного аніліну 5. Синтез сполуки 8 із аніліну 5 проводиться по тій же процедурі, що описано в схемі 1.

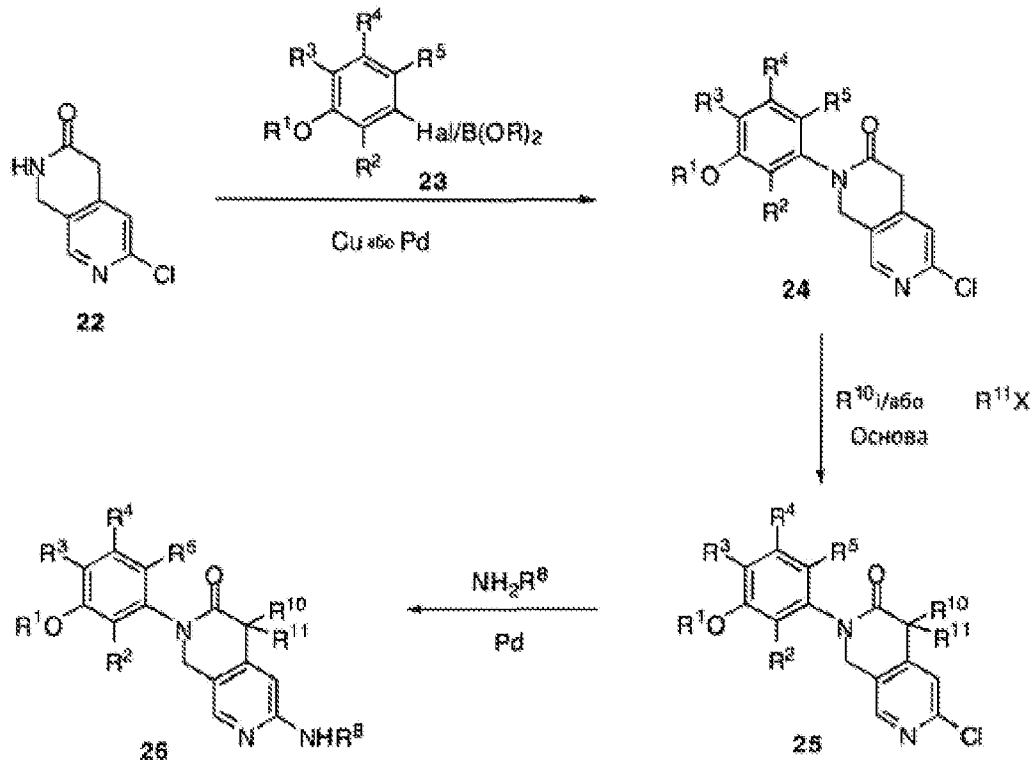
Схема 4

5

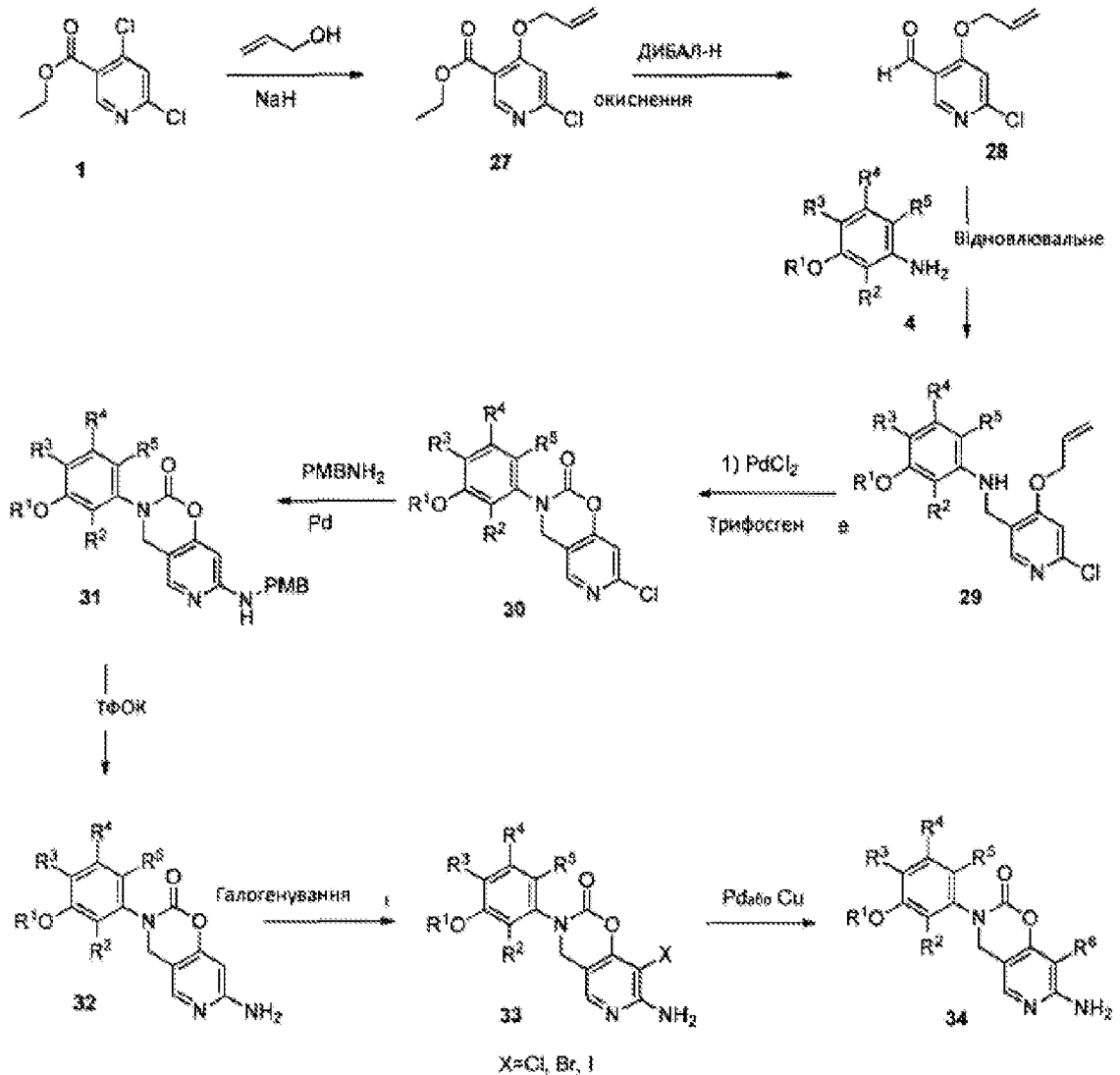


Сполуки формули 26 можуть бути отримані способами, описаними в схемі 5. Лактам 24 може бути отримано зі сполук 22 і 23 із застосуванням каталізованих паладієм реакцій по Бухвальду - Гартвігу або опосередкованих міддю реакцій N-арилування по Ульману і по Чану - Ламу.  $\alpha$ -заміщений лактам 25 може бути отриманий шляхом виробки сполуки 24 основою, такою як, наприклад,  $K_2CO_3$  або  $Cs_2CO_3$  у ДМФА або у ацетонітрилі, з наступним додаванням галогенідів  $R^{10}X$  і/або  $R^{11}X$  (X являє собою галоген, такий як Cl або Br). Хлорид 25 може бути перетворено у відповідний анілопіридин 26 шляхом амінування по Бухвальду - Гартвігу із застосуванням таких реагентів, як, наприклад,  $Pd(OAc)_2$ /Ксантфос/  $Cs_2CO_3$  або  $Pd_2(dbs)_2$ /BINAP/NaOtBu і т.д.

Схема 5



- Сполуки формули 34 можуть бути отримані способами, описаними в схемі 6. Складний ефір 27 може бути отриманий шляхом селективного заміщення хлориду алілоксидом натрію.
- 5 Отриманий складний ефір 27 піддають послідовності окисно-відновних реакцій з одержанням альдегіду 28. Приклади відновлюваних реагентів включають ДИБАЛ-Н (диізобутилалюмінійгідрид), ЛАГ (алюмогідрид літію), Супер-Н (літійтриетилборгідрид) і т. д.; і приклади окиснювачів включають періодинан Деса-Мартіна,  $\text{MnO}_2$ , окиснення по Сверну і т. д.
- 10 Анілінову сполуку 29 синтезують шляхом зв'язування альдегіду 28 і аніліну 4 шляхом відновлюваного амінування. Потім, після видалення алільної групи за допомогою дихлориду паладія, може бути здійснена циклізація аміногідроксильної проміжної сполуки 5 із трифосгеном або еквівалентом, таким як карбонілдімідазол (КДІ), фосген, дифосген і т. д., з одержанням біциклічних похідних карбамату формули 30. Синтез сполуки 34 із карбамату 30 проводиться по тій же процедурі, що описано в схемі 1.
- 15 Схема 6



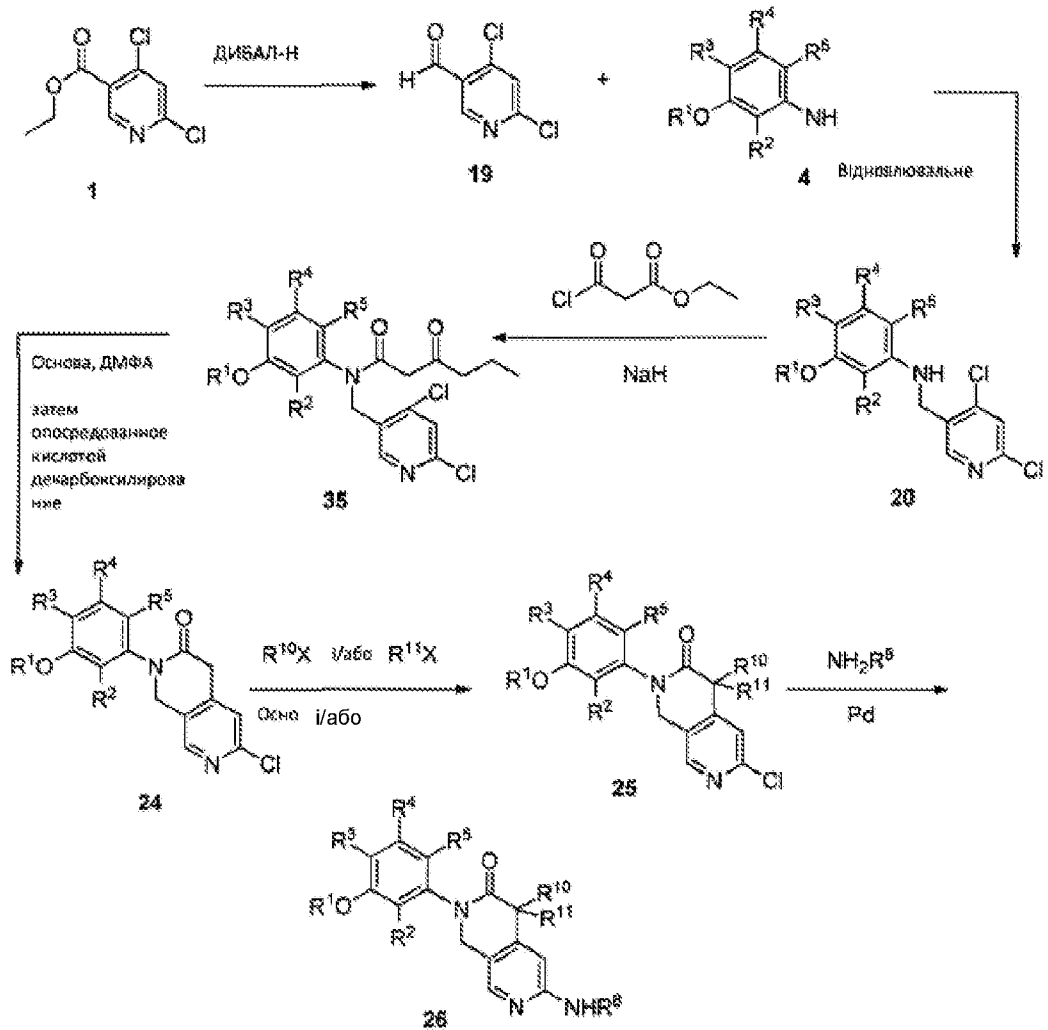
Альтернативний синтез сполуки 26 представлено на схемі 7. Складний ефір 1 відновлюють до відповідного альдегіду 19. Потім відновлювальне амінування альдегіду 19 з аніліном 4 забезпечує сполука 20, яку можна піддати виборці етил-3-хлор-3-оксипропаноатом у присутності NaH у ТГФ із одержанням проміжного аніліну 35. Лактам 24 може бути отриманий шляхом виборки сполуки 35 сильною основою, таким як, але не обмежуючись цим, NaH або Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ДМФА, з наступним декарбосилуванням, опосередкованим кислотою, наприклад, HCl. α-заміщений лактам 25 може бути отриманий шляхом виборки сполуки 24 підходящою основою, такою як, наприклад, NaH або Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у ДМФА, з наступним додаванням галогенідів R<sup>10</sup>X і/або R<sup>11</sup>X (X являє собою галоген, такий як Cl або Br). Хлорид 25 може бути перетворено у відповідний амінопіридин 26 шляхом амінування по Бухвальду-Гартвігу із застосуванням таких реагентів, як, але не обмежуючись ними, Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ксантфос/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або Pd<sub>2</sub>(Oac)/Бреттфос/NaOtBu і т. д.

5

10

15

Схема 7



### Способи застосування

5      Сполуки згідно з даним винаходом можуть інгібувати активність одного або більше ферментів FGFR. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для інгібування активності ферменту FGFR у клітині або в особині або пацієнта, що має потребу в інгібуванні ферменту, шляхом уведення інгібуючої кількості сполуки згідно з даним винаходом клітині, особині або пацієнтові.

10      У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом є інгібіторами одного або більш із FGFR1, FGFR2, FGFR3 і FGFR4. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом інгібують кожний з FGFR1, FGFR2 і FGFR3. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом є селективними по відношенню до одного або декількох ферментів FGFR. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом є селективними по відношенню до одного або декількох ферментів FGFR відносно VEGFR2. У деяких варіантах реалізації селективність є 2-кратною або вище, 3-кратною або вище, 5-кратною або вище, 10-кратною або вище, 50-кратною або вище або 100-кратною або вище.

15      В якості інгібіторів FGFR сполуки згідно з даним винаходом є підходящими для лікування різних захворювань, пов'язаних з аномальною експресією або активністю ферментів FGFR або лігандів FGFR.

20      Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом корисні в лікуванні раку. Приклади раку включають рак сечового міхура, рак молочної залози, рак шийки матки, колоректальний рак, рак тонкої кишки, рак товстої кишки, прямої кишки, рак ануса, ендометриальний рак, рак шлунка, рак голови і шиї (наприклад, рак гортані, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, губ і рота), рак нирки, рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярна карцинома, холангіоцелюлярна карцинома), рак легенів (наприклад, аденокарцинома, дрібноклітинний рак легенів і недрібноклітинний рак легенів, дрібноклітинна і недрібноклітинна карцинома, бронхіальна карцинома, бронхіальна аденома, плеврорегенева бластома), рак яєчників, рак передміхурової залози, рак яєчка, рак

матки, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак підшлункової залози (наприклад, екзокринна карцинома підшлункової залози), рак шлунку, рак щитоподібної залози, рак паразитоподібної залози, рак шкіри (наприклад, плоскоклітинний рак, саркома Капоши, рак клітин Меркеля шкіри) і рак головного мозку (наприклад, астроцитома, медулобластома, епендімома, нейро-

5

ектодермальні пухлини, пухлини шишкоподібної залози).  
 Інші приклади раку включають гемопоетичні злоякісні пухлини, такі як лейкемія або лімфома, множинна мієлома, хронічна лімфоцитарна лімфома, Т-клітинний лейкоз дорослих, В-клітинна лімфома, шкірна Т-клітинна лімфома, гострий мієлобластний лейкоз, ходжкінська або неходжкінська лімфома, мієлопроліферативні новоутворення (наприклад, дійсна поліцитемія, есенційна тромбоцитемія і первинний мієлофіброз), макроглобулінемія Вальденстрема, волохато клітинна лімфома, хронічна мієлогенна лімфома, гостра лімфобласна лімфома, СНІД-асоційовані лімфоми і лімфома Беркитта.

10

Інші види раку, які можна лікувати за допомогою сполук згідно з даним винаходом, включають пухлини ока, гліобластоми, меланому, рабдосаркому, лімфосаркому і остеосаркому.

15

На додаток до онкогенних новоутворень, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути підходящими для лікування кісткових і хондрокітарних порушень, включаючи, але не обмежуючись цим, ахондроплазію, гіпохондроплазію, карликовість, летальну дисплазію (ЛД) (клінічні форми ЛД I і ЛД II) синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейса, синдром зморщених шкірних покривів Біра-Стивенсона, синдром Пфейфера і краніосиностоз.

20

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути підходящими для лікування гіпофосфатемічних порушень, включаючи, наприклад, зчеплений з Х-хромосомою гіпофосфатемічний рахіт, аутосомно-рецесивний гіпофосфатемічний рахіт, аутосомно-домінантний гіпофосфатемічний рахіт і пухлинну остеомаліцію.

25

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також бути підходящими для лікування фіброзних захворювань, при яких симптом захворювання або порушення характеризується фіброзом. Приклади фіброзних захворювань включають цироз печінки, гломерулонефрит, фіброз легенів, системний фіброз, ревматоїдний артрит і загострення ран.

30

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути підходящими для лікування псоріазу, келоїдів, булезних шкірних захворювань, атеросклерозу, рестенозу, проліферативних захворювань мезангіальних клітин, гломерулопатії, діабетичної нефропатії, захворювань нирок і двиброякісної гіперплазії передміхурової залози.

35

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути підходящими для лікування різних захворювань ока, включаючи, наприклад, вікову макулодистрофію, суху макулодистрофію, ішемічну оклюзію вени сітківки, діабетичний набряк жовтої плями, діабетичну ретинопатію і ретролентальну фиброплазію.

40

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути підходящими для інгібування метастазування пухлини.

45

Мається на увазі, що застосовуваний у даній заявці термін "клітина" позначає клітину *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*. У деяких варіантах реалізації клітина *ex vivo* може бути частиною зразка тканини, отриманого з організму, такого як ссавець. У деяких варіантах реалізації клітина *in vitro* може являти собою клітину в клітинній культурі. У деяких варіантах реалізації клітина *in vivo* може бути живою клітиною організму, такого як ссавець.

50

Застосовуваний у даній заявці термін "контактування" позначає зведення разом зазначених фрагментів в системі *in vitro* або в системі *in vivo*. Наприклад, "контактування" ферменту FGFR зі сполукою згідно з даним винаходом включає введення сполуки згідно з даним винаходом особині або пацієнтові, такому як людина, що має FGFR, а також, наприклад, введення сполуки згідно з даним винаходом в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить фермент FGFR.

55

Застосовувані в даній заявці терміни "особина" або "пацієнт", використовувані взаємозамінно, відносяться до будь-якої тварині, включаючи ссавців, переважно мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней або приматів і найбільш переважно людей.

60

Застосовуване в даній заявці словосполучення "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, яке викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, тварині, особині або людині, яку намагається отримати дослідник, ветеринар, лікар або інший лікар-консультант.

65

Застосовуваний у даній заявці термін "лікувати" або "лікування" відноситься до: 1) запобіганню захворювання; наприклад, запобіганню захворювання, стану або порушення в особини, яка може бути схильна до захворювання, стану або порушення, але ще не випробовує або не проявляє патологію або симптоматику захворювання; 2) інгібування захворювання;

70

наприклад, інгібування захворювання, стану або порушення в особини, яка випробовує або проявляє патологію або симптоматику захворювання, стану або порушення (тобто припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматики), або 3) полегшення захворювання; наприклад, полегшення захворювання, стану або порушення в особини, яка випробовує або проявляє патологію або симптоматику захворювання, стану або порушення (тобто обіг патології і/або симптоматики).

#### Комбіноване лікування

У комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом для лікування FGFR-асоційованих захворювань, розладів або станів можна застосовувати один або більше додаткових фармацевтичних агентів або способів лікування, таких як, наприклад, противірусні агенти, хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти, імуностимулятори, імунодепресанти, опромінення, протипухлинні і противірусні вакцини, цитокінну терапію (наприклад, IL-2, GM-CSF і т. д.) і/або інгібітори тирозинкінази. Агенти можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом в одній лікарській формі, або агенти можна вводити одночасно або послідовно у вигляді окремих лікарських форм.

Підходящі передбачувані противірусні агенти для застосування в комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом можуть містити нуклеозидні інгібітори і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази і інші противірусні лікарські засоби.

Приклади підходящих НІЗТ включають зидовудин (AZT); диданозин (DDL); зальцитабін (DDC); ставудин (d4T); ламівудин (3TC); абакавір (1592U89); адефовір дипівоксил [біс(ПОМ)-ФМЕА]; лобукавір (BMS-180194); МПБ-10652; емтрицитабін [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (також відомий як бета-L-D4C і під назвою бета-L-2',3'-диклеокси-5-фтор-цитидин); DAPD,((-)-бета-D-2,6-діаміно-пуриндіоксолан); і лоденозин (FddA). Типові підходящі ННІЗТ включають невірапін (BI-RG-587); делавірадин (BHAP U-90152); ефавіренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(етокси-метил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-(2,4(1H,3H)-піримідиндіон); і (+)-каланолід А (NSC-675451) і В. Типові підходящі інгібітори протеази включають саквінавір (Ro 31-8959); ритонавір (АБТ-538); індинавір (МК-639); нелфнавір (AG-1343); ампренавір (141W94); лазинавір (BMS-234475); DMP-450; БМС-2322623; АВТ-378 і АГ-1 549. Інші противірусні агенти включають гідроксисечовину, рибавірин, ІЛ-2, ІЛ-12, пентафузид і Yissum Project № 11607.

Підходящі агенти для застосування в комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом для лікування раку включають хіміотерапевтичні агенти, цільові терапії раку, імунотерапії або променевої терапії. Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути ефективні в комбінації з антигормональними агентами для лікування раку молочної залози і інших пухлин. Підходящими прикладами є антиестрогенові агенти, включаючи, але не обмежуючись ними, тамоксифен і тореміфен, інгібітори ароматази, включаючи, але не обмежуючись ними, летрозол, анастрозол і екземестан, адренокортикостероїди (наприклад, преднізолон), прогестини (наприклад, мегестролацетат) і антагоністи естрогенових рецепторів (наприклад, фулвестрант). Підходящі антигормональні агенти, застосовувані для лікування раку простати і інших видів раку, також можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом. Вони включають антиандрогени, включаючи, але не обмежуючись ними, флутамід, бікалутамід і нілутамід, аналоги рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ), включаючи лейпролід, гозерелін, трипторелін і гістрелін, антагоністи РФЛГ (наприклад, дегарелікс), блокатори андрогенових рецепторів (наприклад, ензалутамід) і агенти, які інгібують вироблення андрогенів (наприклад, абіратерон).

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути об'єднані або перебувати у послідовності з іншими агентами проти кіназ мембранних рецепторів, особливо для пацієнтів, у яких розвилася первинна або придбана стійкість до спрямованої терапії. Ці терапевтичні агенти включають інгібітори або антитіла проти EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, RET, IGFR1 або Flt-3 і проти пов'язаних з раком гібридних протеїнкіназ, таких як BCR-ABL і EML4-Alk. Інгібітори EGFR включають гефїтиніб і ерлотиніб, і інгібітори EGFR/Her2 включають, але не обмежуються ними дакомітиніб, афатиніб, лапатиніб і нератиніб. Антитіла проти EGFR включають, але не обмежуються ними, цетуксимаб, панітумумаб і нецитумумаб. Інгібітори c-Met можуть застосовуватися в комбінації з інгібіторами FGFR. Вони включають онартумзумаб, тивантиніб і INC-280. Агенти проти Abl (або Bcr-Abl) включають іматиніб, дазатиніб, нілотиніб і понатиніб, і агенти проти Alk (або EML4-ALK) включають кризотиніб.

Інгібітори ангиогенезу можуть бути ефективними для деяких пухлин у комбінації з інгібіторами FGFR. Вони включають антитіла проти VEGF або VEGFR або інгібітори кіназ VEGFR. Антитіла або інші терапевтичні білки проти VEGF включають бевацизумаб і афліберцепт. Інгібітори кіназ VEGFR і інші антиангіогенні інгібітори включають, але не обмежуються ними, сунітиніб, сорафеніб, акситиніб, цедираніб, пазопаніб, регорафеніб,

бриваніб і вандетаніб.

Активация внутрішньоклітинних сигнальних шляхів часто виникає при раку, і агенти, націлені на компоненти цих шляхів, були об'єднані з агентами, націленими на рецептори для підвищення ефективності та зниження опору. Приклади агентів, які можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом, включають інгібітори шляху PI3K-AKT-mTOR, інгібітори шляху Raf-MARK, інгібітори шляху JAK-STAT, і інгібітори білків-шаперонів і прогресії клітинного циклу.

Агенти проти PI3-кінази включають, але не обмежуються ними, топіларалісиб, іделалісиб, бупарлісиб. Інгібітори mTOR, такі як рапаміцин, сиролімус, темсиролімус і еверолімус, можуть бути об'єднані з інгібіторами FGFR. Інші підходящі приклади включають, але не обмежуються ними, вемурафеніб і дабрафеніб (інгібітори Raf) і траметиніб, селуметиніб і GDC-0973 (інгібітори MEK). Інгібітори однієї або декількох JAK (наприклад, руксолітиніб, бариситиніб, тофаситиніб), Hsp90 (наприклад, танеспіміцин), циклінзалежних кіназ (наприклад, палбоцикліб), HDAC (наприклад, панобіностат), PARP (наприклад, олапариб) і протеасом (наприклад, бортезоміб, карфілзоміб) також можуть бути об'єднані зі сполуками згідно з даним винаходом. У деяких варіантах реалізації інгібітор JAK є селективним до JAK1 відносно JAK2 і JAK3.

Інші підходящі агенти для застосування в комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом включають хіміотерапевтичні комбінації, такі як дублети на основі платини, застосовувані при раку легенів і інших твердих пухлинах (цисплатин або карбоплатин у комбінації з гемцитабіном; цисплатин або карбоплатин у комбінації з доцетакселом; цисплатин або карбоплатин у комбінації з паклітакселом; цисплатин або карбоплатин у комбінації з пеметрекседом) або гемцитабін у комбінації з паклітаксел-зв'язаними частинками (Abraxane®).

Підходящі хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти включають, наприклад, алкілюючі агенти (у тому числі, але не обмежуючись цим, азотисті іприти, похідні етиленіміну, алкілсульфонати, нітрозосечовини і триазени), такі як урациловий іприт, хлорметин, циклофосфамід (Сутохан™), іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпвіброман, триетилен-меламін, триетилентіофосфорамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин і темозоломід.

Інші підходящі агенти для застосування в комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом, включають: дакарбазин (ДТИК), необов'язково разом із іншими хіміотерапевтичними препаратами, такими як кармустин (БИКНУ) і цисплатин; "режим Дартмута", який складається з ДТИК, БИКНУ, цисплатину і тамоксифену; комбінації цисплатину, вінбластину і БИКНУ; або темозоломід. Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути об'єднані з імунотерапевтичними лікарськими засобами, у тому числі цитокінами, такими як інтерферон альфа, інтерлейкін-2 і фактор некрозу пухлини (ФНП).

Підходящі хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти включають, наприклад, антиметаболіти (включаючи, але не обмежуючись ними, антагоністи фолієвої кислоти, аналоги піримідину, аналоги пурину й інгібіторів аденозиндеамінази), такі як метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, флударабін фосфат, пентостатин і гемцитабін.

Підходящі хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти додатково включають, наприклад, деякі натуральні продукти та їх похідні (наприклад, алкалоїди барвінку, протипухлинні антибіотики, ферменти, лімфокіни й епіподофілотоксини), такі як вінбластин, вінкристин, віндезин, блеоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, цитарабін, паклітаксел (TAXOL™), мітраміцин, дезоксикоформіцин, мітоміцин-С, L-аспарагіназу, інтерферони (особливо інтерферон-альфа), етопозид і теніпозид.

Інші цитотоксичні агенти включають навельбін, СРТ-11, анастразол, летрозол, капецитабін, релоксафін, циклофосфамід, іфосфамід і дролоксафін.

Також підходящими є цитотоксичні агенти, такі як епіподофілотоксин; протипухлинний фермент; інгібітор топоізомерази; прокарбазин; мітоксантрон; координаційні комплекси платини, такі як цисплатин і карбоплатин; модифікатори біологічної відповіді; інгібітори росту; антигормональні терапевтичні агенти; лейковорин; тегафур; і гемопоетичні фактори росту.

Інші протиракові агент(и) включають лікарські засоби на основі антитіл, такі як трастузумаб (герцептин), антитіла до костимулюючих молекул, таких як CTLA-4, 4-1BB і PD-1, або антитіла до цитокінів (IL-10, TGF-β, і т. д.).

Інші протиракові агенти також включають агенти, які блокують міграцію імунних клітин, такі як антагоністи хемокінових рецепторів, включаючи CCR2 і CCR4.

Інші протиракові агенти також включають агенти, які підсилюють імунну систему, такі як ад'юванти адаптивного переносу Т-клітин.

Протиракові вакцини включають дендритні клітини, синтетичні пептиди, ДНК-вакцини і рекомбінантні віруси.

Способи безпечного й ефективного введення більшості з цих хіміотерапевтичних агентів відомі фахівцям у даній області. Крім того, їх введення описане в стандартній літературі. Наприклад, введення багатьох хіміотерапевтичних агентів описане в "Physicians' Desk Reference" (PDR, e. g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), зміст якого повністю включено в дану заявку за допомогою посилання.

#### Фармацевтичні сполуки і лікарські форми

При використанні в якості лікарських засобів сполуки згідно з даним винаходом можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій, які відносяться до комбінації сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одному фармацевтично прийнятному носієві. Ці композиції можуть бути отримані способами, двибре відомими в області фармацевтики, і можуть бути введені різними способами залежно від того, місцеве або системне потрібне лікування і залежно від області, що підлягає виробці. Уведення може бути місцевим (включаючи офтальмологічні і через слизуваті оболонки, включаючи інтраназальне, вагінальне і ректальне введення), легеневим (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, у тому числі за допомогою розпилювача; інтратрахеальним, інтраназальним, епідермальним і трансдермальним), очним, оральним або парентеральним. Способи очного введення можуть включати місцеве введення (очні краплі), субкон'юнктивальну, періокулярну або інтравітреальну ін'єкцію або введення шляхом балонного катетера або офтальмологічних вставок, які розміщують хірургічним шляхом у кон'юнктивальний мішок. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньочеревинне або внутрішньом'язове введення або уливання; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або внутрішньошлункове введення. Парентеральне введення може мати форму однократної больової дози, або може здійснюватися, наприклад, за допомогою безперервного перфузійного насосу. Фармацевтичні композиції і сполуки для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Звичайні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загущувачі і т. п. можуть бути необхідними або бажаними.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта одну або більше сполук згідно з даним винаходом, зазначених вище, у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. При виготовленні композицій згідно з даним винаходом активний інгредієнт азвичай змішують із допоміжною речовиною, розбавляють допоміжною речовиною або розміщують у такому носії у формі, наприклад, капсули, порошку для приготування розчину, для приймання усередину, паперу або іншого контейнера. Коли наповнювач служить розріджувачем, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як розчинник, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть мати форму таблеток, пігулок, порошків, таблеток для розсмоктування, порошків для приготування розчину, для приймання усередину, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 мас. % активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних ін'єкційних розчинів і стерильно впакованих порошків.

При одержанні сполуки активна сполука може бути подрібнена для забезпечення відповідного розміру часток перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука по суті нерозчинна, її можна подрібнити до розміру часток менше ніж 200 меш. Якщо активна сполука по суті розчиняється у воді, розмір часток можна регулювати шляхом фрезерування, щоб забезпечити по суті рівномірний розподіл у складі, наприклад, близько 40 меш.

Деякі приклади підходящих допоміжних речовин включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Сполуки можуть додатково включати: змашувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгуючі і суспендуючі агенти; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксibenзоати; підсолджувачі; і ароматизатори. Композиції згідно з даним винаходом можуть бути приготовлені таким чином, щоб забезпечити швидке, тривале або вповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові із застосуванням процедур, відомих у даній області.

Композиції можуть бути приготовлені у вигляді лікарської форми з одиничним дозуванням, причому кожна доза містить від приблизно 5 до приблизно 100 мг, зазвичай від приблизно 10 до приблизно 30 мг активного інгредієнта. Термін "лікарська форма з одиничним дозуванням" відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять в якості одиничних доз для людини і інших ссавців, причому кожна одиниця містить задану кількість активного матеріалу,



розраховану на одержання бажаного терапевтичного ефекту, у комбінації з підходящою фармацевтичною допоміжною речовиною.

5 Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні доз і її зазвичай вводять у фармацевтично ефективній кількості. Проте, слід розуміти, що кількість, що фактично вводитьься, активної сполуки буде зазвичай визначатися лікарем з урахуванням відповідних обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, вибраний спосіб введення, конкретна активна сполука, що вводиться, вік, вага і реакції окремого пацієнта, виразність симптомів у пацієнта і таке інше.

10 Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичною допоміжною речовиною з утворенням твердої композиції до додання їй лікарської форми, що містить гомогенну суміш сполуки згідно з даним винаходом. Коли ці композиції до додання їм лікарської форми називають однорідними, активний інгредієнт зазвичай рівномірно розподілений по всій композиції, так що композицію можна легко розділити на так само ефективні форми з одиничним дозуванням, такі як таблетки, пігулки і капсули. Потім цю тверду композицію до додання їй лікарської форми розділяють на форми з одиничним дозуванням описаного вище типу, що містять від, наприклад, 0,1 до приблизно 500 мг активного інгредієнта згідно з даним винаходом.

20 Таблетки або пігулки згідно з даним винаходом можуть бути покриті або приготовлені іншим способом для одержання лікарської форми із забезпеченням пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній дозований і зовнішній дозований компонент, причому останній у формі оболонки над першим. Два зазначені компоненти можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, який протистоїть руйнуванню в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим у дванадцятипалу кишку або затримувати його вивільнення. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів можуть бути використані різні матеріали, включаючи ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

25 Рідкі форми, у яких сполуки і композиції згідно з даним винаходом можуть бути включені для перорального введення або введення шляхом ін'єкції, включають водяні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії і ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії.

30 Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх суміші і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити підходящі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, як описано вище. У деяких варіантах реалізації композиції вводять пероральним або інтраназальним респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можна розпорошувати із застосуванням інертних газів. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо з обладнання, що розпорошує, або обладнання, що розпорошує, може бути приєднане до тампона лицьової маски або апарату штучного дихання з перемежованим позитивним тиском. Розчин, суспензія або порошок композиції можуть бути введені перорально або назально за допомогою обладнань, які доставляють сполуку відповідним чином.

40 Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнтові, буде залежати від того, що вводили, мети введення, такої як профілактика або лікування, стану пацієнта, способу введення і тому подібного. При терапевтичному застосуванні композиції можуть бути введені пацієнтові, що вже страждає захворюванням, у кількості, достатній для лікування або щонайменше часткової локалізації симптомів захворювання і їх ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від стану захворювання, що підлягає лікуванню, а також від думки лікаря, залежно від факторів, таких як тяжкість захворювання, вік, вага і загальний стан пацієнта, і тому подібного.

45 Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть мати форму фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані методами звичайної стерилізації або можуть бути піддані фільтрації, що стерилізує. Водяні розчини можуть бути впаковані для застосування у вихідному виді або ліофілізовані, ліофілізований препарат поєднують зі стерильним водним носієм перед введенням. рН препаратів сполук, як правило, буде перебувати в діапазоні від 3 до 11, більш переважно від 5 до 9 і найбільше переважно від 7 до 8. Слід розуміти, що застосування деяких із зазначених вище допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів приведе до утворення фармацевтичних солей.

50 Терапевтична доза сполук згідно з даним винаходом може варіюватися залежно від, наприклад, конкретного застосування, для якого здійснюється лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта і рішення лікаря. Пропорція або концентрація сполуки згідно з даним винаходом у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від цілого ряду

факторів, включаючи дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) і шляхи введення. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можна поставляти у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % мас./об'єм сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз становлять від приблизно 5 від 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла в день. У деяких варіантах реалізації діапазон доз становить від приблизно 0,01 мкг/кг до приблизно 100 мкг/кг маси тіла в день. Доза може залежати від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, сполука допоміжної речовини і шлях її введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані із кривих доза-ефект, отриманих на експериментальних системах *in vitro* або на тваринній моделі.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть бути приготовлені в комбінації з одним або більше додатковими активними інгредієнтами, які можуть включати будь-який фармацевтичний засіб, такий як противірусні агенти, вакцини, антитіла, імуностимулятори, імунодепресанти, протизапальні агенти і тому подібні.

Мічені сполуки і способи аналізу

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполук згідно з винаходом, позначених флуоресцентним барвником, спіновою міткою, важким металом або радіоізотопно, які корисні не тільки у візуалізації, але і в аналізах, як *in vitro* так і *in vivo*, для локалізації і кількісного визначення ферменту FGFR у зразках тканин, у тому числі людини, і для виявлення лігандів ферментів FGFR шляхом придушення зв'язування міченої сполуки. Відповідно до цього, даний винахід включає аналізи ферменту FGFR, які містять такі мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом. "Ізотопно-" або "радіоактивно-мічена" сполука являє собою сполуку згідно з даним винаходом, де один або декілька атомів замінені або заміщені атомом, що мають атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються в природі (тобто природного походження). Підходящі радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються ними,  $^2\text{H}$  (також записується як D-дейтерій),  $^3\text{H}$  (також записується як T-тритій),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ . Радіонуклідів, які включені в конкретну радіоактивно мічену сполуку, будуть залежати від конкретного застосування цієї радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для маркування і конкурентних аналізів ферменту FGFR *in vitro* зазвичай будуть більш корисні сполуки, які містять  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  або  $^{35}\text{S}$ . Для застосування в радіобаченні зазвичай більш корисні будуть  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  або  $^{77}\text{Br}$ .

Мається на увазі, що "радіоізотопно мічена" або "мічена сполука" являє собою сполуку, яка містить щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах реалізації радіонуклід вибраний із групи, що складається з  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  і  $^{82}\text{Br}$ .

Синтетичні способи введення радіоізотопів в органічні сполуки застосовні до сполук згідно з даним винаходом і двибре відомі в даній області.

Радіоізотопно-мічена сполука згідно з даним винаходом може застосовуватися в скринінговому аналізі для ідентифікації/оцінки сполук. Загалом, знову синтезовану або ідентифіковану сполуку (тобто досліджувану сполуку) можна оцінювати по її здатності знижувати зв'язування радіоактивно міченої сполуки згідно з даним винаходом з ферментом FGFR. Відповідно, здатність досліджуваної сполуки конкурувати з радіоізотопно-міченою сполукою у зв'язуванні з ферментом FGFR прямо корелює з її афінністю зв'язування.

Набори

Даний винахід також включає фармацевтичні набори, що підходять, наприклад, для лікування або попередження FGFR-асоційованих захворювань або порушень, ожиріння, цукрового діабету і інших захворювань, зазначених у даному описі, які включають один або більше контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом. Такі набори можуть додатково включати, при бажанні, один або більше із різних звичайних компонентів фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери і т. д., що буде очевидно для фахівців у даній області. Інструкції в якості вкладень або етикеток із вказівкою кількості компонентів для введення, керуючих принципів для введення і/або керівних принципів для змішування компонентів також можуть бути включені в комплект.

Далі винахід буде описано більш докладно за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади представлені в ілюстративних цілях, і не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином. Фахівці в даній області техніки легко виявлять численну кількість некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані, щоб одержати по суті ті ж самі

результати. Сполуки згідно з прикладами виявилися інгібіторами одного або більше FGFR, як описано нижче.

#### ПРИКЛАДИ

Методики проведення експериментів для сполук згідно з даним винаходом наведені нижче.

- 5 Підготовче очищення деяких з отриманих сполук за допомогою РХ-МС проводилося на масонаправлених фракціонуючих системах Waters. Базове налаштування устаткування, протоколи і керуюче програмне забезпечення для експлуатації цих систем були докладно описані в літературі. Див., наприклад, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); і "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Розділені сполуки, як правило, піддають аналізу за допомогою рідинної хроматографії - мас-спектрометрії (РХ-МС) для оцінки чистоти в наступних умовах: Інструмент; Agilent серія 10 1100, РХ/МСД, Колонка: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 Тм, 2,1 x 5,0 мм, Буферні розчини: рухома фаза А: 0,025 % ТФОК у воді і рухома фаза В: 0,025 % ТФОК в ацетонітрилі; градієнт від 2 % до 80 % В протягом 3 хвилин з витратою 1,5 мл/хв.

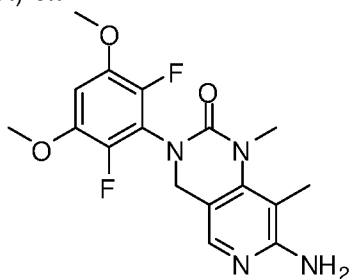
Деякі з отриманих сполук, також були препаративно розділені шляхом обернено-фазової вискоефективної рідинної хроматографії (ОФ-ВЕРХ) з детектором МС або флеш-хроматографією (силікагель), як зазначено в прикладах. Умови кондиціювання типової колонки для препаративної обернено-фазової вискоефективної рідинної хроматографії (ОФ-ВЕРХ) являли собою наступні:

рН=2 очищення: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 Тм, 19 x 100 мм, елююєма рухомаю фазою А: 0,1 % ТФОК (трифтороцтова кислота) у воді і рухома фаза В: 0,1 % ТФОК в ацетонітрилі; швидкість потоку становила 30 мл/хв., розділовий градієнт був оптимізований для кожної сполуки із застосуванням протоколу оптимізації типоспецифічних методів, як описано в літературі [див. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Як правило, застосовувана швидкість потоку з колонкою 30 x 100 мм становила 60 мл/хв.

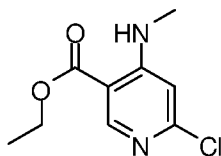
рН=10 очищення: Waters Xbridge C<sub>18</sub> 5 Тм, 19 x 100 мм, елююєма рухомаю фазою А: 0,15 % NH<sub>4</sub>OH у воді і рухома фаза В: 0,15% NH<sub>4</sub>OH в ацетонітрилі; швидкість потоку становила 30 мл/хв., розділовий градієнт був оптимізований для кожної сполуки із застосуванням протоколу оптимізації типоспецифічних методів, як описано в літературі [див. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Як правило, застосовувана швидкість потоку з колонкою 30 x 100 мм становила 60 мл/хв.

#### Приклад 1

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

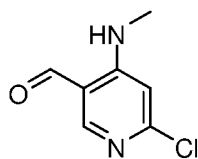


40 Етап 1: етиловий ефір 6-хлор-4-(метиламіно)нікотинової кислоти



45 До розчину 2,4-дихлор-5-карбетоксипіридину (10,0 г, 45,4 ммоль, придбаной у компанії Ark, кат. № АК-25933) в ацетонітрилі (40 мл) додавали метиламін (8,52 мл, 8,0 М в EtOH, 68,2 ммоль) по краплям при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., після чого концентрували під вакуумом. Сирий залишок безпосередньо застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 215,1; виявлено 215,1.

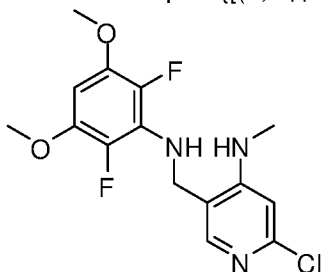
## Етап 2: 6-хлор-4-(метиламіно)нікотинальдегід



До розчину етилового ефіру 6-хлор-4-(метиламіно)нікотинової кислоти (11,0 г, 50,2 ммоль) в метиленхлориді (400 мл) додавали 1,0 М діізобутилалюмінійгідрид в ТГФ (150 мл, 150 ммоль).  
 5 Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., після чого гасили розчином сегнетової солі. Після перемішування протягом 12 год. водний розчин екстрагували EtOAc (3 × 150 мл) і органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного спирту. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> m/z: 173,0; виявлено 173,0.

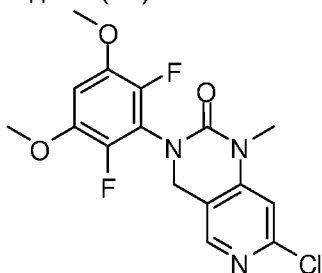
10 До розчину неочищеного спирту в метиленхлориді (300 мл) додавали бікарбонат натрію (42 г, 500 ммоль) і періодинан Деса-Мартіна (42 г, 100 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год., після чого гасили Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (насич. водн., 100 мл) і NaHCO<sub>3</sub> (насич. водн., 100 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (3 × 100 мл) і органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з отриманням зазначеного альдегіду (6,2 г, 80 % вихід за дві стадії). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> m/z: 171,0; виявлено 171,0.

## Етап 3: 2-хлор-5-[[2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно] метил]-N-метилпіридин-4-амін



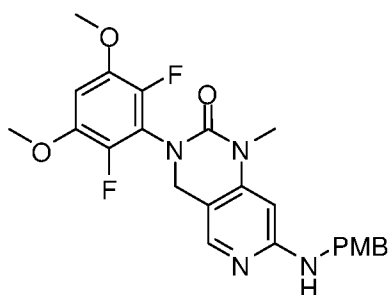
20 До суміші 2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну (CAS # 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, партія: 132-110-05: 1,07 г, 5,68 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (7,9 мл, 0,1 моль) додавали триацетоксиборгідрид натрію (3,6 г, 17,0 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 хвилин і потім по краплям додавали розчин 6-хлор-4-(метиламіно)нікотинальдегіду (0,97 г, 5,7 ммоль) в метиленхлориді (8,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували під вакуумом для видалення надлишку трифтороцтової  
 25 кислоти. Залишок нейтралізували розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водну фазу екстрагували EtOAc (3 × 10 мл), і органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з отриманням аніліну (1,36 г, 68 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 344,1; виявлено 344,1.

30 Етап 4: 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



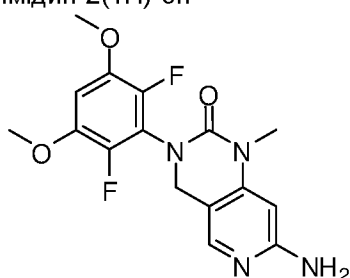
35 До суміші діаніліну (206 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) додавали триетиламін (0,41 мл, 2,9 ммоль) і трифосген (70,0 мг, 0,23 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °С і потім гасили карбонатом натрію. Водну фазу екстрагували EtOAc (3 × 10 мл) і органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з отриманням сечовини (190 мг, 90 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 370,1; виявлено 370,1.

Етап 5: 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-7-[(4-метоксибензил)аміно]-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



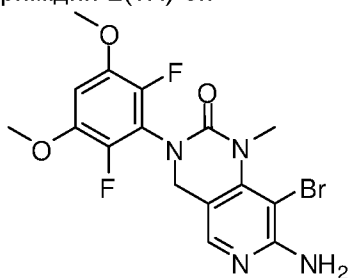
Суміш 4-метоксибензиламіну (2,65 мл, 20,3 ммоль), 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (1,5 г, 4,0 ммоль), ацетату паладія (90 мг, 0,4 ммоль), (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (200 мг, 0,4 ммоль) і карбонату цезія (2,6 г, 8,1 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл, 400 ммоль) нагрівали при 100 °С протягом 12 год. Суміш фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з отриманням аніліну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{25}F_2N_4O_4$   $[M+H]^+$  m/z: 471,2; виявлено 471,2.

Етап 6: 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



Розчин 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-7-[(4-метоксибензил)аміно]-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (1,1 г, 2,3 ммоль) в ТФОК (10,0 мл) нагрівали до 85 °С протягом 3 год., після чого концентрували під вакуумом і нейтралізували розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували EtOAc (3 × 20 мл) і органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з отриманням аніліну (0,55 г, 67 %). Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{16}H_{17}F_2N_4O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 351,1; виявлено 351,1.

Етап 7: 7-аміно-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



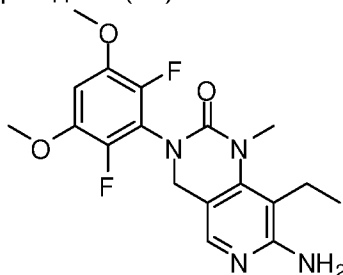
До розчину 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (37 мг, 0,106 ммоль) в ацетонітрилі (2,0 мл) додавали NBS (23 мг, 0,13 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год., після чого концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з отриманням броміду. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 429,1; виявлено 429,1.

Етап 8: 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

До розчину 7-аміно-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (34,0 мг, 0,080 ммоль) в 1,4-діоксані (0,8 мл) додавали  $Pd(dppf)Cl_2$  (8,0 мг, 0,01 ммоль) і  $ZnMe_2$  (2,0 М розчин в толуолі, 0,11 мл, 0,22 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год при 110 °С, після чого розводили MeOH (4 мл) і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (рН 2) з отриманням продукту у вигляді її солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{17}H_{19}F_2N_4O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 365,1; виявлено 365,1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,73 (s, 3H), 7,04 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,80 м.д. (s, 3H).

Приклад 2

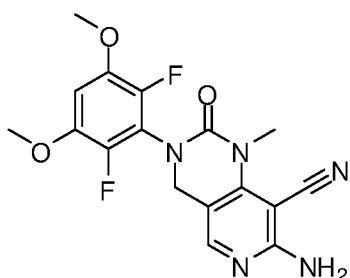
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-етил-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 1, із застосуванням діетилцинку (придбаного у Sigma-Aldrich, кат. № 220809) замість диметилцинку. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{18}H_{21}F_2N_4O_3$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 379,1; виявлено 379,1.

Приклад 3

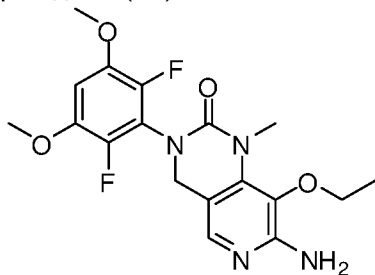
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido-[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



До розчину 7-аміно-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (10,0 мг, 0,0233 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) додавали  $Pd(dppf)Cl_2$  (4,0 мг, 0,005 ммоль) і ціанід цинку (8,2 мг, 0,070 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 год. при 180 °С, після чого розводили MeOH (4 мл) і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (рН 2) з отриманням продукту. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{17}H_{16}F_2N_5O_3$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 376,1; виявлено 376,1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,05 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,53 м.д. (s, 3H).

Приклад 4

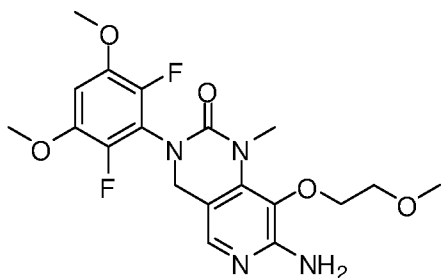
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-етокси-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



До розчину 7-аміно-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (10,0 мг, 0,0233 ммоль) в етанолі (1,0 мл) додавали мідь (10,0 мг, 0,157 ммоль) і гідроксид калію (10,0 мг, 0,178 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 150 °С протягом 3 год., а потім розводили MeOH (4 мл) і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (рН 2) Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{18}H_{21}F_2N_4O_4$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 395,1; виявлено 395,1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,03 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82 (q,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,34 м.д. (t,  $J = 7,5$  Гц, 3H).

Приклад 5

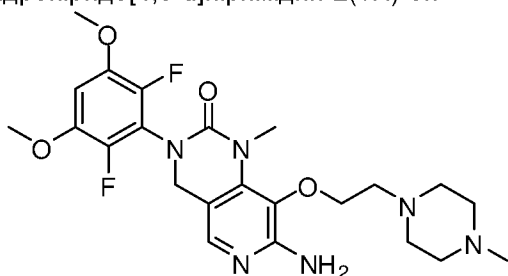
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-(2-метоксіетокси)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 4, із застосуванням 2-метоксіетанолу замість етанолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{19}H_{23}F_2N_4O_5$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 424,2; виявлено 424,1.

5 Приклад 6

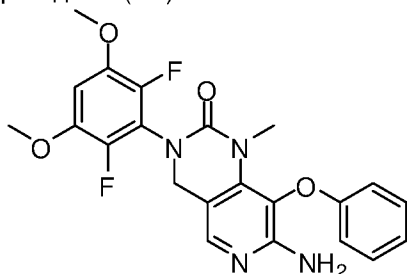
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-3,4-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-2(1H)-он



10 Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 4, із застосуванням 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанолу (придбаного у Oakwood, кат. № 021290) замість етанолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{23}H_{31}F_2N_6O_4$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 493,2; виявлено 493,2.

Приклад 7

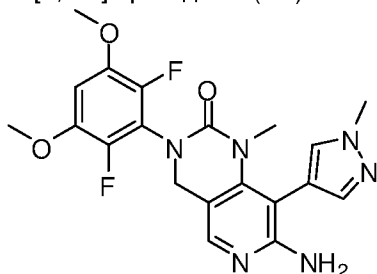
15 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-фенокси-3,4-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-2(1H)-он



Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 4, із застосуванням фенолу замість етанолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 443,1; виявлено 443,1.

20 Приклад 8

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3,4-метил[4,3-*d*]піримідин-2(1H)-он

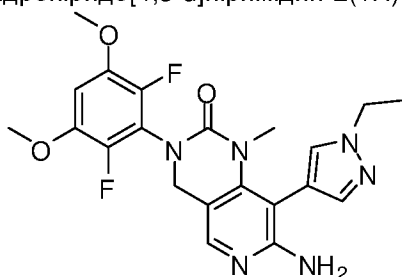


25 До розчину 7-аміно-8-бром-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-2(1H)-ону (Приклад 1, етап 7: 9,0 мг, 0,021 ммоль) і 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу (6,5 мг, 0,031 ммоль, придбаний в компанії Sigma-Aldrich, кат. № 595314), в суміші 1,4-діоксан (0,6 мл)/вода (0,15 мл) додавали карбонат калію (8,6 мг, 0,062 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (3,6 мг,

0,0031 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 год. при 110 °С, після чого розводили MeOH (4 мл) і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (рН 2) з отриманням продукту у вигляді її солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 431,2; виявлено 431,1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,04 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 2,67 м.д. (s, 3H).

5 Приклад 9

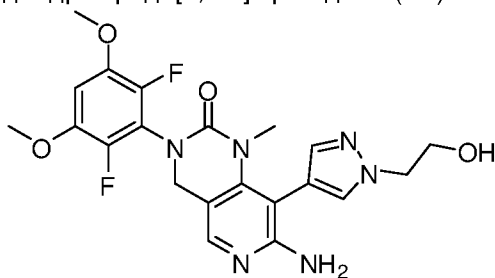
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



10 Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 1-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу (придбаний у Combi-Blocks, кат. № ВВ-8817) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 443,2; виявлено 443,1.

15 Приклад 10

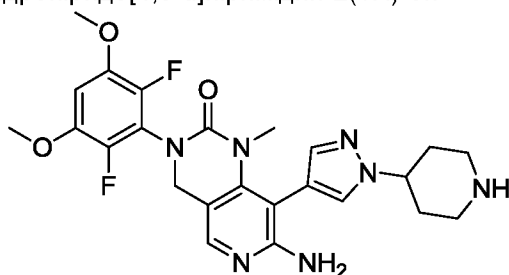
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-[1-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл]-1-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



20 Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл]етанолу замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу (придбаний у Syntech Solution, кат. № ВН-3012). Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 461,2; виявлено 461,2.

Приклад 11

25 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

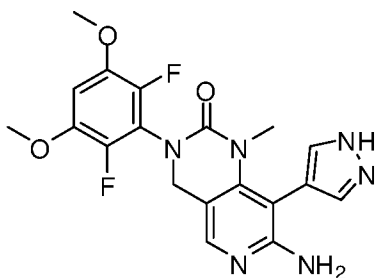


30 Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням {1-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]-4,5-дигідро-1H-піразол-4-іл} боронової кислоти (придбана у Combi-Blocks, кат. № ВВ-6007) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Після завершення реакції суміш розводили ТФОК (4 мл) і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ з отриманням зазначеного продукту. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{28}F_2N_7O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 500,2; виявлено 500,1.

Приклад 12

35 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-(1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

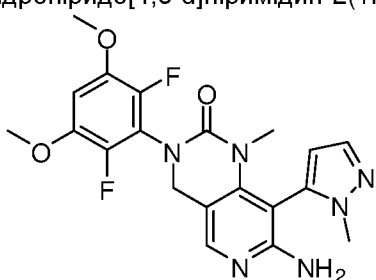




5 Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (придбаний у Sigma-Aldrich, кат. № 525057) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{19}H_{19}F_2N_6O_3$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 417,1; виявлено 417,1.

Приклад 13

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



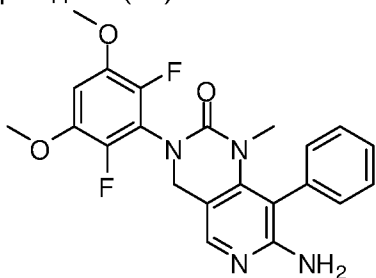
10

Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (придбаний у ChemBridge Corp, кат. № 4003213) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 431,2; виявлено 431,1.

15

Приклад 14

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-феніл-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



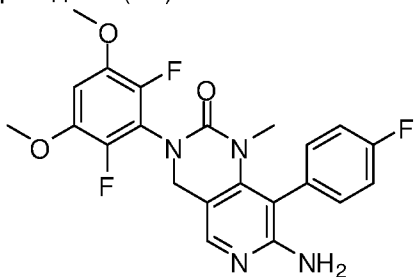
20

Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням фенілборонової кислоти (придбана у Sigma-Aldrich, кат. № 20009) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 427,2; виявлено 427,1.

Приклад 15

25

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-(4-фторфеніл)-1-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

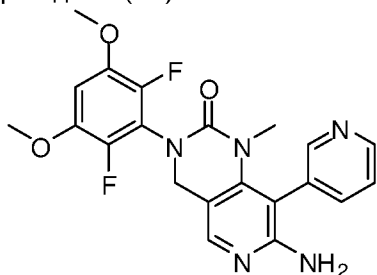


Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 4-фторфенілборонової кислоти (придбана у Sigma-Aldrich, кат. № 417556)

замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу.  
Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 445,1; виявлено 445,1.

Приклад 16

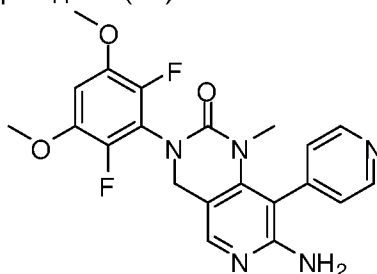
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-піридин-3-іл-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 3-піридилборонової кислоти (придбана у Sigma-Aldrich, кат. № 512125) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 428,1; виявлено 428,1.

Приклад 17

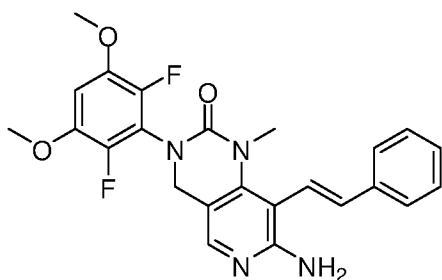
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-піридин-4-іл-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



Ця сполука була синтезована тим самим способом, що і описаний у прикладі 8, із застосуванням 4-піридилборонової кислоти (придбана у Sigma-Aldrich, кат. № 634492) замість 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,5-дигідро-1H-піразолу. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 428,1; виявлено 428,1.

Приклад 18

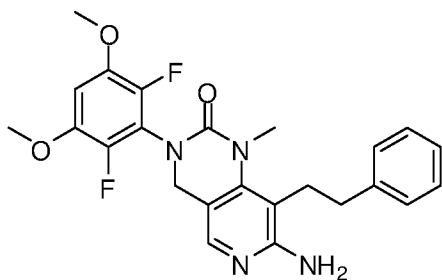
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-[(E)-2-фенілвініл]-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



Ця сполука була синтезована шляхом здійснення реакції перехресного поєднання Сузукі між бромідом (приклад 1, етап 7) і (E)-2-фенілвінілбороновою кислотою (придбана у Sigma-Aldrich, кат. № 473790) тим самим способом, що і описаний у прикладі 2. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 453,2; виявлено 453,1.

Приклад 19

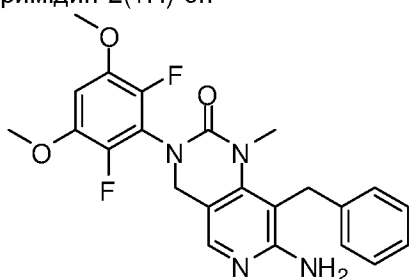
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-фенілетил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



До розчину 7-аміно-3-(2,6-аміно-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-8-[(E)-2-фенілвініл]-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (10,0 мг) в MeOH (1 мл) додавали паладій на вуглці (10,0 мг). Реакційну суміш витримували в атмосфері H<sub>2</sub> протягом 2 год., після чого фільтрували і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (рН 2). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 455,2; виявлено 455,1.

Приклад 20

7-аміно-8-бензил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



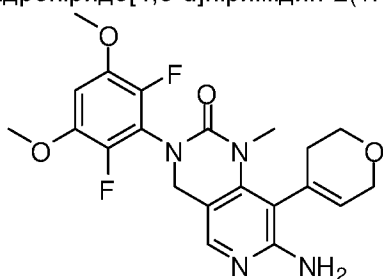
10

Ця сполука була синтезована шляхом здійснення реакції перехресного поєднання Сузукі між бромідом (приклад 1, етап 7) і 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом (придбаний у Ark, кат. № АК-23881) тим самим способом, що і описаний у прикладі 2. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 441,1; виявлено 441,1.

15

Приклад 21

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-1-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



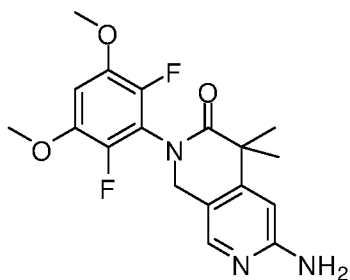
20

Ця сполука була синтезована шляхом здійснення реакції перехресного поєднання Сузукі між бромідом (приклад 1, етап 7) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піраном (придбаний у Sigma-Aldrich, кат. № 721352) тим самим способом, що і описаний у прикладі 2. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 433,2; виявлено 433,1.

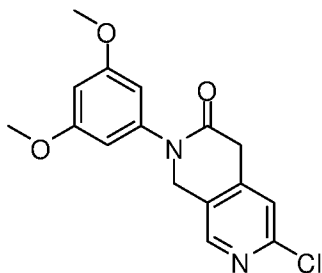
Приклад 22

6-аміно-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-4,4-диметил-1,2-дигідро-2,7-нафтиридин-3(4H)-он

25

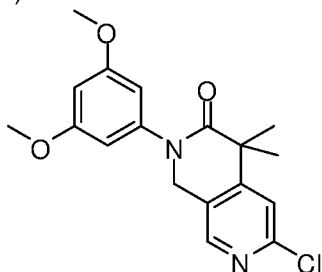


Етап 1. 6-хлор-2-(3,5-диметоксифеніл)-1,4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-он



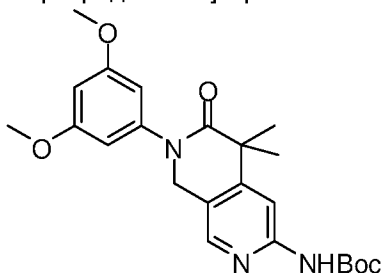
До суспензії, що перемішується 6-хлор-1,4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-ону (від Anichem, Кат. № NC1485, 250,0 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-діоксані (3,8 мл) послідовно додавали при кімнатній температурі карбонат калію (568 мг, 4,11 ммоль), (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (77,9 мг, 0,548 ммоль), йодид міді (I) (52,1 мг, 0,274 ммоль) і 3,5-диметоксибромбензол (446 мг, 2,05 ммоль). Отриману суміш потім нагрівали при 90 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Через 15 год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і потім концентрували. Залишок очищували на силікагелі (при елюванні градієнтом від 0 до 0-40 % EtOAc в ДХМ) з отриманням бажаного продукту (120 мг). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 319,1; виявлено 319,1.

Етап 2. 6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-он



До розчину, що перемішується 6-хлор-2-(3,5-диметоксифеніл)-1,4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-ону (109,0 мг, 0,342 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3,6 мл) послідовно додавали при кімнатній температурі карбонат цезію (330 мг, 1,0 ммоль) і йодистий метил (53 мкл, 0,85 ммоль). Через 5 год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і потім концентрували з отриманням неочищеного продукту (110 мг), який безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 347,1; виявлено 347,1.

Етап 3. трет-бутиловий ефір [7-(3,5-диметоксифеніл)-5,5-диметил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-2,7-нафтиридин-3-іл]карбамінової кислоти



До суміші, що перемішується 6-хлор-2-(3,5-диметоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-ону (100,0 мг, 0,288 ммоль), трет-бутиловий ефір карбамінової кислоти (40,5 мг, 0,346 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)-біс(дифенілфосфін) (33 мг, 0,058 ммоль), ацетат паладію (6,5 мг, 0,029 ммоль) і карбонат цезію (93,9 мг, 0,288 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали при 90 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Через 12 год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і потім концентрували. Залишок очищували на силікагелі (при елюванні градієнтом від 0 до 0-40 % EtOAc в ДХМ) з отриманням бажаного продукту (22 мг). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 428,2; виявлено 428,2.

Етап 4. 6-аміно-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-4,4-диметил-1,4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-он

До розчину, що перемішується трет-бутилового ефіру [7-(3,5-диметоксифеніл)-5,5-диметил-

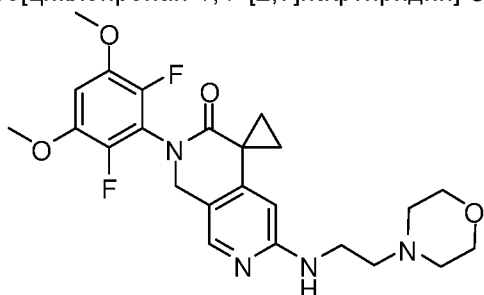
6-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-2,7-нафтиридин-3-іл]карбамінової кислоти (22,0 мг, 0,0515 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл) додавали 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазонійбіцикло[2.2.2]октановий ефір дитетрафторборної кислоти (54,7 мг, 0,154 ммоль) при 0 °С. Отриману суміш потім нагрівали до кімнатної температури. Через 3 год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином

5  $\text{NaHCO}_3$ , і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували досуха, а потім розчиняли в розчині трифтороцтова кислота (1,0 мл)/метиленхлорид (1,0 мл, 16 ммоль). Через 1 год. летучі продукти видаляли при зниженому тиску і залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (в колонці XBridge C18 з елюванням градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05 % ТФОК при швидкості потоку 30 мл/хв.) з отриманням

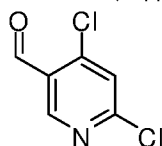
10 бажаного продукту (2,0 мг) у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 364,1; виявлено 364,2.

Приклад 23

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



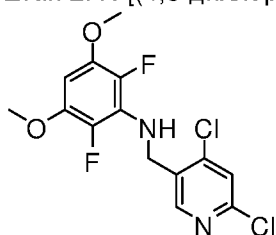
Етап 1: 4,6-дихлорнікотинальдегід



До розчину, що перемішується 2,4-дихлор-5-карбетоксипіридину (Ark Pharm, Кат. № АК-25933: 10,0 г, 45,4 ммоль) в метиленхлориді (100,0 мл) при -78 °С додавали по краплям розчин дізобутилалюміній гідриду в метиленхлориді (50,0 мл, 1,0 М, 50,0 ммоль). Через 2 години реакційну суміш гасили насиченим розчином сегнетової солі. Після перемішування протягом 12 год. водний розчин екстрагували ДХМ (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного альдегіду (7,51 г, 42,9 ммоль), який безпосередньо використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

20 Розрахункові показники РХ-МС для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 176,0; виявлено 176,0.

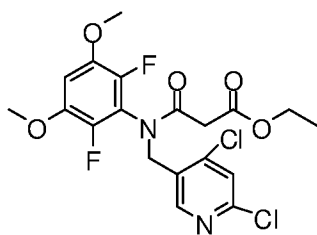
Етап 2: N-[(4,6-дихлорпіридин-3-іл)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксіанілін



До розчину, що перемішується 2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну (CAS # 651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, партія: 132-110-05: 9,03 г, 47,7 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (38,0 г, 180 ммоль) в розчині метиленхлорид (60 мл)/трифтороцтова кислота (30 мл) додавали 4,6-дихлорнікотинальдегід (8,00 г, 45,5 ммоль) невеликими порціями при кімнатній температурі. Через 1 год. летучі речовини видаляли під вакуумом і додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Отриману суміш екстрагували ДХМ (3 × 150 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищували на силікагелі (при елюванні градієнтом від 0 до 40 %  $\text{EtOAc}$  в гексані) з отриманням бажаного продукту (15,0 г).

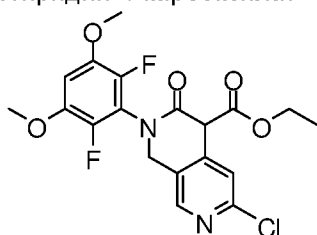
30 Розрахункові показники РХ-МС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 349,0; виявлено 349,1.

Етап 3: етиловий ефір 3-[(4,6-дихлорпіридин-3-іл)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно]-3-оксoproпанової кислоти



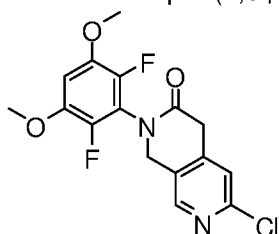
До розчину, що перемішується N-[(4,6-дихлорпіридин-3-іл)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну (3,50 г, 10,0 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали NaH (60 мас. % в мінеральному маслі, 421 мг, 10,5 ммоль) при кімнатній температурі. Через 10 хвилин додавали по краплям етилмалонілхлорид (1,92 мл, 15,0 ммоль). Ще через 1 год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували ДХМ (3×100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на силікагелі (при елююванні градієнтом від 0 до 35 % EtOAc в гексані) з отриманням бажаного продукту (4,20 г, 9,1 ммоль). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 463,1; виявлено 463,1.

Етап 4: 6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин-4-карбоксилат



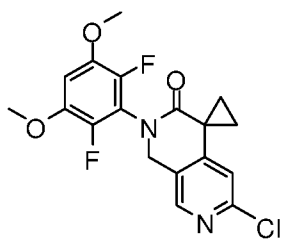
До розчину, що перемішується етилового ефіру 3-[[[(4,6-дихлорпіридин-3-іл)метил] (2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно]-3-оксопропанової кислоти (1,50 г, 3,24 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали NaH (60 мас. % в мінеральному маслі, 337 мг, 8,42 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш потім нагрівали до 110 °С. Через 5 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) з утворенням осаду. Після фільтрації тверду речовину сушили під вакуумом з отриманням неочищеного продукту циклізації (0,95 г, 2,23 ммоль), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 427,1; виявлено 427,0.

Етап 5: 6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,2-дигідро-2,7-нафтиридин-3(4H)-он



До розчину, що перемішується 6-хлор-2-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридин-4-карбонату (0,95 г, 2,23 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали хлористий водень (4,0 М в діоксані, 2 мл, 8 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали до 100 °С. Після перемішування при температурі 100 °С протягом 4 годин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ (3 × 100 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на силікагелі (при елююванні градієнтом від 0 до 30 % EtOAc в ДХМ) з отриманням бажаного продукту (0,75 г, 2,12 ммоль). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 355,1; виявлено 355,1.

Етап 6: 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



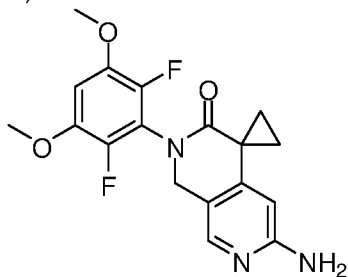
До розчину, що перемішується 6-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1',4-дигідро-2,7-нафтиридин-3(2H)-ону (1,50 г, 4,23 ммоль) в ДМФ (10 мл) послідовно додавали при кімнатній температурі карбонат цезію (3,03 г, 9,30 ммоль) і 1-бром-2-хлор-етан (701 мкл, 8,46 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 год. реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували ДХМ (3×75 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на силікагелі (при елююванні градієнтом від 0 до 50 % EtOAc в гексані) з отриманням бажаного продукту (1,20 г, 3,15 ммоль). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 381,1; виявлено 381,1.

Етап 7: 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он

До розчину, що перемішується 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-ону (250 мг, 0,657 ммоль) і 2-морфолінетанаміну (214 мг, 1,64 ммоль) в 1,4-діоксані (6,0 мл) послідовно додавали дициклогексилкарбодіімід(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін (BrettPhos, Aldrich, Кат. № 718742: 70,5 мг, 0,131 ммоль), трет-бутоксид натрію (126 мг, 1,31 ммоль) і ацетат паладію (29,5 мг, 0,131 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш продували N<sub>2</sub>, потім нагрівали до 110 °С. Після перемішування при температурі 110 °С протягом 45 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, з елююванням градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05 % ТФОК при швидкості потоку 60 мл/хв.) з отриманням бажаного продукту (150 мг) у вигляді її солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 475,2; виявлено 475,2. <sup>1</sup>H ЯМР(500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,96 (s, 1 H), 7,06 (t, J = 10,0 Гц, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 3,82 (br, 4 H), 3,65 (br, 2 H), 3,27-3,33 (m, 6 H), 1,71 (dd, J = 7,0 Гц, 4,0 Гц, 2 H), 1,43 (dd, J = 7,0 Гц, 4,0 Гц, 2 H) м.д.

Приклад 24

6'-аміно-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'-H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7] нафтиридин]-3'(2'H)-он

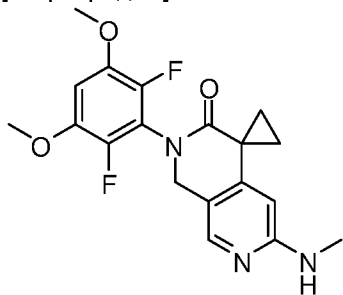


До розчину, що перемішується 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-ону (Приклад 23, етап 6: 248 мг, 0,651 ммоль) і бензофеноніміну (164 мкл, 0,977 ммоль) в толуолі (5 мл) додавали послідовно (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтил (40,6 мг, 0,0651 ммоль), трет-бутоксид натрію (125 мг, 1,30 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (23,9 мг, 0,0260 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш продували N<sub>2</sub> і нагрівали до 90 °С. Після перемішування протягом 2 год. при 90 °С, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і летючі речовини видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), потім додавали розчин хлористого водню у воді (1,0 М, 650 мкл, 0,65 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год., реакційну суміш концентрували і залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (колонці XBridge C18 з елююванням градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05 % ТФОК при швидкості потоку 60 мл/хв.) з отриманням бажаного продукту (202 мг) у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 362,1; виявлено 362,1. <sup>1</sup>H ЯМР(500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (s, 1 H), 7,77 (br, 2H), 7,07 (t, J = 10,0 Гц, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 1,82 (dd, J = 10,0 Гц, 5,0 Гц, 2 H), 1,51 (dd, J = 10,0 Гц, 5,0 Гц, 2 H) м. д.

Приклад 25

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(метиламіно)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-

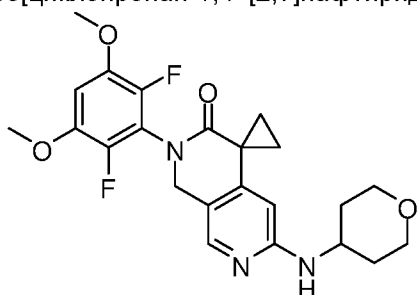
## [2,7]нафтиридин]-3'-он



До розчину, що перемішується 6'-хлор-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-ону (Приклад 23, етап 6: 90,0 мг, 0,236 ммоль) і трет-бутилового ефіру метилкарбамінової кислоти (89,5 мг, 0,682 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) поспідовно додавали дициклогексилкарбодіімід(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-іл)фосфін (BrettPhos, Aldrich, Кат. № 718742: 24,4 мг, 0,0455 ммоль), трет-бутоксид натрію (52,4 мг, 0,546 ммоль) і ацетат паладію (10,2 мг, 0,0455 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш продували N<sub>2</sub> і нагрівали до 90 °С. Після перемішування протягом 45 хвилин при 90 °С, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і летючі речовини видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли в ДХМ (1 мл), потім додавали ТФОК (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год., реакційну суміш концентрували і неочищений продукт очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (колонці XBridge C18 з елюванням градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05 % ТФОК при швидкості потоку 60 мл/хв.) з отриманням бажаного продукту (32 мг) у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 376,1; виявлено 376,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (s, 1 H), 7,07 (t, J = 10,0 Гц, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H) 1,79 (dd, J = 10,0 Гц, 5,0 Гц, 2 H), 1,56 (dd, J = 10,0 Гц, 5,0 Гц, 2 H) м.д.

## Приклад 26

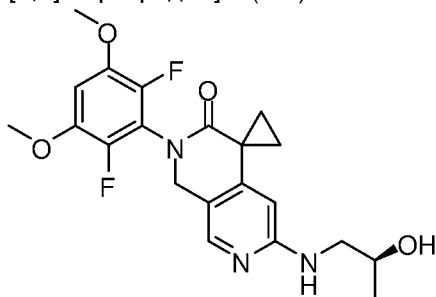
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он



Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з тетрагідро-2H-піран-4-аміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 446,2; виявлено 446,2.

## Приклад 27

(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(2-гідроксипропіламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

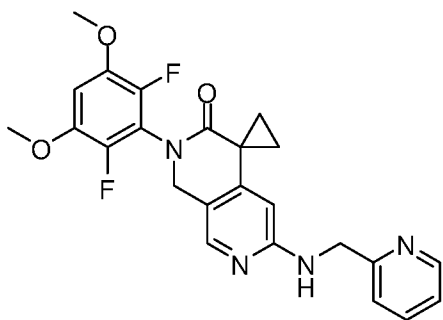


Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з (S)-1-амінопропан-2-олом замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 420,2; виявлено 420,2.

## Приклад 28

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(піридин-2-ілметиламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он

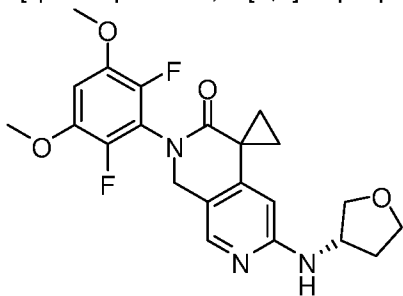




Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з піридин-2-ілметанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 453,2; виявлено: 453,2.

5 Приклад 29

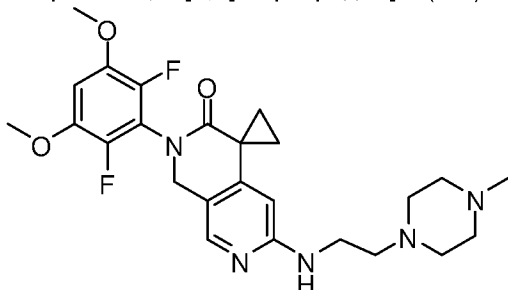
(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



10 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з (S)-тетрагідрофуран-3-аміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 432,2; виявлено: 432,2.

Приклад 30

2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)-1'Н-спіро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



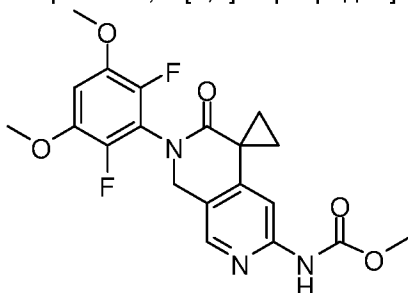
15

Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{25}H_{32}F_2N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 488,2; виявлено: 488,2.

Приклад 31

20

Метилловий ефір 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3'-оксо-2',3'-дигідро-1'Н-спіро [циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ілкарбамінової кислоти

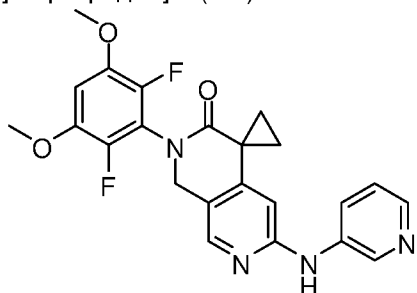


25

Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з метиловим ефіром карбамінової кислоти замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{20}H_{20}F_2N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 420,1; виявлено: 420,1.

## Приклад 32

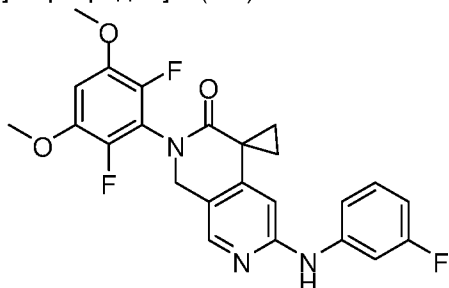
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(піридин-3-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



5 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з піридин-3-аміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 439,2; виявлено: 439,2.

## Приклад 33

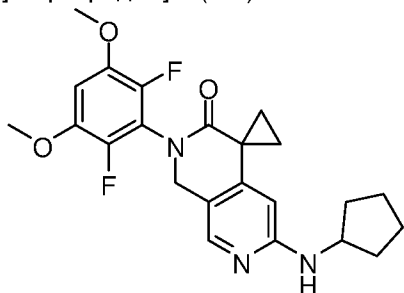
10 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(3-фторфеніламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



15 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з 3-фтораніліном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 456,2; виявлено: 456,2.

## Приклад 34

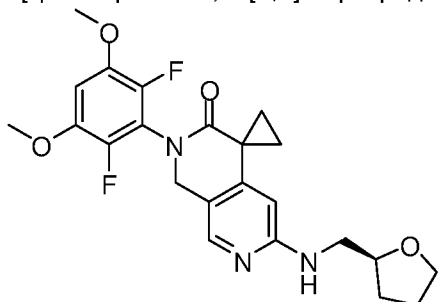
15 6'-(циклопентиламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



20 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з циклопентанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{23}H_{26}F_2N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 430,2; виявлено: 430,2.

## Приклад 35

(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-((тетрагідрофуран-2-іл)метиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

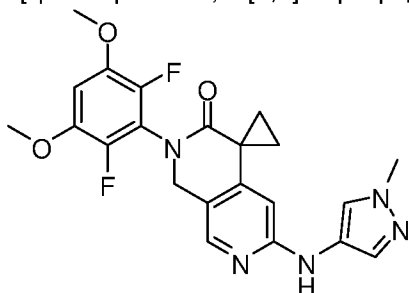


25 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у

прикладі 23, етап 7 з (S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 446,2; виявлено: 446,2.

Приклад 36

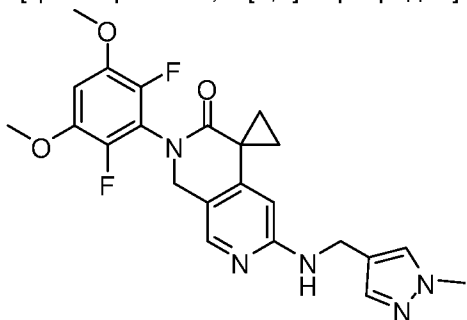
5 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-метил-1H-піразол-4-іламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з 1-метил-1H-піразол-4-аміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 442,2; виявлено: 442,2.

10 Приклад 37

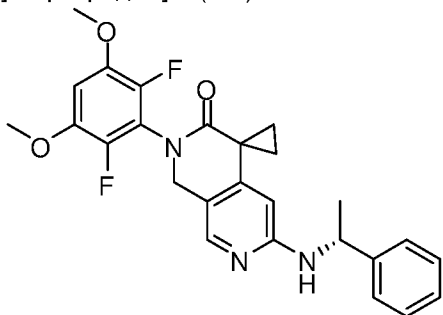
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-((1-метил-1H-піразол-4-іл)метиламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



15 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з (1-метил-1H-піразол-4-іл)метанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 456,2; виявлено: 456,2.

Приклад 38

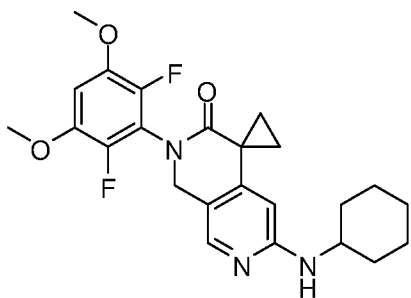
(R)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-фенілетиламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



20 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з (R)-1-фенілетанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{26}H_{26}F_2N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 466,2; виявлено: 466,2.

Приклад 39

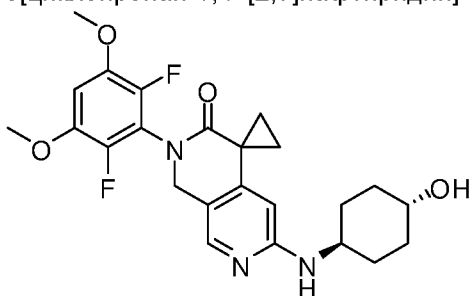
25 6'-(циклогексиламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-он



Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з циклогексанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{28}F_2N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 444,2; виявлено: 444,2.

5 Приклад 40

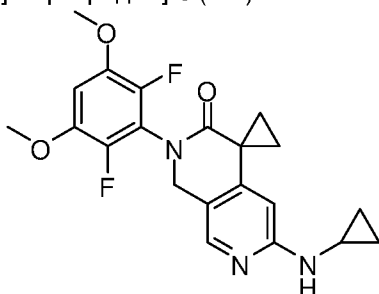
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



10 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з транс-4-аміноциклогексанолом замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 460,2; виявлено: 460,2.

Приклад 41

6'-(циклопропіламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



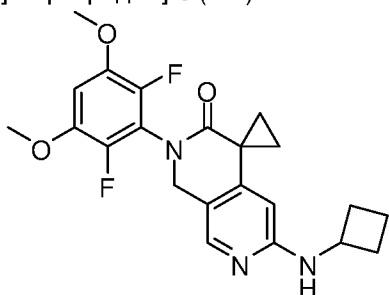
15

Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з циклопропанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 402,2; виявлено: 402,2.

Приклад 42

20

6'-(циклобутиламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он

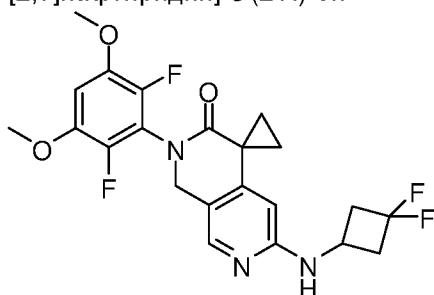


25

Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з циклобутилнаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 416,2; виявлено: 416,2.

Приклад 43

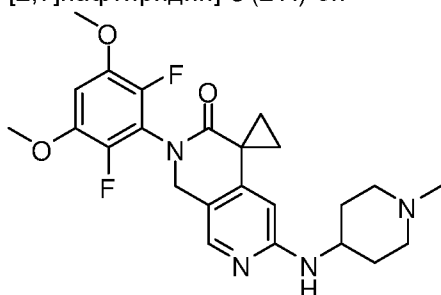
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(3,3-дифторциклобутиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з 3,3-дифторциклобутанаміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{22}F_4N_3O_3$   $(M+H)^+$   $m/z$ : = 452,2; виявлено: 452,2.

Приклад 44

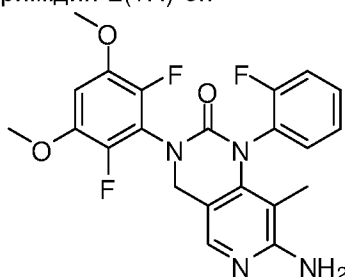
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он



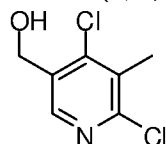
Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 23, етап 7 з 1-метилпіперидин-4-аміном замість 2-морфолінетанаміну. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{24}H_{29}F_2N_4O_3$   $(M+H)^+$   $m/z$ : = 459,2; виявлено: 459,2.

Приклад 45

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-8-метил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

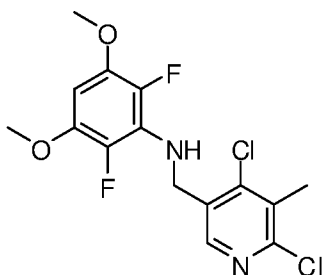


Етап 1: (4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метанол



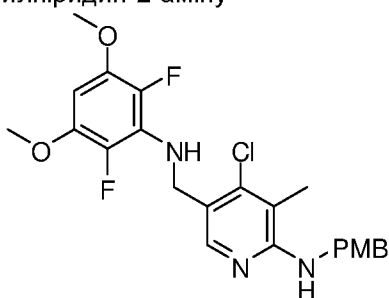
До розчину, що перемішується етилового ефіру 4,6-дихлор-5-метилнікотинату (1,75 г, 7,48 ммоль, Ark Pharm, кат. АК121795) в метиленхлориді (30 мл) при  $-78$  °С додавали дізобутилалюміній гідрид (1,0 М в толуолі, 18,0 мл, 18,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при  $-78$  °С протягом 2 год., потім гасили насиченим водним розчином  $NH_4Cl$ . Суміш нагрівали до кімнатної температури і потім екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем при елюванні сумішею MeOH в ДХМ (0-5 %) з отриманням бажаного продукту (0,80 г, 56 %). Розрахункові показники РХ-МС для  $C_7H_8Cl_2NO$   $[M+H]^+$   $m/z$ : = 192,0; виявлено: 192,0.

Етап 2: N-[(4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксіанілін



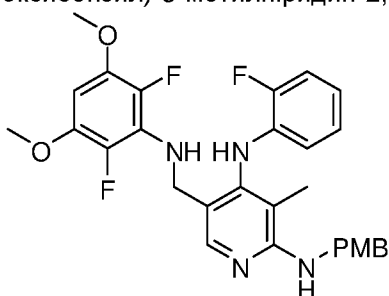
До розчину, що перемішується (4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метанол (0,80 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) при 0 °С додавали N,N-діізопропілетиламін (1,45 мл, 8,33 ммоль), а потім метансульфонілхлорид (0,42 мл, 5,4 ммоль). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год., потім гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Суміш екстрагували ДХМ (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-діізопропілетиламін (3,5 мл) потім додавали 2,6-дифтор-3,5-диметоксіанілін (0,79 г, 4,2 ммоль). Суміш перемішували при температурі 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем при елюванні етилацетатом в гексані (0-25 %) з отриманням бажаного продукту (1,5 г, 99 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 363,0; виявлено: 363,0.

Етап 3: 4-хлор-5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно)метил}-N-(4-метоксибензил)-3-метилпіридин-2-аміну



Суміш N-((4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну (1,5 г, 4,1 ммоль), бензолметанаміну, 4-метокси- (1,1 мл, 8,3 ммоль), (R)- (+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (0,26 г, 0,42 ммоль), ацетату паладію (0,093 г, 0,41 ммоль) і карбонату цезію (2,7 г, 8,3 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) продували азотом, потім нагрівали до 150 °С і перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили етилацетатом, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем при елюванні етилацетатом в гексані (0-25 %) з отриманням бажаного продукту (1,0 г, 52 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 464,2; виявлено: 464,1.

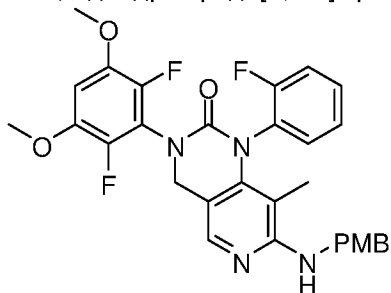
Етап 4: 5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно)метил}-N4-(2-фторфеніл)-N2-(4-метоксибензил)-3-метилпіридин-2,4-діамін



До суміші 4-хлор-5-((2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно)метил}-N-(4-метоксибензил)-3-метилпіридин-2-аміну (32 мг, 0,070 ммоль), ацетату паладію (1,6 мг, 0,0070 ммоль), (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (4,4 мг, 0,0070 ммоль) і карбонату цезію (69 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-діоксані (1,0 мл) додавали 2-фторанілін (11 мг, 0,098 ммоль). Отриману суміш продували азотом, потім нагрівали до 150 °С і перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили етилацетатом, фільтрували і концентрували

при зниженому тиску. Залишок застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{29}H_{30}F_3N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 539,2; виявлено: 539,2.

Етап 5: 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-7-[(4-метоксибензил)аміно]-8-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



5

Трифосген (21 мг, 0,070 ммоль) додавали до розчину неочищеного продукту, отриманого на етапі 4, і N,N-діізопропілетиламіну (73 мкл, 0,42 ммоль) в тетрагідрофурані (2,0 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім додавали 2 н. NaOH (2 мл). Суміш перемішували при 30 °С протягом 1 год., потім охолоджували до кімнатної температури й екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{30}H_{28}F_3N_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 565,2; виявлено: 565,2.

10

Етап 6: 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-8-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он

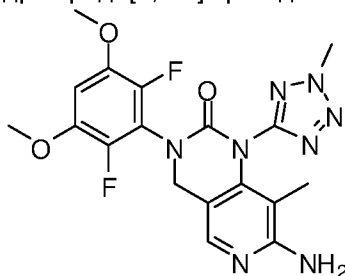
15

Сирий продукт, отриманий на етапі 5, розчиняли в 1 мл ТФОК і реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (рН = 2) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 445,1; виявлено: 445,2.

20

Приклад 46

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-метил-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



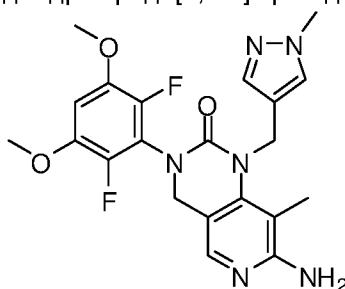
25

Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 45 з 2-метил-2Н-тетразол-5-аміном (Combi-Blocks, кат. № OR-5103) замість 2-фтораніліну на етапі 4. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{18}H_{19}F_2N_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 433,2; виявлено: 433,2.

Приклад 47

30

7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-8-метил-1-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



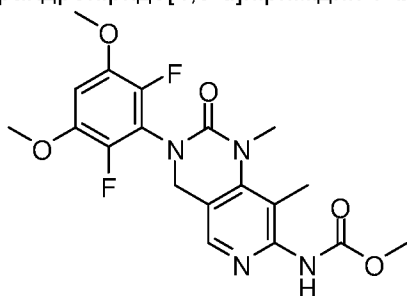
35

Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 45 з гідрохлоридом 1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метанаміну (J&W PharmLab, кат. № 68R0166) замість 2-фтораніліну на етапі 4. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$

(M+H)<sup>+</sup> m/z = 445,2; виявлено: 445,1.

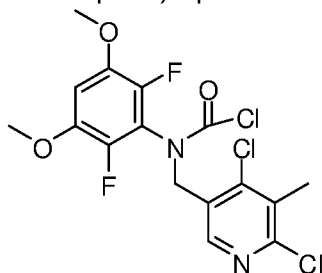
Приклад 48

Метилловий ефір [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-7-іл]карбамінової кислоти



5

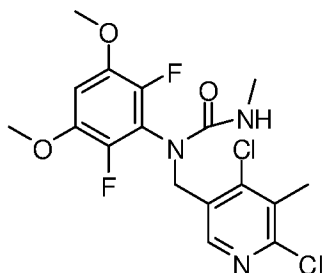
Етап 1: Хлорангідрид [(4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти



10 До розчину N-[(4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну (приклад 45, етап 2: 1,25 г, 3,44 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) при 0 °С додавали трифосген (0,61 г, 2,1 ммоль), потім піридин (840 мкл, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім розводили метиленхлоридом і промивали 1 н. розчином НСІ. Потім водний розчин екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з отриманням бажаного продукту (1,45 г, 99 %), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z = 425,0; виявлено: 425,0.

15

Етап 2: N-[(4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-N-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N'-метилсечовина

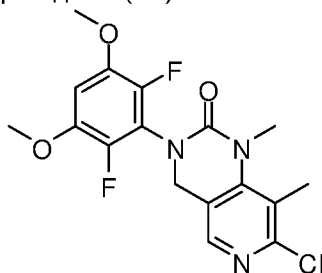


20

До розчину хлорангідриду [(4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти (1,45 г, 3,41 ммоль) в метиленхлориді (6 мл) додавали метиламін (2М в ТГФ, 3,4 мл, 6,8 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (3,0 мл, 17 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням бажаного продукту (1,35 г, 94 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z = 420,1; виявлено: 420,0.

25

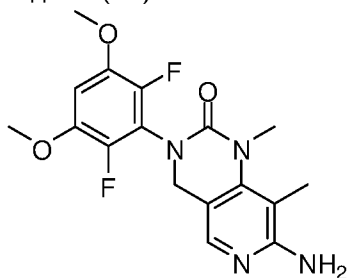
Етап 3: 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он





Суміш N-[(4,6-дихлор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-N-(2,6-дифтор-3,5-диметокси-феніл)-N'-метилсечовини (0,80 г, 1,9 ммоль), карбонату цезію (1,9 г, 5,7 ммоль) в N,N-диметилформаміді (7 мл) в реакційному посуді перемішували при температурі 110 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням бажаного продукту (0,58 г, 79 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 384,1; виявлено: 384,1.

Етап 4: 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



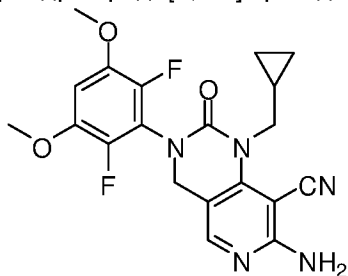
Суміш 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (200 мг, 0,5 ммоль), бензофеноніміну (110 мкл, 0,68 ммоль), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (32 мг, 0,052 ммоль) і трис(добензиліденацетон) дипаладію (0) (20 мг, 0,02 ммоль) в толуолі (4 мл) продували азотом протягом 5 хв. Суміш перемішували при 90 °С протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням проміжного продукту (210 мг). Проміжний продукт розчиняли в тетрагідрофурані (3 мл), потім додавали хлористий водень (1M у воді, 0,3 мл, 0,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім концентрували і залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням бажаного продукту (150 мг). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 365,1; виявлено: 365,1.

Етап 5: метиловий ефір [3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-7-іл]карбамінової кислоти

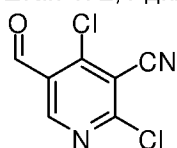
До розчину 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1,8-диметил-3,4-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (120 мг, 0,33 ммоль) в метиленхлориді (5 мл) додавали метилхлорформіат (38 мкл, 0,49 ммоль) і триетиламін (230 мкл, 1,6 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували. Залишок очищували з допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (рН = 2, ацетонітрил/вода+ТФОК) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 423,1; виявлено: 423,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,02 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) м.д.

Приклад 49

7-аміно-1-(циклопропілметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



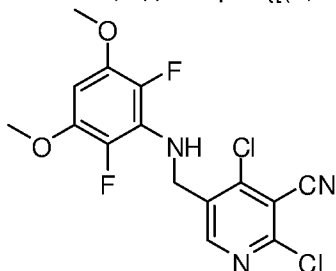
Етап 1: 2,4-дихлор-5-формілнікотинонітрил



Суміш малонітрилу (2,0 г, 30 ммоль) і триметилортоацетату (4,0 г, 33 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім її охолоджували до кімнатної температури і

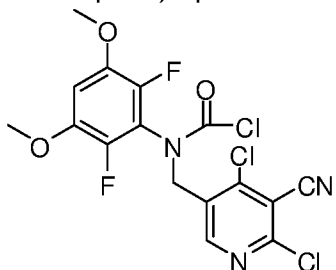
концентрували з отриманням (1-метоксіетиліден)малононітрилу (3,7 г), який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розчин (1-метоксіетиліден)малононітрилу (2,0 г, 16 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,8 г, 66 ммоль) додавали по краплям до фосфорилхлориду (10 г, 66 ммоль) при 95 °С. Отриману суміш перемішували при 95 °С протягом 3 днів, потім охолоджували до кімнатної температури і розводили метиленхлоридом (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали воду (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 1 год. Суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням бажаного продукту (1,46 г, 44 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,44 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H) м. д.

Етап 2: 2,4-дихлор-5-{{(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно}метил}нікотинонітрил



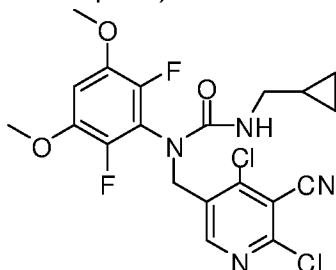
До суміші триацетоксиборгідриду натрію (1,0 г, 5,0 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (2 мл, 20 ммоль) при кімнатній температурі додавали розчин 2,6-дифтор-3,5-диметоксіаніліну (0,52 г, 2,7 ммоль) в метиленхлориді (20 мл). Отриману суміш перемішували протягом 5 хв. при кімнатній температурі, потім додавали розчин 2,4-дихлор-5-формілнікотинонітрилу (0,50 г, 2,5 ммоль) в метиленхлориді (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім нейтралізували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням бажаного продукту (0,87 г, 93 %). Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 374,0; виявлено: 373,9.

Етап 3: Хлорангідрид [(4,6-дихлор-5-ціанопіридин-3-іл)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти



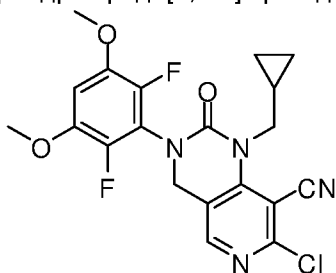
До розчину 2,4-дихлор-5-{{(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)аміно}метил}-нікотинонітрилу (810 мг, 2,2 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) при 0 °С додавали трифосген (0,38 г, 1,3 ммоль), потім піридин (520 мкл, 6,5 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім розводили метиленхлоридом і промивали 1 н. розчином HCl. Потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з отриманням бажаного продукту (0,84 г, 89 %), який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 436,0; виявлено: 435,8.

Етап 4: N'-(циклопропілметил)-N-[(4,6-дихлор-5-ціанопіридин-3-іл)метил]-N-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)сечовина



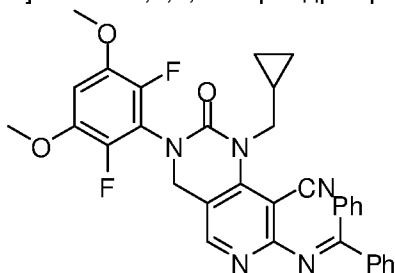
До розчину хлорангідриду [(4,6-дихлор-5-ціанопіридин-3-іл)метил](2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти (35 мг, 0,080 ммоль) в метиленхлориді (1 мл) додавали циклопропілметиламін (8,9 мкл, 0,10 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (70 мкл, 0,40 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім розводили ДХМ і промивали 1 н. водним розчином НСІ. Органічний шар промивали сольовим розчином, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 471,1; виявлено: 471,1.

Етап 5: 7-хлор-1-(циклопропілметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



Суміш неочищеного продукту, отриманого на етапі 4, і карбонату калію (22 мг, 0,16 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі і перемішували. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розводили ДХМ і промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок застосовували на наступному етапі без додаткового очищення. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 435,1; виявлено: 434,7.

Етап 6: 1-(циклопропілметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-7-[(дифенілметилен)-аміно]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



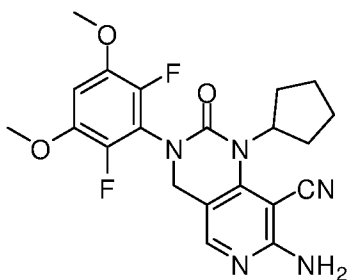
Суміш неочищеного продукту, отриманого на етапі 5, біс(добензиліденацетон)паладію (0) (5 мг, 0,008 ммоль), (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (5 мг, 0,008 ммоль), трет-бутоксиданатрію (15 мг, 0,16 ммоль) і бензофеноніміну (20 мкл, 0,12 ммоль) в толуолі (5 мл) вакуумували, потім заповнювали азотом. Отриману суміш нагрівали до 90 °С і перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розводили водою й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, потім концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем, при елюванні від 0 до 100 % EtOAc/гексан з отриманням бажаного продукту (13 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 580,2; виявлено: 580,0.

Етап 7: 7-аміно-1-(циклопропілметил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил

Продукт, отриманий на етапі 6, розчиняли в тетрагідрофурані (3 мл), потім додавали 1,0 М хлористого водню у воді (0,16 мл, 0,16 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ацетонітрилом і очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рН = 2, ацетонітрил/вода + ТФОК) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 416,2; виявлено: 416,2.

Приклад 50

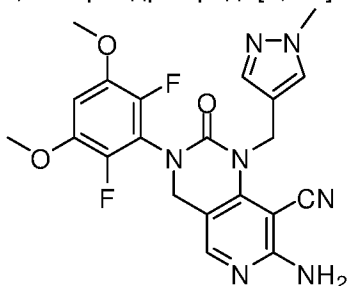
7-аміно-1-циклопентил-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 49 з циклопентанаміном замість циклопропілметиламіну на етапі 4. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 430,2; виявлено: 430,2.

5 Приклад 51

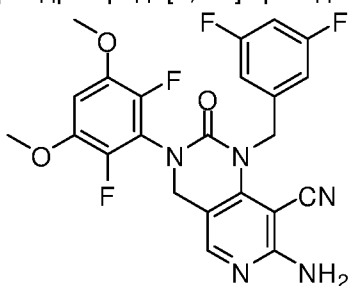
7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



10 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 49 з 1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)метанаміном (AstaTech, кат. № BL009313) замість циклопропілметиламіну на етапі 4. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 456,2; виявлено: 456,0.

Приклад 52

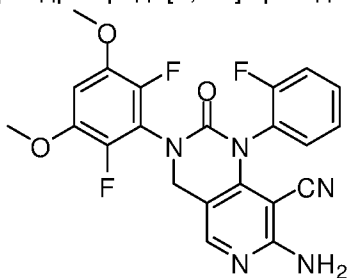
15 7-аміно-1-(3,5-дифторбензил)-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



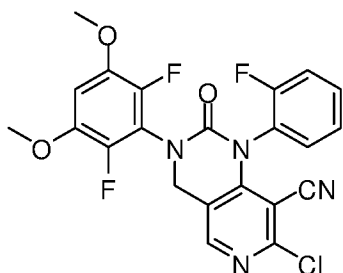
20 Дану сполуку отримували із застосуванням процедур, аналогічних до тих, що описані у прикладі 49 з 1-(3,5-дифторфеніл)метанаміном замість циклопропілметиламіну на етапі 4. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{23}H_{18}F_4N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 488,1; виявлено: 488,1.

Приклад 53

25 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



Етап 1: 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил



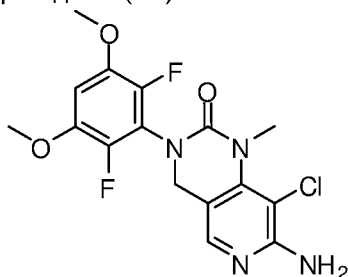
Суміш хлорангідриду [(4,6-дихлор-5-ціанопіридин-3-іл)метил]2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)карбамінової кислоти (35 мг, 0,080 ммоль), 2-фтор-аніліну (9,8 мг, 0,088 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (42 мкл, 0,24 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0,4 мл) перемішували при 90 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали карбонат калію (25 мг, 0,18 ммоль) й ацетонітрил (1 мл). Суміш перемішували при 90 °С протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували і залишок очищували на колонці з силікагелем з отриманням бажаного продукту (30 мг, 80 %). Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{15}ClF_3N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 475,1; виявлено: 474,9.

Етап 2: 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрил

Дану сполуку отримували з 7-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-(2-фторфеніл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-8-карбонітрилу із застосуванням аналогічних умов, як описано у прикладі 49, етап 6-7. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{22}H_{17}F_3N_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z: = 456,1; виявлено: 455,9.

#### Приклад 54

7-аміно-8-хлор-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-он



До розчину 7-аміно-3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-метил-3,4-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-2(1H)-ону (приклад 1, етап 6: 15 мг, 0,043 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) додавали N-хлорсукцинімід (17 мг, 0,13 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім очищували шляхом препаративної ВЕРХ (рН = 2, ацетонітрил/вода+ТФОК) з отриманням бажаного продукту у вигляді солі ТФОК. Розрахункові показники РХ-МС для  $C_{16}H_{16}ClF_2N_4O_3$  [M+H]<sup>+</sup> m/z: 385,1; виявлено 385,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,75 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,02 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,45 (s, 3H) м. д.

#### Приклад А

##### Ферментний аналіз FGFR

Інгібуючу здатність сполук із прикладів вимірювали шляхом ферментного аналізу, в якому вимірювалось фосфорилювання пептида з допомогою вимірювання FRET (резонансного переносу енергії флуоресценції) для виявлення утворення продукту. Інгібітори послідовно розводили в ДМСО і об'єм 0,5 мкл переносили в лунки 384-лункового планшета. Для FGFR3 10 мкл фермента FGFR3 (Millipore), розведений в буфері для аналізу (50 мМ ГЕПЕС, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЕГТУК, 0,01% Твін-20, 5 мМ ДТТ, рН 7,5) додавали в планшет і попередньо інкубували протягом 5-10 хвилин. Відповідні контрольні зразки (холостий фермент і фермент без інгібітора) також розміщували на планшеті. Аналіз ініціювали шляхом додавання в лунки 10 мкл розчину, що містить біотинильований пептидний субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (Послідовність №: 1) і АТФ (кінцеві концентрації складали 500 нМ і 140 нм відповідно) в буфері для аналізу. Планшет інкубували при 25 °С протягом 1 год. Реакції зупиняли шляхом додавання 10 мкл/лунку розчину для гасіння (50 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл БСА, рН 7,8; 30 мМ ЕДТА з реагентами набору Lance компанії Perkin Elmer з концентрацією Eu-антитіла PY20 3,75 нМ і алофікоціанін(АФЦ)-стрептавідину 180 нМ). Планшет врівноважували протягом ~ 1 год. перед скануванням лунок на пристрої для зчитування мікропланшетів PheraStar (BMG LabTech).

FGFR1 і FGFR2 вимірювали в еквівалентних умовах з наступними змінами в концентраціях

фермента і АТФ: FGFR1, 0,02 нМ і 210 мкМ, відповідно, і FGFR2, 0,01 нМ і 100 мкМ, відповідно. Ферменти були придбані у фірми Millipore або Invitrogen.

Для аналізу даних застосовували GraphPad prism3. Значення IC<sub>50</sub> отримували шляхом апроксимації даних до рівняння сигмоїдальної кривої доза-ефект із змінним нахилом.  $Y = \text{низ} + (\text{верх-низ}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{нахил}))}$ , де X являє собою логарифм концентрації і Y являє собою ефект. Сполуки зі значенням IC<sub>50</sub> 1 мкМ або менше вважали активними.

Сполуки згідно з даним винаходом виявились інгібіторами однієї або більше з FGFR1, FGFR2 і FGFR3 у відповідності з вщеповисаним аналізом. Дані IC<sub>50</sub> наведені нижче в таблиці 1. Символ "+" вказує, що IC<sub>50</sub> складала менше 100 нМ.

Таблиця 1

Приклад №	FGFR1 IC <sub>50</sub> (нМ)	FGFR2 IC <sub>50</sub> (нМ)	FGFR3 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+

## Продовження таблиці 1

43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+
50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+
54	+	+	+

## Приклад В

## FGFR Аналізи проліферації/виживаності клітин

- 5 Здатність сполук із прикладів інгібувати ріст клітин, виживаність яких залежить від сигналізації FGFR, може бути виміряна за допомогою аналізів життєздатності. Рекombінантна лінія клітин, надекспресуючих FGFR3 людини, була отримана шляхом стабільної трансфекції мишачих Pro-B Ba/F3 клітин (отриманих від Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) плазмідною, що кодує повнорозмірний FGFR3 людини. Клітини послідовно відбирали
- 10 для аналізу на стійкість до пуроміцину і проліферацію в присутності гепарину і FGF1. Один клон клітин ізолювали і оцінювали її функціональну експресію FGFR3. Даний клон Ba/F3-FGFR3 використовували в аналізах проліферації клітин, і проводили скринінг-аналіз сполук по їх здатності інгібувати проліферацію/виживаність клітин. Клітини Ba/ F3-FGFR3 висіювали в 96-
- 15 лункові чорні планшети для клітинних культур в кількості 3500 клітин на лунку в середовищі RPMI 1640, що містить 2 % ЕБС, 20 мкг/мл гепарину і 5 нг/мл FGF1. Клітини виробляли 10 мкл 10X концентрацій серійно розведених сполук (розведених середвищем, що не містить сироватки із крапель 5 мМ ДМСО) до кінцевого об'єму 100 мкл/лунка. Після 72-годинного інкубування в кожен лунку додавали 100 мкл реагента Cell Titer Glo® (Promega Corporation), який вимірює рівень клітинної АТФ. Після 20-хвилинного інкубування при струшуванні,
- 20 люмінесценцію зчитували на пристрої для зчитування мікропланшетів. Показання пристрою для зчитування перетворювали у відсоток інгібування по відношенню до контрольних лунок, вироблених ДМСО, і розраховували значення IC<sub>50</sub>, застосовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism шляхом апроксимації даних до рівняння сигмоїдальної кривої доза-ефект із змінним нахилом. Сполуки зі значенням IC<sub>50</sub> 10 мкМ або менше вважали активними. Клітинні
- 25 лінії, що являють різні типи пухлин, включаючи KMS-11 (багаточисельна мієлома, транслокація FGFR3), RT112 (рак сечового міхура, надекспресія FGFR3), Katolll (рак шлунку, ампліфікація гена FGFR2) і H-1581 (легень, ампліфікація гена FGFR1) застосовували в аналогічних аналізах проліферації. В деяких експериментах реагент MTS, Cell Titer 96® AQueous One Solution Reagent (Promega Corporation) додавали до кінцевої концентрації 333 мкг/мл замість Cell Titer Glo і зчитували при довжині хвилі 490/650 нм на пристрої для зчитування мікропланшетів.
- 30 Сполуки зі значенням IC<sub>50</sub> 5 мкМ або менше вважали активними.

## Приклад С

## Аналізи клітинного фосфорилування FGFR

- 35 Інгібуючу дію сполук на фосфорилування FGFR у відповідних клітинних лініях (Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, Katolll, H-1581 лініях ракових клітин і клітинної лінії HUVEC) може бути оцінено за допомогою імунологічних аналізів, специфічних для фосфорилування FGFR. Клітини витримували в умовах недостатнього живлення в середовищі зі зниженим вмістом сироватки (0,5%) і без FGF1 протягом від 4 до 18 год. в залежності від клітинної лінії, потім виробляли
- 40 різними концентраціями окремих інгібіторів протягом 1-4 годин. Для деяких клітинних ліній, таких як Ba/F3-FGFR3 і KMS-11, клітини стимулювали гепарином (20 мкг/мл) і FGF1 (10 нг/мл) протягом 10 хв. Цільноклітинні білкові екстракти отримували шляхом інкубації в буфері для лізису з інгібіторами протеази і фосфатази [50 мМ ГЕПЕС (рН 7,5), 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10% гліцерину, 1 % Тритон X-100, 1 мМ ортованадат натрія, 1 мМ фторид натрія, апротинін (2 мкг/мл), лейпептин (2 мкг/мл), пепстатин А (2 мкг/мл), і фторофенілметилсульфоніл (1 мМ)] при
- 45 4 °С. Білкові екстракти очищували від клітинних залишків шляхом центрифугування при 14000 x g протягом 10 хвилин і оцінювали кількісно за допомогою реагента для мікропланшетного

аналізу на основі БЦК (біцинхонінової кислоти) (Thermo Scientific).

Фосфорильовання рецептора FGFR в білкових екстрактах визначали за допомогою імунологічних аналізів, в тому числі вестерн-блотингу, твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) або імуогранулоферментних аналізів (Luminex). Для виявлення фосфорильованого FGFR2 може бути використано комерційний набір ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α ELISA assay (R&D Systems, Мінеаполіс, Мінесота). Для аналізу клітини KatolIII висівали в середовищі Ісків, доповнене 0,2 % ЕБС (50000 клітин/лунку на 100 μL) в 96-лункові виброблені планшети для тканинних культур (Corning, Corning, Нью-Йорк), в присутності або у відсутності діапазону концентрацій тестованих сполук і інкубували протягом 4 год при 37 ° С, 5 % CO<sub>2</sub>. Аналіз зупиняли шляхом додавання 200 мкл холодного ФСБ і центрифугування. Промиті клітини лізували в буфері для лізису клітин ((Cell Signaling, #9803) з інгібітором протеази (Calbiochem, # 535140) і ФМСФ (Sigma, # P7626) протягом 30 хв. на вогкому льду. Клітинні лізати заморожували при -80 °С до тестування аліквоти за допомогою набору для аналізу ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α. Для аналізу даних застосовували GraphPad prism3. Значення IC<sub>50</sub> отримували шляхом апроксимації даних до рівняння сигмоїдальної кривої доза-ефект із змінним нахилом.

Для виявлення фосфорильованого FGFR3 було розроблено імуогранулярний аналіз. Мишачі моноклональні антитіла проти FGFR3 людини (R&D Systems, Cat # MAB7661) кон'югували з мікросферами Luminex MAGplex, ділянки гранули 20 і використовували в якості імобілізованого антитіла. Клітини PT-112 висіювали в мультилункові планшети для тканинних культур і культивували до 70 % злиття. Клітини промивали ФСБ і витримували в умовах недостатнього живлення в RPMI + 0,5 % ЕБС протягом 18 годин. Клітини вибробляли 10 мкл 10X концентраціями серійно розведених сполук протягом 1 години при 37 ° С, 5 % CO<sub>2</sub> перед стимуляцією 10 нг/мл FGF1 людини і 20 мкг/мл гепарину протягом 10 хв. Клітини промивали холодним ФСБ і лізували в буфері для екстракції клітин (Invitrogen) і центрифугували. Очищені надосадові рідини заморожували при -80 °С до аналізу.

Для аналізу клітинні лізати розводили у співвідношенні 1:10 в розчиннику для аналізу і інкубували з гранулами, зв'язаними з імобілізованими антитілами, в фільтруючому 96-лунковому планшеті протягом 2 год. при кімнатній температурі на струшувачі для планшетів. Планшети промивали три рази з використанням вакуумного колектора і інкубували з анти-фосфо-FGF R1-4 (Y653/Y654) поліклональними кролячими антитілами (R&D Systems Cat # AF3285) протягом 1 години при кімнатній температурі при струшуванні. Планшети промивали три рази. Додавали розедене репортерне антитіло, козяче антитіло проти кролячого антитіла, кон'югованого з РФЕ (Invitrogen кат. № LHB0002) і інкубували протягом 30 хвилин при струшуванні. Планшети промивали три рази. Гранули суспендували в буфері для промивки при струшуванні при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і потім зчитували на інструменті Luminex 200, налаштованого на підрахунок 50 подій на зразок, налаштування затвора 7500-13500. Дані виражені у вигляді середньої інтенсивності флуоресценції (СІФ). СІФ із разків, виброблених сполукою, ділили за значеннями СІФ від таких, що містять ДМСО контрольних лунок для визначення відсотка інгібування і значення IC<sub>50</sub> розраховували із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism. Сполуки зі значенням IC<sub>50</sub> 1 мкМ або менше вважали активними.

#### Приклад D

##### Аналізи клітинної сигналізації FGFR

Активация FGFR приводить до фосфорильованню білків Erk. Виявлення Перк контролюється за допомогою Cellu'Erk ГФВР (гомогенна флуоресценція з роздільною здатністю за часом) аналізу (Cisbio) у відповідності з протоколом виробника. Клітини KMS-11 висіювали в 96-лункові планшети в кількості 40000 клітин/лунка в середовищі RPMI з 0,25 % ЕБС і витримували в умовах недостатнього живлення протягом 2 днів. Середовище відбирали летки вибробляли 30 мкл 1X концентрацій серійно розведених сполук (розведених середвищем, не що містить сироватки із крапель 5 мМ ДМСО) до кінцевого об'єму 30 мкл/лунку і інкубували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Клітини стимулювали шляхом додавання 10 мкл гепарину (100 мкг/мл) і FGF1 (50 нг/мл) в кожен лунку і інкубували протягом 10 хв. при кімнатній температурі. Після лізису аліквоту клітинного екстракту переносили в 384-лунковий планшет малого об'єму і додавали 4 мкл реагентів виявлення з подальшим інкубуванням протягом 3 год. при кімнатній температурі. Планшети зчитували на приладі PheraStar з налаштуваннями для ГФВР. Нормовані результати вимірювання флуоресценції перетворювали у відсоток інгібування по відношенню до виброблених ДМСО контрольних лунок і розраховували величини IC<sub>50</sub> із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism. Сполуки зі значенням IC<sub>50</sub> 1 мкМ або менше вважали активними.



## Приклад Е

## Аналіз кінази VEGFR2

40 мкл ферментні реакції проводили в чорних 384-лункових полістиролових планшетах протягом 1 години при 25 °С. В лунки вносили 0,8 мкл досліджуваної сполуки в ДМСО. Буфер для аналізу містив 50 мМ Трис, рН 7,5, 0,01 % Твін-20, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЕГТУК, 5 мМ ДТТ, 0,5 мкМ мічений біотином пептидний субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1), 1 мМ АТФ і 0,1 нМ фермент (Millipore, кат. № 14-630). Реакції зупиняли шляхом додавання 20 мкМ зупиняючого буфера (50 мМ Трис, рН = 7,8, 150 мМ NaCl, 0,5 мг/мл БСА, 45 мМ ЕДТА) з 225 нМ стрептавідином LANCE Surelight® APC (PerkinElmer, кат. № CR130-100) і 4,5 нМ антитіла проти фосфотирозину (PY20) LANCE Eu-W1024 (PerkinElmer, кат. № AD0067). Після 20 хвилин інкубування при кімнатній температурі планшети зчитували на пристрої для зчитування мікропланшетів PheraStar FS (BMG LabTech). Значення IC<sub>50</sub> можуть бути розраховані із застосуванням GraphPad Prism шляхом апроксимації даних до рівняння сигмоїдальної кривої доза-ефект із змінним нахилом. Сполуки зі значенням IC<sub>50</sub> 1 мкМ або менше вважали активними.

З вищевикладеного опису фахівцям у даній області техніки будуть очевидні різні модифікації даного винаходу, на додаток до наведених у даному описі. Такі модифікації також підпадають під об'єм прикладеної формули винаходу. Вміст кожного посилання, включаючи всі патенти, патентні заявки і публікації, які зазначені в даній заявці, повністю включені в дану заявку за допомогою посилання.

## ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> INCYTE CORPORATION

<120> БІЦІКЛІЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ В ЯКОСТІ ІНГІБІТОРІВ FGFR

<130> 20443-0293WO1

<150> 61/813,782

<151> 2013-04-09

<160> 1

<170> Fastseq для windows, версія 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> штучна послідовність

<220>

<223> синтетичний пептид

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu

1

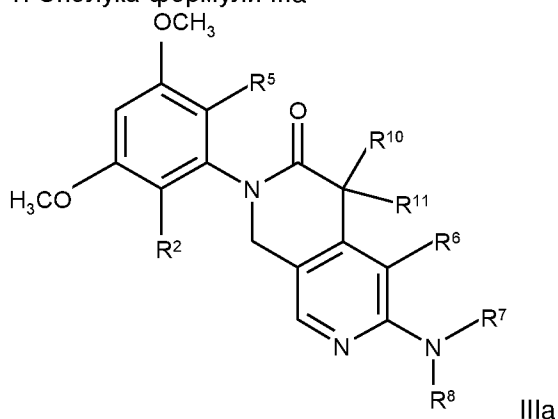
5

10

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули IIIa



5

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

кожний з R<sup>2</sup> і R<sup>5</sup> незалежно вибраний з H, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, циклопропілу, CN, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

10

R<sup>6</sup> являє собою H, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>6-10</sub>арилу, C<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>6a</sup>;

15

кожний з R<sup>6a</sup> незалежно вибраний з Су<sup>1</sup>, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу і C<sub>2-6</sub>алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>1</sup>, галогену, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

20

кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, -C(O)R<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, C<sub>6-10</sub>арилу, C<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub>алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub>алкілу, де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>6-10</sub>арилу, C<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, (5-10-членний гетероарил)-C<sub>1-4</sub>алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C<sub>1-4</sub>алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7a</sup>;

30

кожний з R<sup>7a</sup> незалежно вибраний з Су<sup>2</sup>, галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галогеналкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; де кожний з зазначених C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу і C<sub>2-6</sub>алкінілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>2</sup>, галогену, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a3</sup>, SR<sup>a3</sup>, C(O)R<sup>b3</sup>, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(O)OR<sup>a3</sup>, OC(O)R<sup>b3</sup>, OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>, NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>, NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)R<sup>b3</sup>, S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

40

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкілну групу або 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, кожна з яких необов'язково заміщена 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>3</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-</sub>

45

- 6галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, де зазначений С<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з Су<sup>3</sup>, галогену, CN, OR<sup>a4</sup>, SR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup>, OC(O)R<sup>b4</sup>, OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>c4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)R<sup>b4</sup>, S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>, NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;
- кожний з R<sup>A</sup> незалежно вибраний з Н, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, (5-10-членний гетероарил)-С<sub>1-4</sub>алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-С<sub>1-4</sub>алкілу, де кожний з зазначених С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, (5-10-членний гетероарил)-С<sub>1-4</sub>алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-С<sub>1-4</sub>алкілу необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з R<sup>7a</sup>;
- кожний з Су<sup>1</sup>, Су<sup>2</sup> і Су<sup>3</sup> незалежно вибраний з С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>1-6</sub>галогеналкілу, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 3-10-членного гетероциклоалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>; де кожний з зазначених С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 4-10-членного гетероциклоалкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>1-6</sub>галогеналкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a5</sup>, SR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, OC(O)R<sup>b5</sup>, OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>, NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup>, S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;
- кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> або R<sup>d</sup> незалежно вибраний з Н, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>галогеналкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу і циклопропілу, де зазначені С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, С<sub>2-6</sub>алкініл і циклопропіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;
- кожний з R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup>, R<sup>d3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup>, R<sup>d4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> і R<sup>d5</sup> незалежно вибраний з Н, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>галогеналкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, (5-10-членний гетероарил)-С<sub>1-4</sub>алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)-С<sub>1-4</sub>алкілу, де зазначені С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, С<sub>2-6</sub>алкініл, С<sub>6-10</sub>арил, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл, (5-10-членний гетероарил)-С<sub>1-4</sub>алкіл і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;
- або будь-який з R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, С<sub>6-10</sub>арилу, 5-6-членного гетероарилу, С<sub>1-6</sub>галогеналкілу, галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, де зазначені С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>3-7</sub>циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, С<sub>6-10</sub>арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR<sup>a6</sup>, SR<sup>a6</sup>, C(O)R<sup>b6</sup>, C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, C(O)OR<sup>a6</sup>, OC(O)R<sup>b6</sup>, OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>, C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)R<sup>b6</sup>, S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>, NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;



- $R^e$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{e3}$ ,  $R^{e4}$  і  $R^{e5}$  незалежно вибрані з H,  $C_{1-4}$ алкілу, CN,  $OR^{a6}$ ,  $SR^{b6}$ ,  $S(O)_2R^{b6}$ ,  $C(O)R^{b6}$ ,  $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$  і  $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ;
- кожний з  $R^{a6}$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{c6}$  і  $R^{d6}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галогеналкілу,  $C_{2-4}$ алкенілу і  $C_{2-4}$ алкінілу, де зазначені  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл і  $C_{2-4}$ алкініл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкілтію,  $C_{1-4}$ алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно,  $C_{1-4}$ галогеналкілу і  $C_{1-4}$ галогеналкокси; або будь-який з  $R^{c6}$  і  $R^{d6}$  разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкілтію,  $C_{1-4}$ алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ алкіл)аміно,  $C_{1-4}$ галогеналкілу і  $C_{1-4}$ галогеналкокси; і кожний з  $R^{e6}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-4}$ алкілу і CN.
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою галоген.
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою фтор.
4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою галоген.
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою фтор.
6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^6$  являє собою H.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну циклоалкілну групу.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільну групу.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний з  $R^7$  і  $R^8$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $-C(O)R^A$ ,  $C_{6-10}$ арилу,  $C_{3-10}$ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-4}$ алкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу або (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу, де кожний з зазначених  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{6-10}$ арилу,  $C_{3-10}$ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, (5-10-членний гетероарил)- $C_{1-4}$ алкілу і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- $C_{1-4}$ алкілу необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $R^{7a}$ .
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний з  $R^7$  і  $R^8$  незалежно вибраний з H, 2-гідроксипропілу,  $-C(O)OSN_3$ , 3-фторфенілу, циклопропілу, циклобутилу, 3,3-дифторциклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, 4-гідроксициклогексилу, метилу, 1-метил-1H-піразол-4-ілу, піридин-3-ілу, N-метилпіперидин-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-4-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-фенілетилу, (1-метил-1H-піразол-4-іл)метилу, 2-морфолін-4-ілетилу, піридин-2-ілметилу, N-метилпіперазин-1-ілетилу і тетрагідрофуран-2-ілметилу.
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що один із  $R^7$  і  $R^8$  являє собою H.
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний з  $R^7$  і  $R^8$  являє собою H.
13. Сполука за п. 1, вибрана з:
- 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-ону;
- 6'-аміно-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-ону;
- 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(метиламіно)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-ону;
- 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-1',2'-дигідро-3'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-ону;
- (S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(2-гідроксипропіламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-ону;
- 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(піридин-2-ілметиламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-ону;
- (S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-1'H-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'H)-ону;

- 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
метилового ефіру 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3'-оксо-2',3'-дигідро-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-6'-ілкарбамінової кислоти;
- 5 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(піридин-3-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(3-фторфеніламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;
- 10 6'-(циклопентиламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
(S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-((тетрагідрофуран-2-іл)метиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;
- 15 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-метил-1Н-піразол-4-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-метил-1Н-піразол-4-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;
- 20 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)метиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
(R)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-фенілетиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
6'-(циклогексиламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;
- 25 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
6'-(циклопропіламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;
- 30 6'-(циклобутиламіно)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону;  
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(3,3-дифторциклобутиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону і  
2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-ону  
або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з перерахованих вище сполук.
14. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-1',2'-дигідро-3'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'-он, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 35 15. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 40 16. Сполука за п. 1, де сполука являє собою (S)-2'-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-6'-((тетрагідрофуран-2-іл)метиламіно)-1'Н-спіро[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-3'(2'Н)-он, або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 14-16 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
- 45 19. Спосіб інгібування ферменту-рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), який включає приведення зазначеного ферменту в контакт зі сполукою за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятною сіллю.
20. Спосіб лікування раку в пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 50 21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що зазначений рак вибраний з раку сечового міхура, раку молочної залози, раку шийки матки, колоректального раку, ендометріального раку, раку шлунка, раку голови і шиї, раку нирок, раку печінки, раку легенів, раку яєчників, раку простати, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку підшлункової залози, раку щитоподібної залози, раку шкіри, лейкозу, множинної мієломи, хронічної лімфоцитарної лімфоми, Т-клітинного лейкозу дорослих, В-клітинної лімфоми, гострого мієлобластного лейкозу, ходжкінської або неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, волосатоклітинної лімфоми, лімфоми Беркіта, гліобластоми, меланоми і рабдосаркоми.
- 55

22. Спосіб лікування мієлопроліферативного порушення у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 5 23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що зазначене мієлопроліферативне порушення вибрано зі справжньої поліцитемії, есенційної тромбоцитемії та первинного мієлофіброзу.
24. Спосіб лікування скелетного або хондроцитного порушення у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 10 25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що зазначений скелетний або хондроцитний розлад вибраний з ахондроплазії, гіпохондроплазії, карликовості, летальної дисплазії (ЛД), синдрому Аперта, синдрому Крузона, синдрому Джексона-Вейса, синдрому зморщених шкірних покривів Біра-Стівенсона, синдрому Пфейфера та краніосиностозу.
- 15 26. Спосіб лікування гіпофосфатемічного порушення у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 20 27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що гіпофосфатемічне порушення являє собою зчеплений з Х-хромосою гіпофосфатемічний рахіт, аутосомно-рецесивний гіпофосфатемічний рахіт, аутосомно-домінантний гіпофосфатемічний рахіт і пухлинну остеомалюцію.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601