



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113187** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00

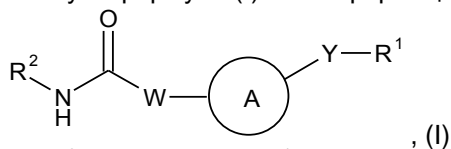
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

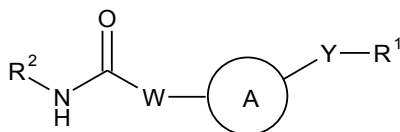
(21) Номер заявки:	а 2014 06291	(72) Винахідник(и):	Ван Ніль Монік Боділь (ІТ), Рей Ніколас Чарльз (ІТ), Алкарас Ліліан (ІТ), Панчаль Тері Аарон (ІТ), Дженнінгс Ендрю Стівен Роберт (ІТ), Армані Елізабетта (ІТ), Крідленд Ендрю Пітер (ІТ), Герлі Крістофер (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	05.12.2012	(73) Власник(и):	К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТИЧІ С.П.А., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2016	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11192894.1, 12187932.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/091152 A1 (PFIZER LTD [GB]; LEWTHWAITE RUSSELL ANDREW [GB]; MATHIAS JOHN PAUL [GB]), 16.08.2007 WO 2010/094956 A1 (PULMAGEN THERAPEUTICS INFLAMMA [GB]; FINCH HARRY [GB]; MONTANA JOHN [GB]), 26.08.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.12.2011, 10.10.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.08.2014, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/074450, 05.12.2012		

(54) ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де R², W, A, Y та R¹ визначено в описі винаходу, є інгібітором р38 MAPK, корисними як протизапальні засоби для лікування, зокрема, хвороб дихального тракту.

**UA 113187 C2**

Цей винахід стосується сполук та композицій, які є інгібіторами p38 MAPK, корисними як протизапальні засоби для лікування, зокрема, хвороб дихального тракту.

Кінази активованого мітоеном білку (МАРК) складають сімейство пролін- спрямованих серин/треонін-кіназ, які активують їх субстрати подвійним фосфорилюванням. Існують чотири відомі ізоформи кінази людини p38 MAP, p38 α , p38 β , p38 γ та p38 δ . Кінази p38, які також відомі як цитокін-супресивні протизапальні ліки, які зв'язують білки (CSBP), активовані навантаженням кінази білку (SAPK) та RK, є відповідальними за фосфорилювання (Stein et al., *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1996, 31, 289-298) та активацію транскрипційного фактору (як-то ATF-2, MAX, CHOP та C/ERPB), а також інші кінази (як-то MAPKAP-K2/3 або MK2/3), та самі є активованими фізичним та хімічним навантаженням (наприклад, УФ, осмотичним навантаженням), прозапальні цитокіни та бактеріальний ліпополісахарид (LPS) (Herlaar E. & Brown Z., *Molecular Medicine Today*, 1999, 5, 439-447). Показано, що продукти фосфорилювання p38 опосередковують продукування запальних цитокінів, охоплюючи фактор альфа некрозу пухлини (TNF α) та інтерлейкін- (IL-)-1, та циклооксигеназу-2 (COX-2). Також відомо, що IL-1 та TNF α стимулюють продукування інших прозапальних цитокінів, як-то IL-6 та IL-8.

IL-1 та TNF α – біологічні речовини, продуковані різновидами клітин, як-то моноцити або макрофаги. Показано, що IL-1 опосередковують різновиди біологічних активностей, що вважають важливими в імунорегуляції та інших фізіологічних станах, як-то запалення (наприклад, Dinarello et al., *Rev. Infect. Disease*, 1984, 6, 51). Залучено надмірне або нерегульоване продукування TNF (зокрема, TNF α) в опосередкуванні або загостренні ряду хвороб, та вважають, що TNF, взагалі, може спричиняти або сприяти здійсненню запалення. IL-8 є хемотаксичним фактором, продукованим деякими типами клітин, охоплюючи мононуклеарні клітини, фібробласти, ендотеліальні клітини та кератоцити. Їх продукування з ендотеліальних клітин індуковано IL-1, TNF або ліпополісахаридом (LPS). IL-8 стимулює ряд функцій *in vitro*. Показано, що це має хемоатрактантні властивості для нейтрофілів, Т-лімфоцитів та базофілів. Зростання в продукуванні IL-8 також є відповідальним за хемотаксис нейтрофілів у місце запалення *in vivo*.

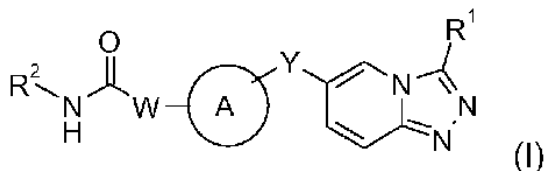
Уважають, що інгібування сигнальної трансдукції через p38, яке, крім описаних вище IL-1, TNF та IL-8, також є потрібним для синтезу та/або дії деяких додаткових прозапальних білків (наприклад, IL-6, GM-CSF, COX-2, колагенази та стромелізину), є високоефективним механізмом регулювання надмірної та деструктивної активації імунної системи. Це очікування підтримано сильними та різними протизапальними активностями, описаними для p38-інгібіторів кінази (Badger et al., *J. Pharm. Exp. Thera.*, 1996, 279, 1453 -1461; Griswold et al, *Pharmacol. Comm.*, 1996, 7, 323-229). Зокрема, p38-інгібітори кінази описано як потенційні засоби для лікування ревматоїдного артриту. Додатково до зв'язків між активацією p38 та хронічним запаленням і артритом, також є дані, які залучають роль p38 у патогенезі хвороби дихальних шляхів, зокрема, COPD та астми. Стресовий подразник (охоплюючи тютюновий дим, інфекції або окиснювальні продукти) можуть спричиняти запалення в легеновому середовищі. Показано, що інгібітори p38 інгібують LPS та індуковані овальбуміном TNF- α IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-5 та IL-13 дихальних шляхів (Haddad et al, *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 132 (8), 1715-1724; Underwood et al, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol.* 2000, 279, 895-902; Duan et al., 2005 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171, 571-578; Escott et al *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 131, 173-176; Underwood et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 293, 281-288). Крім того, вони значно інгібують нейтрофілію та вивільнюють MMP-9 у LPS, озон або цигарковий дим на експериментальних моделях на тваринах. Також є значна маса передклінічних даних, які висувують на перший план потенційні переваги інгібування кінази p38, що могло бути доречним у легенях (Lee et al., *Immunopharmacology*, 2000, 47, 185-200). Отже, терапевтичне інгібування активації p38 може бути важливим у регулюванні запалення дихального шляху.

Залучення шляху p38MAPK у різні хвороби розглянуто P. Chopra et al. (*Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2008, 17(10), 1411-1425). Уважають, що сполуки заявленого винаходу можна застосовувати для лікування опосередкованих p38 хвороб, як-то: хронічна обструктивна хвороба легень (COPD), астма, хронічна або гостра бронхоконстрикція, бронхіт, гостра травма легень та бронхоектаз, легенева артеріальна гіпертензія, туберкульоз, рак легень, запалення в цілому (наприклад, запальна хвороба кишечника), артрит, нейрозапалення, біль, лихоманка, фіброзні хвороби, легеневі розлади та хвороби (наприклад, гіпероксичні альвеолярні травми), серцево-судинні хвороби, прост-ішемічне реперфузійне ушкодження та застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, інсульт, ішемія, реперфузійне враження, ниркове реперфузійне враження, набряк головного мозку, нейротравма та травма головного мозку, нейродегенеративні розлади, розлади центральної нервової системи, хвороба печінки та нефрит, шлунково-кишкові стани, виразкові хвороби, хвороба Крона, очні хвороби,

офтальмологічні стани, глаукома, гостре враження тканини ока та травми ока, діабет, діабетична нефропатія, стани, пов'язані зі шкірою, міалгія, обумовлена інфекцією міалгії, грип, ендотоксичний шок, синдром токсичного шоку, аутоімунна хвороба, відторгнення трансплантату, хвороби резорбції кістки, розсіяний склероз, псоріаз, екзема, розлади жіночої репродуктивної системи, патологічні стани (але не злоякісні), як-то гемангіоми, ангіофіброза носоглотки, та аваскулярний некроз кістки, доброякісні та злоякісні пухлини/неоплазія, охоплюючи наступне: рак, лейкемія, лімфома, системний червоний вовчак (SLE), ангіогенез, охоплюючи наступне: неоплазія, крововилив, коагуляція, радіаційне враження та/або метастазування. Хронічне вивільнення активної TNF може спричиняти кахексію та анорексію, та TNF може бути летальною. Також TNF залучено в інфекційні хвороби. Вони охоплюють, наприклад, наступне: малярія, мікобактеріальну інфекцію та менінгіт. Вони також охоплюють серед інших вірусні інфекції, як-то ВІЧ, вірус грипу, та вірус герпесу, охоплюючи вірус звичайного герпесу типу-1 (HSV-1), вірус звичайного герпесу типу-2 (HSV-2), цитомегаловірус (CMV), вірус вітряної віспи (VZV), вірус Епштейна - Барра, вірус-6 герпесу людини (HHV-6), вірус-7 герпесу людини (HHV7), вірус-8 герпесу людини (HHV-8), інфекційний бульбарний параліч та ринотрахеїт.

Відомі інгібітори кінази P38 розглянуто в G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J Hynes et al. (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez et al (Expert Opinions on Therapeutics Patents, 2005, 15, 801-816) та L. H. Pettus & R. P. Wurtz (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467). Інгібітори кінази P38, які містять ідею триазолопіридину, відомі в рівні техніки, наприклад, WO 07/091152, WO 04/072072, WO 06/018727.

У WO 2010/094956 розкрито похідні триазолопіридину формули (I), які є інгібіторами кінази p38 MAP:



У таких сполуках А – необов'язково заміщений двовалентний радикал арилену, радикал гетероариліну, радикал (C₃-C₆)-двовалентного циклоалкілену, які мають 5 або 6 атомів кільця або радикал піперидинілену.

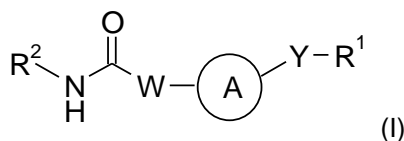
Сполуки названо корисними як протизапальні засоби для лікування хвороб дихального тракту.

Мета заявленого винаходу – ідентифікувати нові та сильні інгібітори кінази p38 активованого мітогеном білку, які є корисними в лікуванні запальних та обструктивних хвороб дихального тракту.

Друга мета заявленого винаходу – ідентифікувати нові сильні інгібітори кінази p38 активованого мітогеном білку, які демонструють придатний профіль розвитку при застосуванні інгаляцією для ефективного лікування респіраторних обструктивних або запальних хвороб. Зрозуміло, що такого профілю можна досягати рядом різних шляхів модуляції конкретних властивостей; наприклад, цього можна досягати застосуванням малими ефективними дозами ліків, отже, обмежуючи побічні ефекти, або через довготривалу дію в легенях, яка може зменшувати частоту застосування.

Сполуки заявленого винаходу є інгібіторами кінази p38 активованого мітогеном білку ("p38 MAPK", "p38 кіназа" або "p38"), охоплюючи кіназу p38α, та є інгібіторами продукування цитокіну та хемокіну, охоплюючи продукування TNFα та IL-8. Вони мають ряд терапевтичних застосувань для лікування запальних хвороб, зокрема, алергічних та неалергічних хвороб дихальних шляхів, зокрема, ще, обструктивних або запальних хвороб дихальних шляхів, як-то хронічна обструктивна легенева хвороба ("COPD") та астма. Отже, зокрема, вони є придатними для постачання до легенів інгаляцією через ніс або рот.

Згідно з винаходом запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



де;

W – гетероатом, вибраний з N або O, де N заміщено наступним: гідроген, C₁-C₆ алкіл або C₃-

C₅-циклоалкіл;

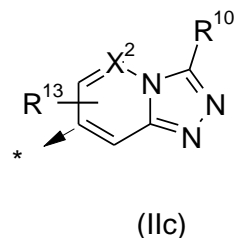
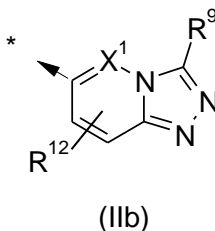
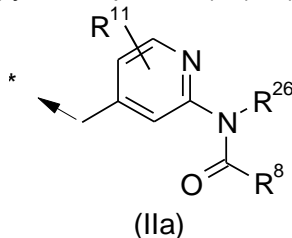
Y вибрано із групи, яка складається з наступного: група -S(O)_p-, де p дорівнює 0, 1 або 2; група -O(CR³R⁴)_n-; група -(CR⁵R⁶)_n-; група -NR⁷-; група -OC(O)-; група -OC(O)NH-; та група -OC(O)O-;

5 R³, R⁴, R⁵ та R⁶ кожне незалежно – гідроген, флуор або C₁-C₆ алкіл; або, відповідно, R³ та R⁴, або R⁵ та R⁶ може створювати з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-60-членне насичене карбоциклічне моно циклічне кільце, необов'язково заміщене наступною групою: C₁-C₆ алкіл, гідроксил або галоген;

n – 0, 1, 2 або 3;

10 R⁷ – гідроген, C₁-C₆ алкіл, або C₃-C₇ циклоалкіл, де такий C₁-C₆ алкіл або C₃-C₇ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, C₃-C₆ циклоалкіл, гідроксил, ціано або галоген;

R¹ – група, вибрана із (IIa) – (IIc);



15 де R⁸ є -(C₁-C₆алкілен)-NR^AR^B, -(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^AR^B, -NR^AR^B, -N(R^C)-(C₂-C₆алкілен)-NR^AR^B, -N(R^C)-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^AR^B, або -R^C;

R^A та R^B у кожному випадку незалежно – гідроген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₇ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл, -OR^D, -SR^D, -NR^ER^F, -CN або галоген; альтернативно, R^A та R^B можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: -OR^D, -CN, галоген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₇ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, -OR^D, -CN або галоген; та де необов'язково назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл, де будь-який такий C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₆ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл, -OR^D, -CN, або галоген;

30 R^C у кожному випадку незалежно – гідроген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₆ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, OR^D, CN або галоген;

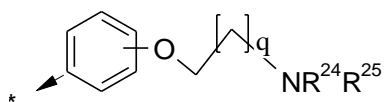
R^D у кожному випадку незалежно – гідроген, -CH₃ або -C₂H₅;

35 R^E та R^F у кожному випадку незалежно – гідроген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₇ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, -OR^D, -SR^D, -CN або галоген; та/або R^E та R^F можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-7-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: -OR^D, -CN, галоген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₇ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, -OR^D, -CN або галоген; та де, необов'язково назване 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл, де будь-який такий C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₆ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл, -OR^D, -CN, або галоген;

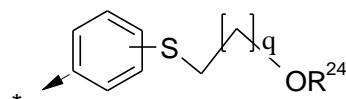
R²⁶ – гідроген, -CH₃ або -C₂H₅;

X₁ та X₂ – група -(CH)- або атом нітрогену;

50 R⁹ та R¹⁰ незалежно – C₁-C₆ алкіл, C₃-C₆ циклоалкіл, феніл, який необов'язково заміщено, 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, який необов'язково заміщено, або радикал формули (IIIa) або (IIIb)



(IIIa)



(IIIb)

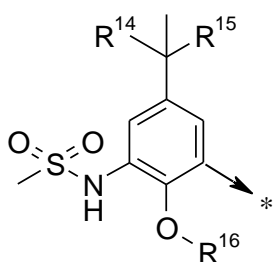
де q дорівнює 1 або 2; та R^{24} та R^{25} незалежно – гідроген або C_1 - C_6 алкіл, або R^{24} та R^{25} разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, необов'язково створюють 6-членне гетероциклічне кільце, яке містить подальший гетероатом, вибраний з N та O;

5 R^{11} , R^{12} та R^{13} незалежно – гідроген, C_1 - C_6 алкіл, або галоген;

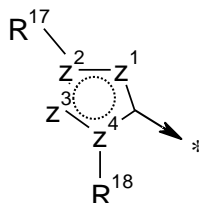
A – двовалентний радикал циклоалкілену, який має 5, 6 або 7 атомів кільця; назване кільце циклоалкілену приєднано до W та Y, та конденсовано до кільця фенілу або до моноциклічного кільця гетероарилу, які мають 5 або 6 атомів кільця, так феніл або кільце гетероарилу необов'язково заміщено одною або двома групами R^{27} ;

10 R^{27} у кожному випадку незалежно вибрано із групи, яка складається з наступного: C_1 - C_6 алкіл, галоген та ціано;

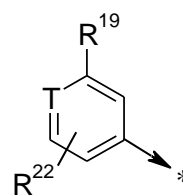
R^2 – радикал формули (IVa), (IVb) або (IVc):



(IVa)



(IVb)



(IVc)

де

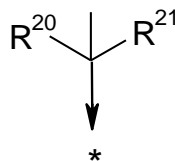
15 R^{14} вибрано із групи, яка складається з наступного: -F, -CH₂OMe, та -CF₂CF₃;

R^{15} та R^{16} незалежно є -CH₃ або -C₂H₅;

R^{17} вибрано із групи, яка складається з наступного: єдина електронна пара, гідроген, -CF₃, -NR^{E1}R^{F1}, -(C₃-C₇циклоалкіл), -(C₃-C₇гетероциклоалкіл), арил або гетероарил, де будь-який такий -(C₃-C₇циклоалкіл), -(C₃-C₇гетероциклоалкіл), арил або гетероарил необов'язково заміщено

20 наступною групою: C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, або галоген; або

R^{17} – група загальної формули (V)



де

25 R^{20} вибрано із групи, яка складається з наступного: -F, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂OMe, -CF₂CF₃, -CH₂SCH₃, -SCH₃ та -SC₂H₅;

R^{21} є -CH₃ або -C₂H₅;

або

R^{20} та R^{21} , які визначено вище, можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-7-членне моноциклічне кільце;

30 R^{E1} та R^{F1} кожне незалежно – C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений наступною групою: C_1 - C_3 алкіл, -OR^G, -CN або галоген; альтернативно, R^{E1} та R^{F1} також можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними

35 групами: -OR^G, -CN, галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_7 циклоалкіл, такий C_1 - C_6 алкіл та C_3 - C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, -OR^G, -CN або галоген; та де, необов'язково, назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце містить наступний гетероатом: кисень або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^G – група, де незалежно при кожній присутні гідроген, $-CH_3$ або $-C_2H_5$;

R^{18} вибрано із групи, яка складається з наступного: єдина електронна пара, гідроген, арил, гетероарил, $-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{алкіл})$ та $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$; де будь-яке з наступного: арил, гетероарил, $-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{алкіл})$ або $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$ необов'язково заміщено наступною групою: $-CN$, $-OH$, галоген, $-COOR^M$, $C_1-C_6\text{алкіл}$, $C_3-C_6\text{циклоалкіл}$, $-O-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-O-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$, $-S-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-S-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$, $-NR^H R^J$, $-N(R^L)(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-N(R^L)(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-O-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-S-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-S-(C_3-C_7\text{цикло алкілен})-NR^H R^J$, $-N(R^L)C(O)-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-N(R^L)C(O)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-C(O)N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-C(O)N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-C(O)N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-C(O)N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-OR^M$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-O-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-OR^M$, $-S-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-S-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^H R^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_3-C_7\text{цикло алкі лен})-OR^M$, $-S(O)_2N(R^H R^J)$, $-N(R^L)S(O)_2R^L$, $-N(R^L)C(O)R^L$, OR^L , SR^L , $-(C_3-C_7\text{гетеро циклоалкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{ алкіл})$ та $(C_5-C_7\text{ гетероциклоалкіл})-(C_3-C_6\text{ циклоалкіл})$; де будь-яка така частина наступного: $C_1-C_6\text{алкіл}$, $C_3-C_6\text{циклоалкіл}$, $-(C_2-C_6\text{алкілен})-$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетеро циклоалкіл})-(C_1-C_6\text{ алкіл})$, $(C_5-C_7\text{ гетероциклоалкіл})-(C_3-C_6\text{ циклоалкіл})$ та $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})$ карбоніл у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_6\text{ алкіл}$, $C_3-C_7\text{ циклоалкіл}$, $-OR^M$ або галоген;

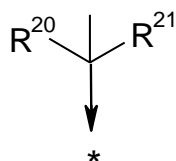
R^H та R^J у кожному випадку незалежно – гідроген, $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$, такий $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_3\text{ алкіл}$, $-OR^M$, $-CN$ або галоген; альтернативно, R^H та R^J також можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: $-OR^M$, $-CN$, галоген, $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_7\text{ циклоалкіл}$, такий $C_1-C_6\text{ алкіл}$ та $C_3-C_7\text{ циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_3\text{ алкіл}$, $C_3-C_7\text{циклоалкіл}$, $-OR^M$, $-CN$ або галоген; та де, необов'язково, назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце містить наступний гетероатом: кисень або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$, де будь-який такий $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_6\text{ алкіл}$, $C_3-C_7\text{ циклоалкіл}$, $-OR^M$, $-CN$, або галоген; та/або R^H та R^J можуть бути приєднаними до одного атому карбону $-(C_2-C_6\text{алкілен})-$ або $-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-$ частини групи, зв'язаної з нітрогеном, до якого вони приєднані, для створення насиченого циклу до 6 атомів у кільці;

R^L у кожному випадку незалежно – гідроген, $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$, такий $C_1-C_6\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_3\text{ алкіл}$, $-OR^M$, $-CN$ або галоген.

R^M у кожному випадку незалежно – гідроген, $C_1-C_4\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$, такий $C_1-C_4\text{ алкіл}$ або $C_3-C_6\text{ циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: гідроксил, $-CN$ або галоген;

R^{19} вибрано із групи, яка складається з наступного: гідроген, $-CF_3$, $-NR^E R^F$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, арил та гетероарил, де будь-який такий $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, арил або гетероарил необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_6\text{ алкіл}$, $C_3-C_7\text{ циклоалкіл}$, або галоген; або

R^{19} – група загальної формули (V)



де R^{20} , R^{21} , R^E та R^F визначено вище;

z^1 , z^2 , z^3 , та z^4 незалежно вибрано із групи, яка складається з наступного: C, N, S, O, група -CH-, та група -NH-, у такій комбінації, що отримане кільце є ароматичною системою;

Т є -N= або -CR²⁸=;

R²⁸ – H, галоген, -CH₃, або -CN;

R²² – H, галоген, -CH₃, або -CN;

За умови, що

5 коли z¹ = -CH-, z² = -C-, z³ = -O-, z⁴ = -N-, R¹⁸ – єдина електронна пара, R¹⁷ – група загальної формули (V), та R²¹ є -CH₃ або -C₂H₅; тоді R²⁰ є -F, -CH₂OMe або -CF₂CF₃;

коли z¹ = -CH-, z² = -C-, z³ = -N-, z⁴ = -N-, R¹⁷ – група загальної формули (V), R²¹ є -CH₃ або -C₂H₅ та R²⁰ є -CH₃, -C₂H₅; -CH₂OH, -CH₂SCH₃, -SCH₃ або -SC₂H₅, та R₁₈ є фенільним кільцем;

тоді таке кільце фенілу заміщено групою, яку вибрано з наступної групи: -CN, -COOR^M, C₃-

10 C₆циклоалкіл, -O-(C₁-C₆алкіл), -O-(C₃-C₆циклоалкіл), -S-(C₁-C₆алкіл), -S-(C₃-C₆циклоалкіл), -NR^HR^J, -N(R^L)(C₂-C₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -O-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -S-(C₂-C₆алкілен)-NR^HR^J, -S-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(C₁-C₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(C₂-C₆алкілен)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(C₂-C₆алкілен)-OR^M, -

15 C(O)N(R^L)-(C₃-C₇циклоалкілен)-OR^M, -N(R^L)C(O)NR^HR^J, -C(O)NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(C₂-C₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -O-(C₂-C₆алкілен)-OR^M, -O-(C₃-C₇циклоалкілен)-OR^M, -S-(C₂-C₆алкілен)-OR^M, -S-(C₃-C₇циклоалкілен)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(C₁-C₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(C₂-C₆алкілен)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(C₃-C₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(C₂-C₆алкілен)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(C₃-C₇циклоалкілен)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(C₂-C₆алкілен)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(C₃-C₇циклоалкілен)-OR^M, -

20 S(O)₂N(R^HR^J), -N(R^L)S(O)₂R^L, -N(R^L)C(O)R^L, SR^L, -(C₃-C₇гетероциклоалкіл), (C₅-C₇гетероциклоалкіл)-(C₁-C₆ алкіл) та (C₅-C₇ гетероциклоалкіл)-(C₃-C₆ циклоалкіл);, де будь-яка частина наступної групи: C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл, -(C₂-C₆алкілен)-, -(C₃-C₇циклоалкілен)-, -(C₃-C₇гетероциклоалкіл), (C₅-C₇гетероциклоалкіл)-(C₁-C₆ алкіл), (C₅-C₇ гетероциклоалкіл)-(C₃-C₆ циклоалкіл) та (C₅-C₇гетероциклоалкіл)карбоніл у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₆ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл, -OR^M або галоген;

або таке кільце фенілу заміщено групою, яка є -(C₁-C₆алкілен)-NR^HR^J або -O-(C₂-C₆алкілен)-NR^HR^J, де R^H та R^J, які обидва не є гідрогеном, у кожному випадку незалежно – гідроген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл заміщено групою -OR^M, -CN

30 або галогену; альтернативно, R^H та R^J можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, систему 5-11-членного насиченого гетероциклічного моноциклічного або біциклічного кільця, в якій назване 5-11-членне насичене гетероциклічне моноциклічне або біциклічне кільце заміщено одною або більше наступними групами: -OR^M, -CN, галоген, C₁-C₆ алкіл або C₃-C₇ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл та C₃-C₇ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, -OR^M, -CN або галоген; та де, необов'язково, назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце містить наступний гетероатом: кисень або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл, де будь-який такий C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₆ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл, -OR^M, -CN, або галоген;

35 або галоген;

або таке кільце фенілу заміщено групою (C₅-C₇гетероциклоалкіл)-(C₁-C₆ алкіл), яку заміщено наступною групою: C₁-C₆ алкіл, C₃-C₇ циклоалкіл, -OR^M або галоген;

або таке кільце фенілу заміщено групою -OR^L, де R^L – C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл, такий C₁-C₆ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C₁-C₃ алкіл, -OR^M, -CN або галоген;

45 або таке кільце фенілу заміщено групою C₁-C₆ алкілу, яку заміщено наступною групою: C₃-C₇ циклоалкіл, OR^M або галоген;

та

коли R¹⁹ – кільце морфоліну та Т є -CR²⁸= або -N=; тоді R²², якщо присутня на позиції орто до групи Т ароматичного кільця, є -CH₃ або -CN.

50 Згідно із ще одним підходом у винаході охоплено фармацевтичні композиції, які містять сполуку винаходу, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та/або наповнювачами. Зокрема, кращими є композиції, пристосовані для інгаляції для легеневого застосування.

55 Згідно із ще одним підходом у винаході охоплено застосування сполуки винаходу для лікування хвороб або станів, яка надає перевагу від інгібування активності кінази p38 MAP. Лікування обструктивних або запальних хвороб дихальних шляхів є переважним застосуванням. Усі форми обструктивних або запальних хвороб дихальних шляхів можна лікувати сполуками заявленого винаходу, зокрема, обструктивну або запальну хворобу дихальних шляхів, яку

60 вибрано з наступної групи: хронічна еозинофільна пневмонія, астма, COPD, COPD, який

охоплює хронічний бронхіт, легеневу емфізему або диспноз, пов'язаний або не пов'язаний з COPD, COPD, який охарактеризовано незворотною, поступовою обструкцією дихальних шляхів, синдром респіраторного дистресу дорослого (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів внаслідок лікування іншими ліками та хвороба дихальних шляхів, яка пов'язана з

5

легеневою гіпертензією, хронічні запальні хвороби, охоплюючи кістозний фіброз, бронхоектаз та легеневий фіброз (ідіопатичний). Ефективність передбачено, коли р38-інгібітори кінази застосовують локально до легенів (наприклад, інгаляцією та інтраназальним постачанням) або через системні шляхи (наприклад, пероральним, внутрішньовенним та підшкірним постачанням).

10

Як тут застосовано, терміни "гало" або "галоген" охоплюють наступні атоми флуор, хлор, бром та йод.
Як тут застосовано, термін " C_x-C_y алкіл", де x та y – цілі числа, стосуються радикалу алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має $x - y$ атомів карбону. Отже, коли x дорівнює 1 та y дорівнює 6, термін, наприклад, охоплює метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил,

15

сек-бутил, т-бутил, н-пентил та н-гексил.
Як тут застосовано, термін " C_x-C_y алкілен", де x та y – цілі числа, стосується радикалу C_x-C_y алкілу, який має загалом дві ненасичені валентності, як-то двовалентний радикал метилену або етилену.

Як тут застосовано, термін "карбоциклічне" кільце стосується моно-, бі- або трициклічного радикалу, який має до 16 атомів кільця, усі з яких – карбон, та охоплює арил та циклоалкіл.

20

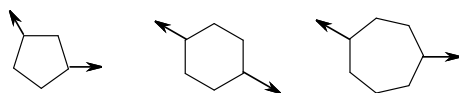
Як тут застосовано, термін " C_z-C_k циклоалкіл", де z та k – цілі числа, стосується моноциклічного насиченого карбоциклічного радикалу, який має $z - k$ атомів карбону та охоплює, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Охоплене в межах терміну " C_z-C_k циклоалкіл" є тими радикалами, які мають дві ненасичені валентності на тому ж атомі карбону, який приєднано до будь-якого з наступного: C_x-C_y алкіл, C_x-C_y алкілен, C_z-C_k циклоалкіл, C_z-C_k циклоалкілен, C_z-C_k гетероциклоалкіл, C_z-C_k гетероциклоалкіл C_x-C_y алкіл, C_z-C_k гетероциклоалкіл C_z-C_k циклоалкіл або (C_z-C_k) гетероциклоалкілкарбоніл заміщенням двох атомів гідрогену, розміщених на тому ж карбоні. При таких умовах цей радикал утворює гем-двозаміщену або спіро- систему разом із наступною зв'язаною групою: C_x-C_y алкіл, C_x-C_y алкілен, C_z-C_k циклоалкіл, C_z-C_k циклоалкілен, C_z-C_k гетероциклоалкіл, C_z-C_k гетероциклоалкіл C_x-C_y алкіл, C_z-C_k гетероциклоалкіл C_z-C_k циклоалкіл або (C_z-C_k) гетероциклоалкіл карбоніл, .

25

30

Термін " C_z-C_k циклоалкілен радикал" стосується радикалу C_z-C_k циклоалкілу, який має дві ненасичені валентності на різних атомах карбону в циклі, як-то наступні 1,3-циклопентилен, 1,4-циклогексилен та 1,4-циклогептилен:

35



Як тут застосовано, необмежений термін "арил" стосується моно- або бі-циклічного карбоциклічного ароматичного радикалу, та охоплює радикали, які мають два моноциклічні карбоциклічні ароматичні кільця, які безпосередньо зв'язані ковалентним зв'язком. Прикладами для ілюстрації таких радикалів є феніл, біфеніл та нафтил.

40

Як тут застосовано, необмежений термін "гетероарил" стосується моно- або біциклічного ароматичного радикалу, який містить один або більше гетероатомів, вибрані з S, N та O, та охоплює радикали, які мають два такі моноциклічні кільця, або одне таке моноциклічне кільце та одне моноциклічне кільце арилу, яке конденсоване через спільний зв'язок. Приклади для ілюстрації 5,6-членного гетероарилу – наступні: тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл та триазиніл. Прикладами для ілюстрації 8,10-членного гетероарилу є: бензотієніл, бензофурил, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензоксазоліл, бензізооксазоліл, бензотриазоліл, індоліл та індазоліл.

45

Як тут застосовано, необмежений термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" стосується насиченого моно-, бі- або три-циклічного неароматичного радикалу, який містить один або більше гетероатомів, вибраних з S, N та O. Зокрема, термін " C_z-C_k гетероциклоалкіл" стосується моноциклічних груп (C_z-C_k) циклоалкілу, у яких, принаймні, одне кільце атому карбону заміщено гетероатомом (наприклад, N, NH, S або O). Приклади (C_z-C_k) гетероциклоалкілу охоплюють піролідиніл, тіазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл.

50

За аналогією, термін " C_z-C_k гетероциклоалкілен" стосується двовалентного C_z- радикалу

C_k гетероциклоалкілу, де C_z - C_k гетероциклоалкіл визначено вище.

Термін " C_z - C_k гетероциклоалкіл C_x - C_y алкіл" стосується визначеної вище групи " C_x - C_y алкілу", де один або більше атомів гідрогену заміщено одним або більше " C_z - C_k гетероциклоалкілом". Охоплене в межах терміну " C_z - C_k гетероциклоалкіл C_x - C_y алкіл" є системами, де два атоми гідрогену, зв'язані з тим же атомом карбону в групі " C_x - C_y алкілу", заміщено одною групою " C_z - C_k гетероциклоалкілу". Отже, такий радикал утворює гем-двозаміщену систему " C_z - C_k гетероциклоалкіл C_x - C_y алкілу", як-то радикал 1,2-диметил-піролідін-2-іл.

Термін " C_z - C_k гетероциклоалкіл C_z - C_k циклоалкіл" стосується вищезгаданої групи " C_z - C_k циклоалкілу", де один або більше атомів гідрогену заміщено одною або більше групами " C_z - C_k гетероциклоалкілу".

Вираз " (C_z-C_k) циклоалкілкарбоніл" стосується груп (C_z-C_k) циклоалкіл-CO-, де група " (C_z-C_k) циклоалкілу" має визначене вище значення.

Вираз " (C_z-C_k) гетероциклоалкілкарбоніл" стосується груп (C_z-C_k) гетероциклоалкіл-CO-, де група " (C_z-C_k) гетероциклоалкілу" має визначене вище значення.

Якщо не визначено інакше в розумінні, що це трапляється, термін "заміщений", який тут застосовано до будь-якої частки арилу або гетероарилу, означає заміщений, принаймні, одним замісником, вибраним, наприклад, із наступного: (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) флуороалкіл, (C_1-C_6) алкоксил (охоплюючи заміщення метилендіоксиду та етилендіоксиду на суміжних атомах карбону ароматичного кільця), (C_1-C_6) флуороалкоксил, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкіл, бензилокси- (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкоксил, бензилокси- (C_1-C_6) алкоксил, гідроксил, гідрокси- (C_1-C_6) алкіл, гідрокси- (C_1-C_6) алкоксил, гідрокси- (C_1-C_6) алкілтіо, меркапто, меркапто- (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкілтіо, циклопропіл, галоген (охоплюючи флуоро та хлоро), О-бензил, нітро, нітрil (ціано), -COOH, тетразоліл, -COOR^a, -COR^b, -SO₂R^a, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^a, -SO₂NHR^a, -CONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -NH₂, -NHR^a, -NR^aR^b, -OCONH₂, -OCONHR^a, -OCONR^aR^b, -NHCOOR^a, -NHCOOR^a, -NR^bCOOR^a, -NHCOOR^a, -NR^bSO₂OR^a, -NHCONH₂, -NR^aCONH₂, -NHCONHR^b, -NR^aCONHR^b, -NHCONR^aR^b, або -NR^aCONR^aR^b, де R^a та R^b незалежно - (C_1-C_4) алкіл, або R^a та R^b коли приєднані до того ж нітрогену, можуть утворювати разом з цим нітрогеном циклічну аміногрупу, як-то морфолініл, піперидиніл або піперазиніл. "Необов'язковим замісником" може бути одним із груп замісників, описаних вище.

Сполуки винаходу можуть існувати в одній або більше геометричних, оптичних, енантіометричних, діастереометричних та таутомерних форм, охоплюючи, але без обмеження щодо цис- та транс-форм, Е- та Z- форм, R-, S- та мезо- форм, кето-, та енол- форм. Якщо не встановлено інакше, посилання на конкретну сполуку охоплює всі такі ізомерні форми, охоплюючи рацемічні та інші їх суміші. Якщо вони є придатними, такі ізомери можна відокремлювати з їхніх сумішей застосуванням або адаптацією відомих способів (наприклад, хроматографічних способів та способів рекристалізації). Якщо вони є придатними, такі ізомери можна отримувати застосуванням адаптації відомих способів (наприклад, асиметричного синтезу).

Застосування при описі структурної формули позначки "*" вказує точку приєднання групи радикалу до залишку молекули.

Як тут застосовано, термін "сіль" охоплює основно-адитивні, кислотно-адитивні солі та солі амонію. Коротко згадані вище сполуки винаходу, які є кислотними, можуть утворювати солі, охоплюючи фармацевтично прийнятні солі, з основами, як-то гідроксиди лужного металу, наприклад, натрій та калій гідроксиди; гідроксиди лужно-земельного металу, наприклад, кальцій, барій та магній гідроксиди; з органічними основами, наприклад, наступним: N-метил-D-глюкамін, холін трис(гідроксиметил)аміно-метан, L-аргінін, L-лізин, N-етил піперидин, дибензиламін та подібне. Сполуки винаходу, які є лужними, можуть утворювати солі, охоплюючи фармацевтично прийнятні солі з неорганічними кислотами, наприклад, з гідрогенгалогенними кислотами як-то хлоридна або бромідна кислоти, сульфатна кислота, нітратна кислота або фосфатна кислота та подібне, та з органічними кислотами, наприклад, з наступними: мурашина, оцтова, трифлуорооцтова, виннокам'яна, бурштинова, фумарова, малеїнова, яблучна, саліцилова, лимонна, метансульфонова, п-толуолсульфонова, бензойна, бензолсульфонова, глутамінова, молочна та мигдалева кислоти та подібне. Сполуки (I), які мають лужний нітроген, також можуть утворювати четвертинні солі амонію з фармацевтично прийнятним протийоном, як-то амоній, хлорид, бромід, ацетат, форміат, п-толуолсульфонат, сукцинат, гемі-сукцинат, нафталін-біс-сульфонат, метансульфонат, трифлуороацетат, ксинафоат, та подібне. Для огляду солей, дивись Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, та Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Очікують, що ці сполуки винаходу можна отримувати у формі гідратів та сольватів. Будь-які посилання тут, охоплюючи формулу винаходу, на "сполуки, яких стосується винахід" або

"сполуки винаходу" або "заявлені сполуки", та подібне, охоплює посилання на солі гідратів та сольватів таких сполук. Термін "сольват" застосовано тут для опису молекулярного комплексу, який містить сполуку винаходу та стехіометричну кількість одного або більше фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" застосовано, коли названий розчинник – вода.

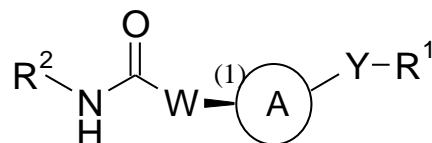
Окремі сполуки винаходу можуть існувати в кількох поліморфних формах, та їх можна отримувати в різних формах кристалізації або співкристалізації, та їх призначено для охоплення терміном "сполуки винаходу".

Сполуки також можна застосовувати у формі їх проліків. Отже, певні похідні сполук, які можуть бути активними як такі, або самі можуть мати малу, або не мати фармакологічної активності, вони можуть після застосування всередину або на тіло перетворюватися, наприклад, гідролізом у сполуки винаходу, які мають бажану активність. Такі похідні віднесено до "проліків". Подальшу інформацію щодо застосування проліків можна знайти в Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V.J. Stella) та Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen and J. Østergaard, Design and application of prodrugs, In Textbook of Drug Design and Discovery, 3rd Edition, 2002, Taylor та Francis).

Проліки згідно з винаходом, наприклад, можна отримувати заміщенням придатних функціональних можливостей, присутніх у сполуках формули (I) певними часточками, які відомі спеціалісту в рівні техніки як "про-часточки", які описано, наприклад, у Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Прикладами цього можуть бути проліки групи карбоксилу (як-то $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{tBu}$, що застосовано в півампицилін-проліках ампициліну), амідів ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NAlk}_2$) або амідину ($-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3)-\text{NH}_2$).

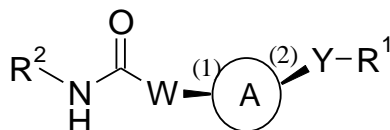
Зрозуміло, що всі кращі групи або втілення, описані тут нижче для сполук формули (I), можна комбінувати між собою та застосовувати також до сполук формули (IA), (IB), (Ia), (Ib) або (Ic), які нижче визначено відповідно зі змінами.

В одному втіленні запропоновано сполуки формули (Ia), які є сполуками формули (I), які визначено вище, де карбоновий стереогенний центр на циклоалкілені кільця A, яке зв'язано із групою W та позначено тут нижче номером (1), мають абсолютну конфігурацію, зображену тут нижче:



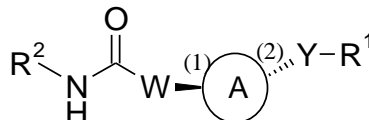
(Ia)

У ще одному втіленні запропоновано сполуки формули (Ib), які є сполуками формули (I), які визначено вище, де стереогенний центр карбону на циклоалкілені кільця A, яке зв'язано із групою W та Y та позначено тут нижче відповідно номерами (1) та (2), мають абсолютну конфігурацію, зображену тут нижче:



(Ib)

У подальшому втіленні запропоновано сполуку формули (Ic), яка є сполукою формули (I), яку визначено вище, де стереогенний центр карбону на циклоалкілені кільця A, яке зв'язано із групою W та Y і позначено тут нижче відповідно номерами (1) та (2), має абсолютну конфігурацію, зображену тут нижче:



(Ic)

В одному втіленні W є NH або O. У подальшому втіленні W є NH.

В одному втіленні Y є наступними групами: група $-\text{S}(\text{O})_p-$, група $-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$, група $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-$, або група $-\text{NR}^7-$; p дорівнює нулю та n дорівнює 0, 1 або 2. У ще одному втіленні Y – $-\text{S}(\text{O})_p-$ або група $-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$, p дорівнює нулю та n дорівнює 0 або 1. У подальшому втіленні Y – група $-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ та n дорівнює 0.

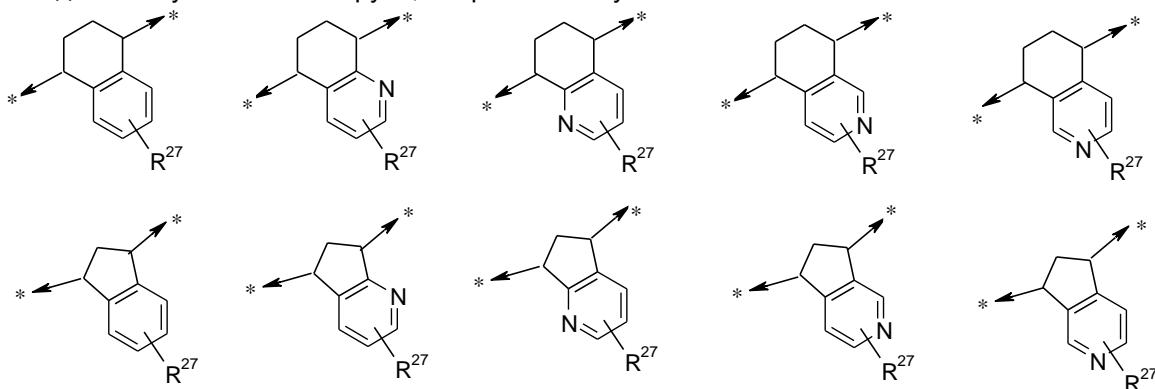
В одному втіленні R^3 , R^4 , R^5 та R^6 кожне незалежно – гідроген, флуор або C_1 - C_6 алкіл. У ще одному втіленні R^3 , R^4 , R^5 та R^6 – гідроген.

В одному втіленні R^7 – гідроген, C_1 - C_6 алкіл, або C_3 - C_7 циклоалкіл.

В одному втіленні R^7 – гідроген.

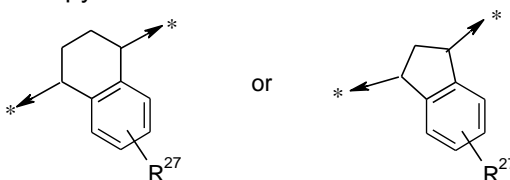
- 5 В одному втіленні А – двовалентний радикал циклоалкілену, який має 5 або 6 атомів кільця; назване кільце циклоалкілену приєднано до W та Y, та конденсовано до кільця фенілу або до моноциклічного кільця гетероарилу, яке має 5 або 6 атомів кільця, та таке кільце фенілу або гетероарилу необов'язково заміщено одною або двома групами R^{24} .

У подальшому втіленні А – група, вибрана з наступного:

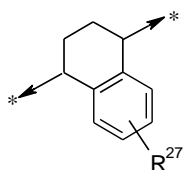


10

Ще в наступному втіленні А – група:



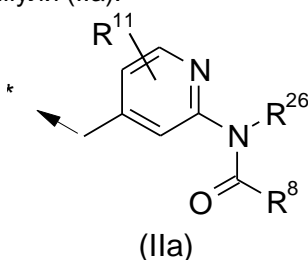
У додатковому втіленні А – група:



15

В одному втіленні R^{27} відсутнє або, якщо присутнє, у кожному випадку незалежно вибрано з наступного: C_1 - C_2 алкіл, -F, -Cl та ціано; у подальшому втіленні R^{27} відсутнє або, якщо присутнє, у кожному випадку незалежно – метил або -F. У подальшому втіленні R^{27} – відсутнє.

В одному втіленні R^1 – група формули (IIa):



20

В одному втіленні R^{11} – гідроген.

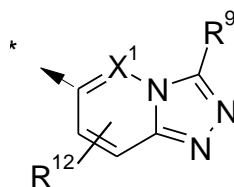
В одному втіленні R^{26} – гідроген, $-CH_3$ або $-C_2H_5$; у ще одному втіленні R^{26} – гідроген, або $-CH_3$; у подальшому втіленні R^{26} – гідроген.

В одному втіленні R^8 є $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^A R^B$, $-N(R^A R^B)$, $-N(R^C)-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^A R^B$, $-N(R^C)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^A R^B$ або $-R^C$; у ще одному втіленні R^8 є $-R^C$.

25

В одному втіленні R^8 є $-CH_2-OMe$.

У ще одному втіленні R^1 – група формули (IIb):



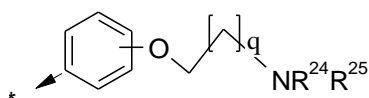
(IIb)

В одному втіленні X^1 – атом нітрогену або група $-CH-$; у ще одному втіленні X^1 – атом нітрогену; у ще одному втіленні X^1 – група $-CH-$.

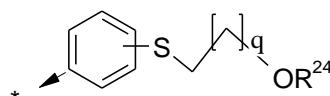
В одному втіленні R^{12} – гідроген.

5 В одному втіленні R^9 – C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, феніл, який необов'язково заміщено, 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, який необов'язково заміщено. У подальшому втіленні R^9 – C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл. Ще в наступному втіленні R^9 – C_1-C_6 алкіл, наприклад, ізопропіл. У ще одному втіленні R^9 – феніл, який необов'язково заміщено одним або двома атомами галогену, наприклад, хлору.

10 У ще одному втіленні R^9 – радикал формули (IIIa) або (IIIb)

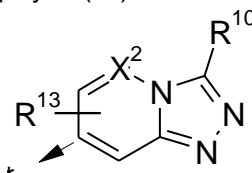


(IIIa)



(IIIb)

У ще одному втіленні R^1 – група формули (IIc):



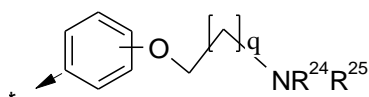
(IIc)

В одному втіленні X^2 – атом нітрогену або група $-CH-$; у ще одному втіленні X^2 – група $-CH-$.

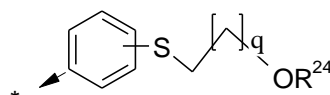
15 В одному втіленні R^{13} – гідроген.

В одному втіленні R^{10} – C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, феніл, який необов'язково заміщено, 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, який необов'язково заміщено. У подальшому втіленні R^{10} – C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл. Ще в наступному втіленні R^{10} – C_1-C_6 алкіл.

У ще одному втіленні R^{10} – радикал формули (IIIa) або (IIIb)



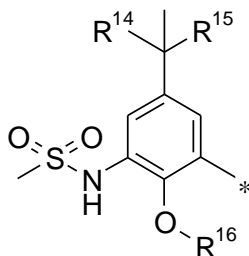
(IIIa)



(IIIb)

20

В одному втіленні R^2 – радикал формули (IVa):

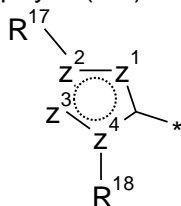


(IVa)

В одному втіленні R^{14} – вибрано із групи, яка складається з $-F$, $-CH_2OMe$ та $-CF_2CF_3$.

25 В одному втіленні R^{15} та R^{16} незалежно є $-CH_3$ або $-C_2H_5$; у ще одному втіленні R^{15} та R^{16} є $-CH_3$.

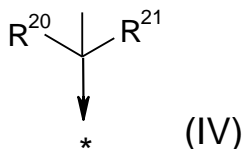
У ще одному втіленні R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

В одному втіленні R^{17} вибрано із групи, яка складається з наступного: єдина електронна пара, гідроген, $-CF_3$, $-NR^{E1}R^{F1}$, $-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$, $-(C_4-C_6\text{гетероциклоалкіл})$, арил або гетероарил, де будь-який такий $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})$, $-(C_4-C_6\text{гетероциклоалкіл})$, арил або гетероарил необов'язково заміщено наступною групою: метил, ізопропіл або галоген. У ще одному втіленні R^{17} вибрано із групи, яка складається з наступного: єдина електронна пара, гідроген, $-CF_3$, морфолін, циклогексил, феніл або піридил.

У ще одному втіленні R^{17} – група загальної формули (IV)



В одному втіленні R^{20} вибрано із групи, яка складається з наступного: $-F$, $-CH_3$; $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$ та $-CH_2SCH_3$; у ще одному втіленні R^{20} вибрано із групи, яка складається з наступного: $-CH_3$, $-CH_2OH$ та $-CH_2OMe$. У подальшому втіленні R^{20} є $-CH_3$.

В одному втіленні R^{21} є $-CH_3$.

У ще одному втіленні R^{20} та R^{21} , які визначено вище, можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, кільце циклогексану або циклопропілу; у подальшому втіленні R^{20} та R^{21} , які визначено вище, можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, кільце циклопропілу.

В одному втіленні R^{E1} та R^{F1} кожне незалежно – C_1-C_3 алкіл, необов'язково заміщений наступною групою: C_1-C_2 алкіл, $-OR^G$, CN або галоген. У подальшому втіленні R^{E1} та R^{F1} кожне незалежно – C_1-C_3 алкіл.

У ще одному втіленні R^{E1} та R^{F1} утворюють разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, систему 5-6-членного насиченого моноциклічного або біциклічного кільця, яке необов'язково містить подальший гетероатом, як-то кисень або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1-C_2 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл. У подальшому втіленні R^{E1} та R^{F1} утворюють разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, морфолін, піран, фуран, піперидин, піролідін або піперазин, у якому, якщо можливо, атом нітрогену необов'язково заміщено метилом.

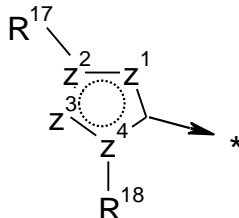
В одному втіленні R^{18} – феніл, який необов'язково заміщено наступною групою: $-CN$, OH, галоген, $COOR^M$, C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, $-O-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-O-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$, $-S-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-S-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$, $-NR^H R^J$, $-N(R^L)(C_2-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-N(R^L)(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-O-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-S-(C_2-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-S-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-N(R^L)C(O)-(C_1-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-N(R^L)C(O)-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-C(O)N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-C(O)N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-C(O)N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкіл})-OR^M$, $-C(O)N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-OR^M$, $-N(R^L)C(O)N(R^H R^J)$, $-C(O)N(R^H R^J)$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-N(R^L)C(O)N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкіл})-OR^M$, $-O-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-OR^M$, $-S-(C_2-C_6\text{алкіл})-OR^M$, $-S-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_1-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкіл})-NR^H R^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-NR^H R^J$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_2-C_6\text{алкіл})-OR^M$, $-S(O)_2N(R^L)-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_2-C_6\text{алкіл})-OR^M$, $-N(R^L)S(O)_2-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})-OR^M$, $-S(O)_2N(R^H R^J)$, $-N(R^L)S(O)_2R^L$, $-N(R^L)C(O)R^L$, OR^L , SR^L , $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{алкіл})$ та $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$, де будь-який такий C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, $-(C_2-C_6\text{алкіл})$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкіл})$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_3-C_6\text{циклоалкіл})$ та $(C_5-$

С₇-гетероциклоалкіл)карбоніл у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₆ алкіл, С₃-С₇ циклоалкіл, -OR^M або галоген.

У ще одному втіленні R¹⁸ – -(С₁-С₆алкіл) або -(С₃-С₇циклоалкіл).

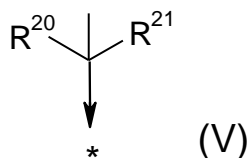
- 5 В одному втіленні z¹ = -CH-, z²=C, z³ та z⁴ є N; у ще одному втіленні z¹=O, z²=C, z³ та z⁴ є N; у подальшому втіленні z¹ = -CH-, z² та z³ є N та z⁴ є -CH-; у додатковому втіленні z¹=N, z² – C, z³ є N та z⁴ є O; ще в наступному втіленні z¹=N, z² – C, z³ є O та z⁴ є N.

У додатковому втіленні R² – радикал формули (IVb):



(IVb)

Де z¹=O, z²=C, z³ є N, z⁴ є N, R¹⁸ – електронна пара, та R¹⁷ – група загальної формули (V)

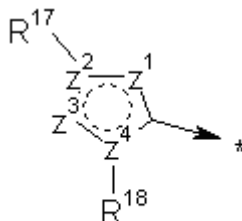


(V)

10

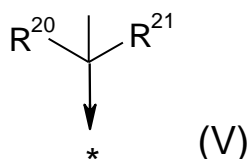
Де R²⁰ є -CH₃ або -CH₂OH, та R²¹ є -CH₃.

У ще одному втіленні R² – радикал формули (IVb):



(IVb)

Де z¹=N, z²=C, z³ є N, z⁴ є O, R¹⁸ – електронна пара, та R¹⁷ – група загальної формули (V)

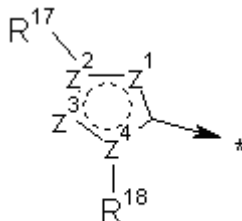


(V)

15

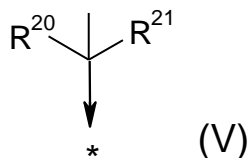
Де R²⁰ є -CH₃ або -CH₂OH, та R²¹ є -CH₃.

У додатковому втіленні R² – радикал формули (IVb):



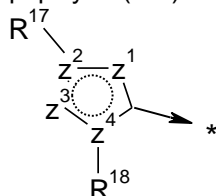
(IVb)

Де z¹ = -CH-, z²=N, z³ є N, z⁴ є -C-, R¹⁸ – гідроген, та R¹⁷ – група загальної формули (V)



Де R^{20} є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$, та R^{21} є $-\text{CH}_3$.

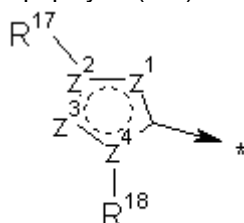
У додатковому втіленні R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

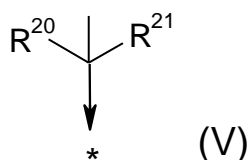
- 5 Де $z^1 = -\text{CH}-$, $z^2 = \text{N}$, $z^3 \in \text{N}$, $z^4 \in -\text{C}-$, R^{18} – гідроген, та R^{17} – арил, який необов'язково заміщено наступною групою: (C_1-C_6) алкіл.

У додатковому втіленні R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

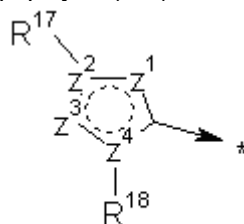
Де $z^1 = -\text{CH}-$, $z^2 = \text{C}$, z^3 та $z^4 \in \text{N}$ та R^{17} – група загальної формули (V);



10

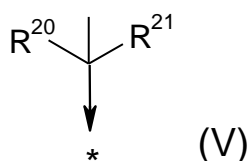
Де R^{20} є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$, та R^{21} є $-\text{CH}_3$.

У ще одному втіленні R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

Де $z^1 = -\text{CH}-$, $z^2 = \text{C}$, z^3 та $z^4 \in \text{N}$ та R^{17} – група загальної формули (V);



15

Де R^{20} є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^{21} є $-\text{CH}_3$ та, де

R^{18} – феніл, який заміщено групою $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^{\text{H}}\text{R}^{\text{J}}$ або $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^{\text{H}}\text{R}^{\text{J}}$, де R^{H}

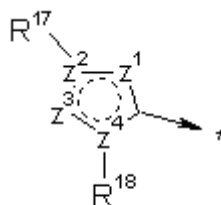
та R^J , які обидва не є гідрогеном, у кожному випадку незалежно – гідроген, C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл, де такий C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл заміщено наступною групою: OR^M , CN або галоген; альтернативно, R^H та R^J можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце заміщено одною або більше наступними групами: OR^M , CN, галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_7 циклоалкіл, такий C_1 - C_6 алкіл та C_3 - C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, OR^M , CN або галоген; та, де необов'язково, назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне гетероциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл, де будь-який алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, OR^M , CN, або галоген;

або де R^{18} – феніл, який заміщено групою (C_5 - C_7 гетероциклоалкіл)-(C_1 - C_6 алкілу), яку заміщено наступною групою: C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген;

або де R^{18} – феніл, який заміщено групою C_1 - C_6 алкілу, який заміщено наступною групою: C_3 - C_7 циклоалкіл, $-OR^M$ або галоген;

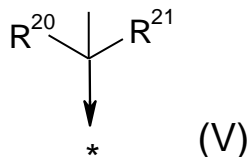
або де R^{18} – феніл, який заміщено наступною групою: $-CN$, $-O-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-S-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, де будь-який такий C_1 - C_6 алкіл, $-(C_2-C_6\text{алкілен})$ -, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$ у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген.

У подальшому втіленні R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

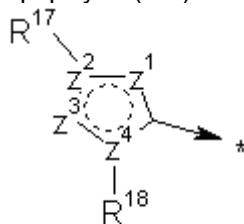
Де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$ та R^{17} – група загальної формули (V)



(V)

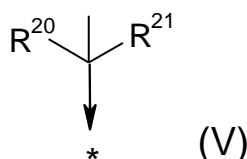
Де R^{20} є $-CH_3$ або $-CH_2OH$, та R^{21} є $-CH_3$. та R^{18} – кільце гетероарилу, необов'язково заміщене групою: (C_5 - C_7 гетероциклоалкіл)-(C_1 - C_6 алкіл), необов'язково заміщений наступною групою: C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген; або R^{18} – кільце гетероарилу, необов'язково заміщене наступною групою: $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$ або $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$.

У додатковому втіленні R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

Де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$ та R^{17} – група загальної формули (V)

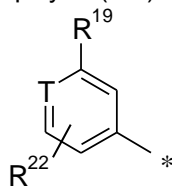


(V)

Де R^{20} є $-CH_3$ або $-CH_2OH$, та R^{21} є $-CH_3$. та R^{18} – $-(C_1-C_6\text{алкіл})$, необов'язково заміщений

наступною групою: $-\text{OH}$, галоген або $-\text{NR}^{\text{H}}\text{R}^{\text{J}}$; або $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})$ або $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{алкіл)}$, який необов'язково заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, галоген або $-\text{OH}$.

У подальшому втіленні R^2 – радикал формули (IVc):



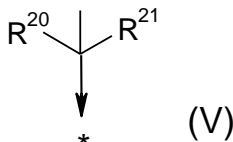
(IVc)

5

В одному втіленні R^{19} вибрано із групи, яка складається з наступного: гідроген, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{гетероциклоалкіл})$, арил та гетероарил, де будь-який такий $-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{гетероциклоалкіл})$, арил або гетероарил необов'язково заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкіл, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл, або галоген. У ще одному втіленні R^{19} вибрано із групи, яка складається з наступного: гідроген, $-\text{CF}_3$, морфолін, циклогексил, феніл або піридин, де будь-яке з наступного: морфолін, циклогексил, феніл або піридин необов'язково заміщено наступною групою: метил, $-\text{F}$ або $-\text{Cl}$.

10

У ще одному втіленні R^{19} – група загальної формули (V)



(V)

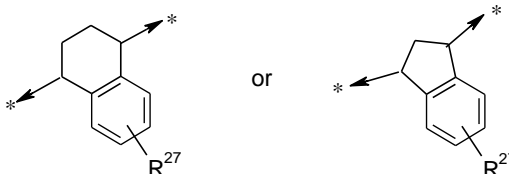
15

В одному втіленні $\text{T} \in -\text{N}=\text{}$. У ще одному втіленні $\text{T} \in -\text{CR}^{28}=\text{}$.

В одному втіленні $\text{R}^{22} = \text{H}$, F , $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, або $-\text{CN}$; у ще одному втіленні $\text{R}^{22} \in \text{H}$ або F .

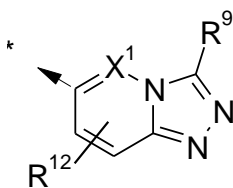
В одному втіленні $\text{R}^{23} = \text{H}$, F , $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, або $-\text{CN}$; у ще одному втіленні $\text{R}^{23} \in -\text{Cl}$.

В одному втіленні запропоновано сполуки формули (IA), де $\text{W} \in \text{NH}$, $\text{Y} = \text{група } -\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n$ та n дорівнює 0, $\text{A} = \text{група}$:



20

R^1 – група формули (IIb):

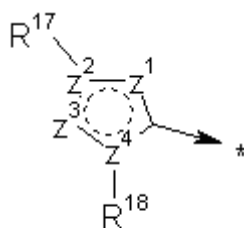


(IIb)

де X^1 – група $-\text{CH}-$; R^{12} гідроген; R^9 – $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл, феніл, який необов'язково заміщено, або 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, який необов'язково заміщено;

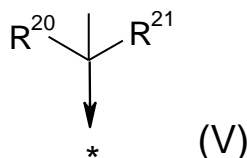
25

R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

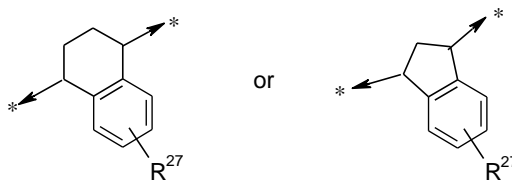
Де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$ та R^{17} – група загальної формули (V)



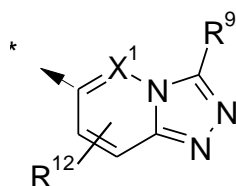
(V)

Де $R^{20} \in -CH_3$ або $-CH_2OH$, та $R^{21} \in -CH_3$, та R^{18} – група $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, необов'язково заміщений наступною групою: $-OH$, галоген або $-NR^H R^J$; або група $(C_5-C_7 \text{ гетероциклоалкіл})$ або $(C_5-C_7 \text{ гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, який необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, галоген або $-OH$.

В одному втіленні запропоновано сполуки формули (IB), де $W \in NH$, Y – група $-O(CR^3 R^4)_n$ та n дорівнює 0, A – група:



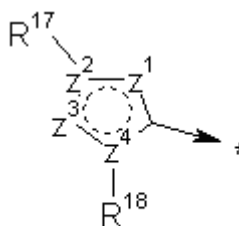
R^1 – група формули (IIb):



(IIb)

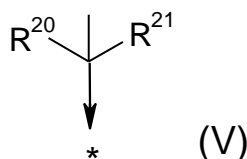
де X^1 – група $-CH-$; R^{12} – гідроген; R^9 – C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, фенол, який необов'язково заміщено, або 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, який необов'язково заміщено;

R^2 – радикал формули (IVb):



(IVb)

Де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$ та R^{17} – група загальної формули (V)



(V)

Де $R^{20} \in -CH_3$ або $-CH_2OH$, та $R^{21} \in -CH_3$; та, де

R^{18} – феніл, який заміщено групою $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$ або $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, де R^H та R^J , які обидва не є гідрогеном, у кожному випадку незалежно – гідроген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, де такий C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл заміщено наступною групою: OR^M , CN або галоген; альтернативно, R^H та R^J можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце заміщено одною або більше наступними групами: OR^M , CN, галоген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, такий C_1-C_6 алкіл та C_3-C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M , CN або галоген; та, де необов'язково, назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце містить наступний гетероатом: кисень або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, де будь-який алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M , CN, або галоген;

або де R^{18} – феніл, який заміщено групою $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{ алкілу})$, яку заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген;

або де R^{18} – феніл, який заміщено групою C_1-C_6 алкілу, який заміщено наступною групою: C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^M$ або галоген;

або де R^{18} – феніл, який заміщено наступною групою: $-CN$, $-O-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-S-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, де будь-який такий C_1-C_6 алкіл, $-(C_2-C_6\text{алкілен})$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$ у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген.

В одному втіленні сполуку формули (I) вибрано з наступного:

1-(5-трет-Бутил-2-(4-метокси-феніл)-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідроксиетилсульфаніл)-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідрокси-етокси)-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-3-(1-п-толіл-1H-піразол-4-іл)-сечовина;

1-(4-Хлоро-3-трифлуорометил-феніл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(1-трет-Бутил-1H-піразол-4-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-(4-гідроксиметил-феніл)-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-[3-(4,4-дифлуоро-піперидин-1-ілметил)-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина та

1-(5-трет-Бутил-2-[4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У ще одному втіленні сполуку формули (I) вибрано з наступного:

1-(5-трет-Бутил-2-(4-метокси-феніл)-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідроксиетилсульфаніл)-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідрокси-етокси)-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;

1-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-

- a) піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-3-(1-п-толіл-1Н-піразол-4-іл)-сечовина;
1-(4-Хлоро-3-трифлуорометил-феніл)-3-{(1S,

5 а) піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-3-{(1S,
а) піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-(1-трет-Бутил-1Н-піразол-4-іл)-3-{(1S,
ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
10 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідроксі-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-{(1S,
[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(4-гідроксиметил-феніл)-2H-піразол-3-іл]-3-{(1S,
[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-[3-(4,4-дифлюоро-піперидин-1-їлметил)-феніл]-2H-піразол-3-іл]-3-{(1S, 4R)-
15 4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина
та
1-(5-трет-Бутил-2-[4-[2-(4-метил-піперазин-1-їл)-етоокси]-феніл]-2H-піразол-3-іл)-3-{(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(4-ціано-феніл)-2H-піразол-3-іл]-3-{(1S,
20 [1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(4-гідроксиметил-феніл)-2H-піразол-3-іл]-3-{(1S,
[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
1-(5-трет-Бутил-2-піперидин-4-їл-2H-піразол-3-їл)-3-{(1S,
[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
25 1-[5-трет-Бутил-2-(1-метил-піперидин-4-їл)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(2-морfolin-4-їл-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
ізопропіл[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
9R)-7-флюоро-4-(3-ізопропіл-
30 [1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[(1S, 4R)-4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-3-(2-п-толіл-2H-піразол-3-їл)-сечовина;
1-(1-трет-Бутил-1H-піразол-4-їл)-3-{(1S,
а) піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
9R)-7-флюоро-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-
35 1-(5-трет-Бутил-2-[3-[2-(4-гидрокси-піперидин-1-їл)-етоокси]-феніл]-2H-піразол-3-їл)-3-{(1S,
4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(3-морfolin-4-їл-феніл)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
40 1-[5-трет-Бутил-2-[1-(2-морfolin-4-їл-етил)-1H-індазол-6-їл]-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-[2-(2-морfolin-4-їл-етил)-2H-індазол-6-їл]-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(2-гидрокси-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-
45 [1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(2-морfolin-4-їл-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(2-диметиламіно-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
50 1-[5-трет-Бутил-2-(2-піперидин-1-їл-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-[2-(4-метил-піперазин-1-їл)-етил]-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
55 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гидрокси-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2-хлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-[5-трет-Бутил-2-(2-морfolin-4-їл-етил)-2H-піразол-3-їл]-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2-хлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-їл]-сечовина;
1-(5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-їл)-3-{(1S,
4R)-4-[3-(2,6-дихлорофеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-їл]-сечовина;

1-[5-трет-Бутил-2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-циклогексил-1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина;
 1-(5-трет-Бутил-2-(3-гідрокси-пропіл)-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлорофеніл)-1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]-сечовина;

5 або її фармацевтично прийнятну сіль.

Як згадано вище, сполуки винаходу – інгібітори р38МАРК, та, отже, можуть бути корисними для лікування хвороб або станів як перевага від інгібування ферменту р38. Такі хвороби та стани відомі з літератури та кілька їх згадано вище. Однак, сполуки звичайно застосовують як протизапальні засоби, зокрема, для лікування респіраторної хвороби. Зокрема, сполуки можна застосовувати для лікування наступного: хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), хронічний бронхіт, фіброз легенів, пневмонія, синдром гострого респіраторного дистресу (ARDS), легенева емфізема, або індукована курінням емфізема, інфекційно-алергічна (неалергічна астма та зовнішня (алергічна) астма, м'яка астма, помірна астма, тяжка астма, стероїдна резистентна астма, нейтрофільна астма, бронхітна астма, індукована фізичним навантаженням астма, професійна астма та астма індукована наступною бактеріальною інфекцією: кістозний фіброз, легеневий фіброз та бронхоектаз.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано застосування сполук винаходу для попередження та/або лікування будь-якої хвороби або стану як результат інгібування ферменту р38.

20 Згідно з подальшим підходом заявленого винаходу запропоновано застосування сполук винаходу для виготовлення медикаменту для попередження та/або лікування будь-якої хвороби або стану як результат інгібування ферменту р38.

Крім того, згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб попередження та/або лікування будь-якої хвороби як результат інгібування ферменту р38, названий спосіб полягає в застосуванні до пацієнта, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

Як згадано вище, сполуки винаходу є інгібіторами кінази р38, та є корисними для лікування кількох хвороб, наприклад, запальних хвороб дихального тракту. Приклади таких хвороб стосуються згаданого вище, та охоплюють наступне: астма, риніт, синдром алергії дихального шляху, бронхіт та хронічна обструктивна легенева хвороба.

Слід розуміти, що конкретному рівню дози для будь-якого конкретного пацієнта слід залежати від різних факторів, охоплюючи наступне: активність конкретної застосованої сполуки, вік, маса тіла, загальне здоров'я, стать, дієта, час застосування, шлях застосування, швидкість екскреції, комбінація ліків та тяжкість конкретної хвороби, яку лікують. Оптимальні рівні дози та частоту дозування слід визначати клінічним дослідженням, потрібним у рівні у фармацевтичній техніці. Взагалі, діапазону добової дози для перорального застосування слід бути в межах, приблизно, 0,001 мг – 100 мг на кг маси тіла людини, часто, приблизно, 0,01 мг – 50 мг на кг, наприклад, 0,1 – 10 мг на кг, в одиничній або розподілених дозах. Взагалі, діапазону добової дози для застосування вдиханням слід бути в діапазоні, приблизно 0,1 мкг – 1 мг на кг маси тіла людини, краще 0,1 мкг – 50 мкг на кг, в одиничній або розподілених дозах. З іншої сторони, у деяких випадках може бути потрібним застосування дозувань поза цими межами. Згідно з метою винаходу кращим є застосування вдиханням.

Сполуки згідно з винаходом можна отримувати для застосування будь-яким шляхом згідно з їх фармакокінетичними властивостями. Композиції для перорального застосування можуть бути у формі наступного: таблетки, капсули, порошки, гранули, коржі, рідкі або гелеві препарати, як-то пероральні, місцеві, або стерильні парентеральні розчини або суспензії. Таблетки та капсули для перорального застосування можуть бути у формі одиничної дози постачання, та можуть містити відповідні наповнювачі, як-то засоби зв'язування, наприклад, строп, гуміарабік, желатин, сорбітол, трагакант або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактоза, цукор, кукурудзяний крохмаль, кальцій фосфат, сорбітол або гліцин; таблетований змашувач, наприклад, магній стеарат, тальк, поліетиленгліколь або діоксид силіцію; дезінтегранти, наприклад, картопляний крохмаль або прийнятний засіб зволоження, як-то натрій лаурилсульфат. Таблетки можна вкривати згідно зі способами, добре відомими в звичайній фармацевтичній практиці. Пероральні рідинні препарати можуть бути, наприклад, у формі водних або олійних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути сухим продуктом для відновлення водою або іншим придатним наповнювачем перед застосуванням. Такі рідинні препарати можуть містити відповідні добавки, як-то засоби суспендування, наприклад, сорбітол, сироп, метилцелюлоза, сироп глюкози, желатинові гідрогенізовані їстівні жири; емульсувальні засоби, наприклад, лецитин, сорбітмоноолеат або гуміарабік; неводні наповнювачі (які можуть охоплювати їстівні олії), наприклад, мигдалева олія, фракціонована

кокосова олія, олійні естери, як-то гліцерин, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, наприклад, метил або пропіл п-гідроксибензоат або сорбінова кислота, та, якщо бажано, відповідні ароматизатори або барвники.

Для місцевого застосування до шкіри ліки можна робити у вигляді крему, лосьйону або мазі.
5 Композиції крему або мазі, які можна застосовувати для ліків, є відповідними композиціями, які добре відомі в рівні техніки, наприклад, які описано в звичайних фармацевтичних посібниках, як-то British Pharmacopoeia.

Також паралельно можна застосовувати активний інгредієнт у стерильному середовищі. Залежно від наповнювача та застосованої концентрації ліки можуть бути суспендованими або розчиненими в наповнювачі. Переважно, ад'юванти, як-то місцевий анестетик, консервант та буферувальні засоби можна розчиняти в наповнювачі.

Однак, для лікування запальної хвороби дихального тракту, сполуки винаходу також можна формувати для інгаляції, наприклад, як назальний спрей, або сухий порошок, або аерозольні інгалятори. Для постачання інгаляцією активну сполуку краще застосовувати у формі мікрочасточок. Їх можна отримувати різними способами, охоплюючи висушування розпилюванням, ліофілізацією та мікронізацією. Генерування аерозолу можна робити, застосовуючи, наприклад, розпилювачі із соплом для розподілу під тиском або ультразвукові розпилювачі, краще, застосовуючи виміряні аерозолі, які приводить у дію газ-витискувач, або застосування без газу-витискувачу тонкомелених активних сполук, наприклад, з інгаляційної капсули або інших систем постачання "сухого порошку".
20

Наприклад, композицію винаходу можна отримувати як суспензію для постачання з розпилювача або як аерозоль у рідкому газі-витискувачі, наприклад, для застосування в інгаляторі вимірної дози з підвищеним тиском (PMDI). Газ-витискувачі, придатні для застосування в PMDI, відомі спеціалісту, та охоплюють CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl₂F₂) та HFA-152 (CH₄F₂ та ізобутан)
25

У кращому втіленні винаходу композиція винаходу є у вигляді сухого порошку для постачання із застосуванням інгалятора із сухим порошком (DPI). Відомо багато типів DPI.

Мікрочасточки для застосування можна компонувати з наповнювачами, що сприяє постачанню та вивільненню. Наприклад, у композиції із сухого порошку мікрочасточки можна компонувати з великими часточками носія, який сприяє потоку з DPI у легені. Придатні часточки носія відомі, вони охоплюють часточки лактози; вони можуть мати середню масу аеродинамічного діаметру більшу 90 мкм.
30

У композиції, базованій на аерозолі, наприклад, є:

сполука винаходу	24 мг / аерозольний балон
лецитин, NF Рідин. Конц.	1,2 мг / аерозольний балон
трихлорофлуорометан, NF	4,025 г / аерозольний балон
дихлородифлуорометан, NF	12,15 г / аерозольний балон.

Активні сполуки можна дозувати як описано залежно від застосованої системи інгалятору.
35 Додатково до активних сполук форми застосування можуть додатково містити наповнювачі, як-то, наприклад, газ-витискувачі (наприклад, Frigen у випадку вимірних аерозолів), поверхнево-активні речовини, емульгатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, наповнювачі (наприклад, лактоза в порошкових інгаляторах) або, якщо є придатним, подальші активні сполуки.

Для інгаляції доступною є велика кількість систем з аерозолями оптимального розміру часточки, які можна генерувати та застосовувати способом інгаляції, який придатний для пацієнта. Додатково до застосування адаптерів (прокладок, експандерів) та грушоподібних контейнерів (наприклад, Nebulator®, Volumatic®), та автоматичних пристроїв, які виділяють розпилений аерозоль (Autohaler®) для вимірних аерозолів, зокрема, у порошкових інгаляторах, є доступним ряд спеціальних розчинів (наприклад, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® або інгалятори, наприклад, які описано EP-A-0505321). Додатково сполуки винаходу можна постачати з багатокамерних приладів, отже, дозволяючи постачання комбінації засобів.
40

Інші сполуки можна комбінувати зі сполуками винаходу для попередження та лікування запальних хвороб, зокрема, респіраторних хвороб. Отже, заявлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу та один або більше інших терапевтичних засобів. Придатні терапевтичні засоби для комбінованого лікування зі сполуками винаходу охоплюють, але без обмеження, наступне: (1) кортикостероїди, як-то флутиказон пропіонат, флутиказон фуруат, мометазон фуруат, беклометазон дипропіонат, циклезонід, будезонід, GSK 685698, GSK 870086, QAE 397, QMF 149, TPI-1020; (2) агоністи β₂-адренорецептору, як-то салбутамол, албутерол, тербуталін, фенотерол, та агоністи β₂-адренорецептори, які діють довго, як-то салметерол, індакатерол, формотерол (охоплюючи
50
55

формотерол фумарат), арформотерол, кармотерол, GSK 642444, GSK 159797, GSK 159802, GSK 597501, GSK 678007, AZD3199; (3) продукт комбінації кортикостероїду/агоністу β_2 , який діє довго, як-то салметерол/ флутиказон пропіонат (Advair/Seretide), формотерол/будезонід (Symbicort), формотерол/флутиказон пропіонат (Flutiform), формотерол/циклезонід, формотерол/мометазон фуруат, формотерол/ беклометазон дипропіонат, індакатерол/мометазон фуруат, індакатерол/QAE 397, GSK 159797/GSK 685698, GSK 159802/GSK 685698, GSK 642444/GSK 685698, GSK 159797/GSK 870086, GSK 159802/GSK 870086, GSK 642444/GSK 870086, арформотерол/циклезонід; (4) антихолінергічні засоби, наприклад, антагоністи мускаринового-3 (M3) рецептору, як-то іпратропіум бромід, тіотропіум бромід, Акридиніум (LAS-34273), NVA-237, GSK 233705, Даротропіум, GSK 573719, GSK 961081, QAT 370, QAX 028, EP-101; (5) подвійні фармакологічні агоністи M3-антихолінергічного/ β_2 -адренорецептору, як-то GSK961081, AZD2115 та LAS190792; (6) модулятори лейкотриєну, наприклад, антагоністи лейкотриєну, як-то монтелукаст, зафіруласт або пранлукаст, або інгібітори біосинтезу лейкотриєну, як-то Зилеутон або BAY-1005, або антагоністи LTB₄, як-то Амелубант, або інгібітори FLAP, як-то GSK 2190914, AM-103; (7) інгібітори фосфодіестерази-IV (PDE-IV) (пероральні або вдихальні), як-то рофлуміласт, ціломіласт, Оглеміласт, ONO-6126, Тетоміласт, Тофіміласт, UK 500,001, GSK 256066; (8) антигістаміни, наприклад, антагоністи рецептору селективного гістаміну-1 (H₁), як-то фексофенадин, цетиризин, лоратидин або астемізол, або антагоністи рецептору подвійного H₁/H₃, як-то GSK 835726, GSK 1004723, або селективні антагоністи рецептору гістаміну-4 (H₄), як-то ZPL3893787; (9) засоби проти кашлю, як-то кодеїн або декстроморфан; (10), муколітичні засоби, наприклад, N-ацетилцистеїн або фудостеїн; (11) модулятор відхаркувального засобу/мукокінетичного засобу, наприклад, амброксол, гіпертонічні розчини (наприклад, фізіологічний розчин або манітол) або поверхнево-активна речовина; (12) пептид муколітик, наприклад, рекомбінант; дезоксирибонуклеаза I людини (домаза-альфа та rhDNase) або геліцидин; (13) антибіотики, наприклад, азитроміцин, тобраміцин та азтреонам; (14) неселективні інгібітори COX-1 / COX-2, як-то ібупрофен або кетопрофен; (15) інгібітори COX-2, як-то селекоксиб та рофекоксиб; (16) антагоністи VLA-4, як-то описані в WO97/03094 та WO97/02289; (17) інгібітори TACE та інгібітори TNF- α , наприклад, моноклональні монотіла анти-TNF, як-то Ремікад та CDP-870, та молекули рецептору імуноглобуліну TNF, як-то Енбрел; (18) інгібітори металопротеази матриксу, наприклад, MMP-12; (19) інгібітори еластази нейтрофілу людини, як-то ONO-6818 або описані в WO2005/026124, WO2003/053930 та WO06/082412; (20) антагоністи A_{2b}, як-то описані в WO2002/42298; (21) модулятори функції рецептору хемокіну, наприклад, антагоністи CCR3 та CCR8; (22) сполуки, які модулюють дію інших рецепторів простаноїду, наприклад, антагоніст тромбоксану A₂; антагоністи DP1, як-то MK-0524, антагоністи CRTH2, як-то ODC9101 та OC000459, та AZD1981, та змішані антагоністи DP1/CRTH2, як-то AMG 009 та AMG853; (23) агоністи PPAR, охоплюючи PPAR-альфа-агоністи (як-то фенофібрат), PPAR-дельта-агоністи, PPAR-гамма-агоністи, як-то Піоглітазон, Рсиглітазон та Балаглітазон; (24) метилксантини, як-то теофілін або амінофілін, та комбінації метилксантину/кортикостероїду, як-то теофілін/будезонід, теофілін/флутиказон пропіонат, теофілін/циклезонід, теофілін/мометазон фуруат та теофілін/ беклометазон дипропіонат; (25) агоністи A_{2a}, як-то описані в EP1052264 та EP1241176; (26) антагоністи CXCR2 або IL-8, як-то SCH 527123 або GSK 656933; (27) модулятори сигналізації IL-R, як-то кінерет та ACZ 885; (28) антагоністи MCP-1, як-то ABN-912.

Винахід також спрямовано на комплект, який містить фармацевтичні композиції сполук винаходу як таких або в комбінації з або з домішкою одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або наповнювачів, та прилад, який може бути інгалятором з одно- або багато-дозовим сухим порошком, інгалятором із виміряною дозою або розпилювачем.

Згідно з одним підходом заявленого винаходу запропоновано спосіб отримання сполук винаходу, згідно із загальними способами синтезу, описаними в цьому розділі. У наступних реакційних схемах, якщо не вказано інакше, згадані групи мають ті ж самі значення, які повідомлено для сполук формули (I).

Спеціаліст може рекомендувати відповідні придатні варіанти до умов, конкретно описаних в експериментах, щоб адаптувати шляхи синтезу для забезпечення подальших сполук винаходу. Такі варіанти можуть охоплювати, але без обмеження, застосування придатних вихідних матеріалів для отримання різних сполук, зміни в розчиннику та температурі реакцій, заміни реактивів аналогічної хімічної ролі, введення або видалення етапів захисту/зняття захисту функціональних груп, чутливих до умов реакції та реагентів, а також введення або видалення конкретних етапів синтезу, орієнтованих на подальшу функціоналізацію хімічного каркасу.

Способи, які можна застосовувати, та які описано та повідомлено в прикладах та схемах, не слід розглядати як обмеження способів синтезу, доступних для отримання сполук винаходу.

Описаний спосіб, зокрема, є сприятливим до належного модулювання щодо будь-якого придатного варіанту, відомого спеціалісту, для того щоб отримати будь-які бажані сполуки винаходу. Такі варіанти охоплено в межах заявленого винаходу.

З усього наданого вище спеціалісту зрозуміло, що будь-яка з описаних груп може бути присутньою як така або в будь-якій належним чином захищеній формі.

Зокрема, функціональні групи, присутні в інтермедіаті та сполуках, та які можуть спричиняти небажану побічну реакцію та побічні продукти, потребують належного захисту перед алкілюванням, ацилюванням, сполученням або сульфонуванням. Також, наступне зняття захисту цих захисних груп може відбуватися після завершення названих реакцій.

У заявленому винаході, якщо не вказано інакше, термін "група, яка захищає" означає захисну групу, адаптовану до збереження функції групи, з якою вона зв'язана. Типово, захисні групи застосовано для збереження функцій аміно, гідроксилу або карбоксилу. Отже, придатні групи, які захищають, можуть охоплювати, наприклад, бензил, бензилоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, естери алкілу або бензилу, або подібне, які є хорошими [дивись, поширене посилання, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Також, селективний захист та зняття захисту з будь-яких названих груп, наприклад, охоплюючи карбоніл, гідроксил або аміногрупи, можна завершувати згідно з дуже добре відомими способами, звичайно застосованими в органічній синтетичній хімії.

Необов'язкове утворення солей сполук формули (I) або N-оксидів на їх піридиновому кільці можна робити належним перетворенням будь-яких вільної кислотної або аміногрупи до відповідних фармацевтично прийнятних солей. У цьому випадку також діючі умови, застосовані для необов'язкового утворення солей сполук винаходу, усі є в межах звичайного знання спеціаліста.

З наведеного вище зрозуміло, що згаданий вище спосіб, вичерпним щодо будь-якого варіанту отримання придатних сполук винаходу, можна легко модифікувати, щоб адаптувати умови реакції до конкретних потреб, наприклад, вибором придатних засобів конденсації, розчинників та захисних груп, залежно від обставин.

Наприклад, сполуки винаходу формули (I) можна отримувати згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 1:

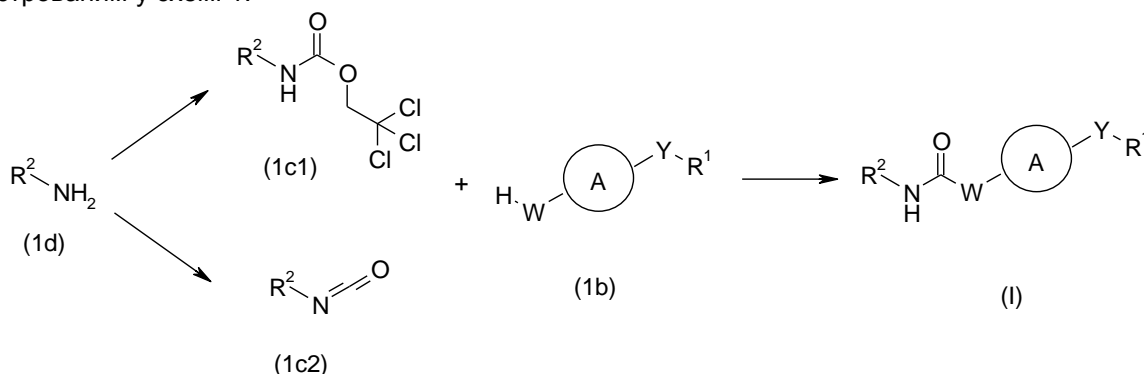


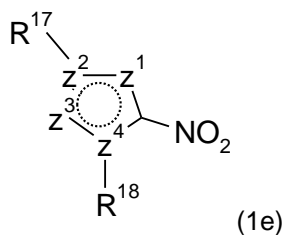
Схема 1

Сполуки загальної формули (I) можна отримувати зі сполук загальної формули (1b) реакцією зі сполукою загальної формули (1c1) або (1c2) у придатному розчиннику, як-то диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, ДМФ або ацетонітрил, у присутності основи, як-то діізопропілетиламін або натрій гідроксид, у діапазоні температур, краще між кімнатною температурою та 100 °C.

Сполуки загальної формули (1c1) та (1c2) відомі в літературі або їх можна отримувати з амінів загальної формули (1d) згідно із процедурами, які відомі з літератури (наприклад, WO2006009741, EP1609789, WO2008033999).

Альтернативно, сполуки загальної формули (1d) відомі в літературі або їх може синтезувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням придатних способів із літератури (наприклад, WO2010077836, WO2006009741, WO2008125014, J. Med Chem., 2007, 50, 4016, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1987, 96, 675-709, Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, 4, 4158-4164).

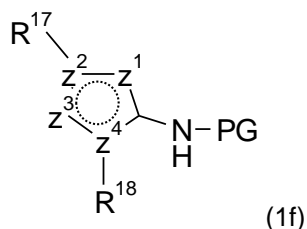
Сполуки загальної формули (1da), тобто сполуки формули (1d), де R² – група формули (IVb) та R¹⁷, R¹⁸, z¹, z², z³ та z⁴ визначено вище, можна отримувати зі сполук формули (1e),



застосовуючи придатний відновлювальний засіб, як-то станум (II) хлорид, ферум або газ водню, із придатним каталізатором, як-то паладій на вугіллі, у придатному розчиннику, як-то метанол, етанол або оцтова кислота, у діапазоні температур, краще між кімнатною температурою та 100 °C.

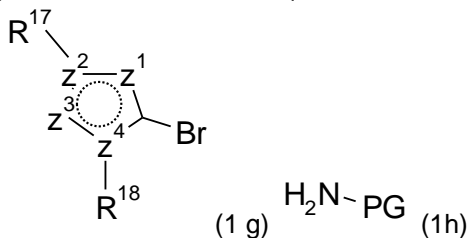
Сполуки загальної формули (1e) відомі в літературі або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи способи з літератури (наприклад, WO 2008034008, WO 20110189167, WO 2010068258).

Альтернативно, сполуки загальної формули (1da), які визначено вище, можна отримувати зі сполук формули (1f), де R¹⁷, R¹⁸, z¹, z², z³ та z⁴ визначено вище, та, де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то бензил, бензилкарбамат або трет-бутил карбамат,



застосовуючи придатні умови зняття захисту, як-то хлоридна кислота, трифлуорооцтова кислота, або водень, каталізовані, наприклад, паладієм на вугіллі, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан, метанол, етанол або оцтова кислота, у діапазоні температур, краще між 0 °C та 100 °C.

Сполуки загальної формули (1f) можна отримувати реакцією наведених нижче сполук формули (1g), де R¹⁷, R¹⁸, z¹, z², z³ та z⁴ визначено вище



зі сполуками формули (1h), яку повідомлено вище, де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то бензил, бензилкарбамат або трет-бутил карбамат, застосовуючи придатні умови, як-то у присутності основи, як-то калій карбонат або діізопропілетиламін, або в умовах Buchwald (з каталізатором, як-то Pd(OAc)₂, лігандом, як-то 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, та основою, як-то натрій трет-бутоксид), у придатному розчиннику, як-то толуол або тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще між кімнатною температурою та 150 °C.

Сполуки загальної формули (1g) та (1h) відомі в літературі або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням придатних літературних способів (наприклад, WO2011042389, Chemistry-A European Journal, 2011, 17, 6606-6609, S6606/1-S6606/38).

Сполуки загальної формули (1b), можна отримувати згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 2.

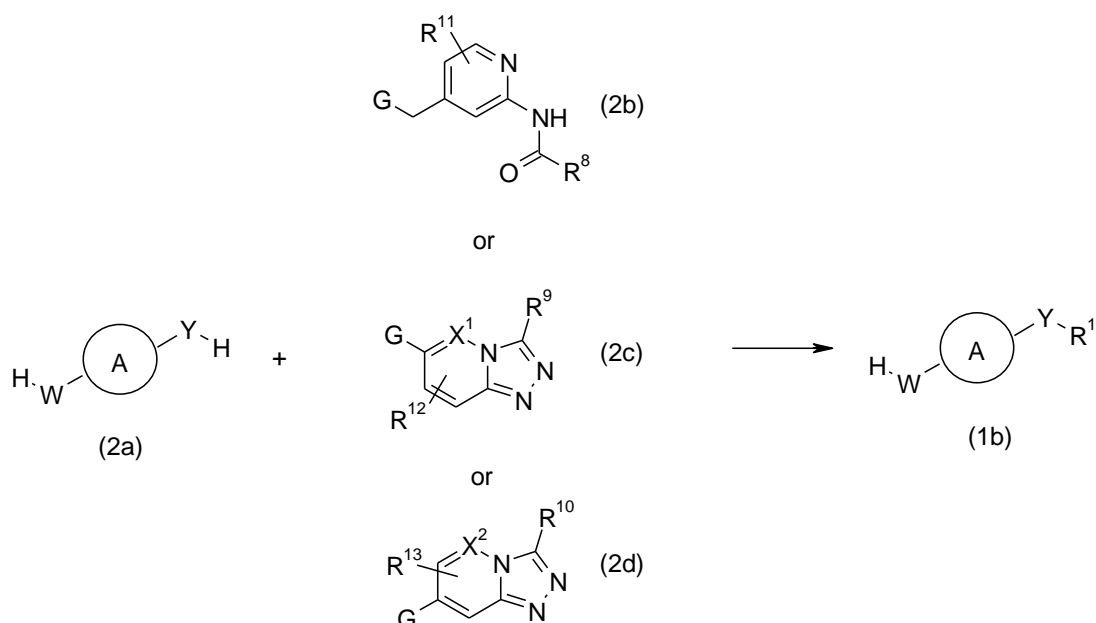


Схема 2

Сполуки загальної формули (1b) можна отримувати зі сполук загальної формули (2a) реакцією зі сполукою загальної формули (2b), (2c) або (2d), де G – придатна хімічна група, відома спеціалісту в рівні техніки, яку вибрано, щоб полегшувати придатну реакцію сполучення, як-то нуклеофільне заміщення або каталізоване металом перехресне сполучення: Наприклад, коли Y є $-O-$, $-S-$ або $-NR^7-$, приклади G можуть охоплювати галоген або придатну відщеплювану групу, як-то мезилат або трифлат, зв'язані безпосередньо або приєднані через групу $-(CR^3R^4)_n$. Приклади застосованих умов сполучення можуть охоплювати застосування основи, як-то натрій гідрид або калій трет-бутоксид та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон у придатному розчиннику, як-то N , N -диметилформамід, толуол, 1,4-діоксан або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та $150^\circ C$. Наприклад, коли Y є $-O-$ та G є $-OH$ або $-SH$, спосіб перетворення цього сполучення може охоплювати умови Mitsunobu (діетилазодикарбоксилат/трифенілфосфін) у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, у діапазоні температур – краще між $-10^\circ C$ та $100^\circ C$. Наприклад, коли Y є $-O-$, $-S-$ або $-NR^7-$ та G – група, як-то галоген, трифлат або боронова кислота/естер, спосіб здійснення цього сполучення може бути в умовах каталізованого металом (наприклад, як-то паладій або купрум) сполучення у присутності придатного ліганда, як-то Xantphos або 1,10-фенантролін, у присутності основи, як-то цезій карбонат у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або N , N -диметилформамід, у діапазоні температур – краще між $-10^\circ C$ та $150^\circ C$. Наприклад, коли Y є $-O-$, та G – група, як-то $-COOMe$, $-COOH$, ізоціанат, $-OCOCI$ або $-NHCOOCH_2CCl_3$, приклади умов для здійснення цього сполучення можуть охоплювати застосування основи, як-то натрій гідрид або триетиламін, або реагенту сполучення, як-то HATU, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або N , N -диметилформамід, у діапазоні температур – краще між $-10^\circ C$ та $150^\circ C$.

Сполуки формули (2b) відомі в літературі, або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням придатних літературних способів (наприклад, WO 2006133006).

Сполуки формули (2c) можна отримувати згідно зі шляхом у схемі 3:

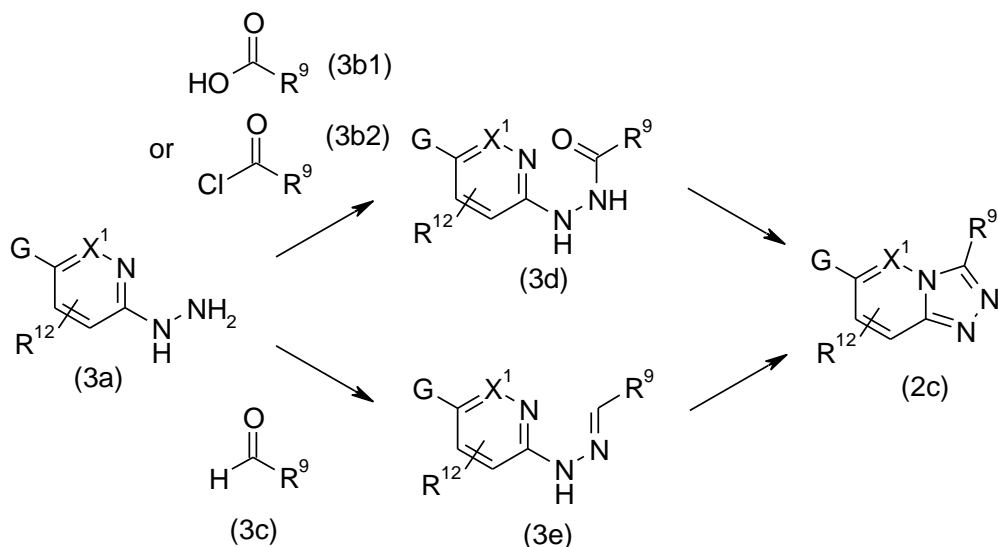


Схема 3

Сполуки загальної формули (2c) можна отримувати зі сполук загальної формули (3e), про які повідомлено вище, застосовуючи придатний окислювач, як-то хлорамін Т, плумбум тетрацетат або фенол іод(III) діацетат, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або етанол, у діапазоні температур, краще між кімнатною температурою та 100 °С.

Сполуки загальної формули (3e) можна отримувати зі сполук загальної формули (3a) реакцією з альдегідом загальної формули (3c) у придатному розчиннику, як-то етанол або тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 80 °С.

Сполуки формули (3a) та (3c) відомі в літературі або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки літературними способами.

Альтернативно, сполуки формули (2c) можна отримувати зі сполук формули (3d), застосовуючи придатний засіб дегідратування, як-то реагент Burgess", трифенілфосфін та гексахлороетан, фосфор оксихлорид, оцтова кислота, або умови Mitsunobu (діетилазодикарбоксилат/трифенілфосфін/триметилсилілазид), у відсутності або присутності придатного розчинника, як-то тетрагідрофуран, толуол або NMP, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 120 °С.

Сполуки формули (3d) можна отримувати зі сполук формули (3a) реакцією зі сполукою загальної формули (3b1), застосовуючи придатний засіб ацилювання/дегідратування, як-то трифенілфосфін/трихлороацетонітрил/HOBt/2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетрааметилураніум гексафлуорофосфат або 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід у присутності основи, як-то діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 150 °С.

Альтернативно, сполуки формули (3d) можна отримувати зі сполук формули (3a) реакцією зі сполукою загальної формули (3b2) у присутності основи, як-то діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або ТГФ, у діапазоні температур, краще – між -10 °С та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формул (3b1) та (3b2) відомі в літературі або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням придатних літературних способів.

Сполуки формули (2d) можна отримувати згідно зі шляхом у схемі 4:

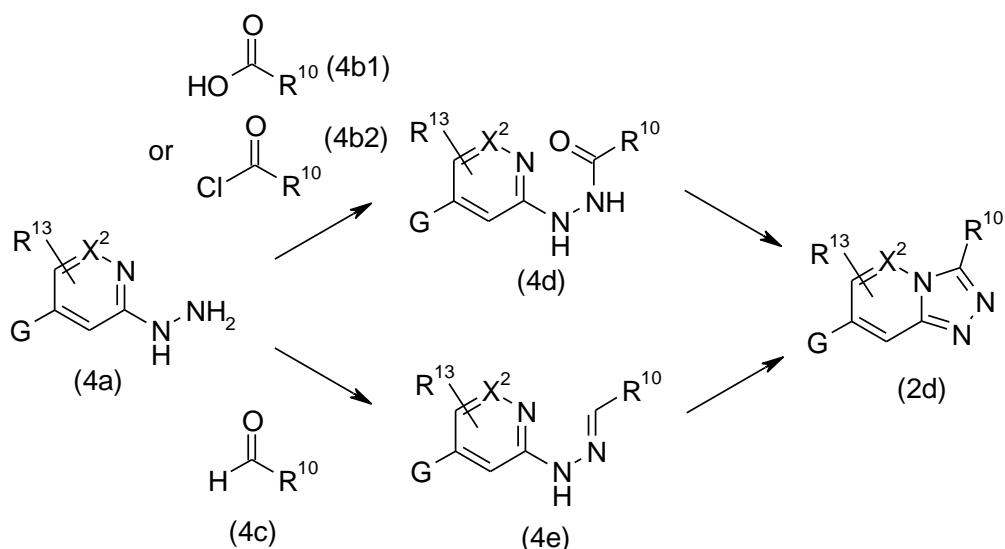


Схема 4

Сполуки загальної формули (2d) можна отримувати зі сполук загальної формули (4e), застосовуючи придатний окислювач, як-то хлорамін Т, плюмбум тетрацетат або фенол іод(III) діаацетат, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або етанол, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 100 °С.

Сполуки загальної формули (4e) можна отримувати зі сполук загальної формули (4a) реакцією з альдегідом загальної формули (4c) у придатному розчиннику, як-то етанол або тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 80 °С.

Сполуки формул (4a) та (4c) відомі в літературі, або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки літературними способами.

Альтернативно, сполуки формули (2d) можна отримувати зі сполук формули (4d), застосовуючи придатний засіб дегідратування, як-то реагент Burgess", трифенілфосфін та гексахлороетан, фосфор оксихлорид, оцтова кислота, або умови Mitsunobu (діетилазодикарбоксилат/трифенілфосфін/триметилсилілазид), у відсутності або присутності придатного розчинника, як-то тетрагідрофуран, толуол або NMP, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 120 °С.

Сполуки формули (4d) можна отримувати зі сполук формули (4a) реакцією зі сполукою загальної формули (4b1), застосовуючи придатний засіб ацилювання/дегідратування, як-то трифенілфосфін/трихлороацетонітрил/NOBT/2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетрааметилуроніум гексафлуорофосфат або 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід у присутності основи, як-то діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 150 °С.

Альтернативно, сполуки формули (4d) можна отримувати зі сполук формули (4a) реакцією зі сполукою загальної формули (4b2) у присутності основи, як-то діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або ТГФ, у діапазоні температур, краще між -10 °С та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формул (4b1) та (4b2) відомі в літературі, або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням придатних літературних способів.

Альтернативно, сполуки формули (2c) можна отримувати згідно зі шляхом у схемі 5:

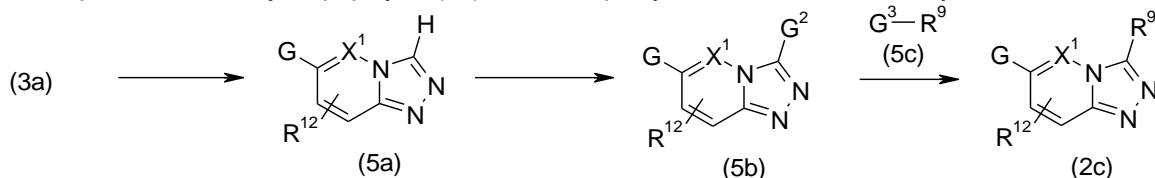


Схема 5

Сполуки загальної формули (2c) можна отримувати реакцією сполук загальної формули (5b) де, G² – група, як-то галоген, зі сполуками загальної формули (5c), де G³ – група, як-то галоген, боронова кислота, естер боронової кислоти або органостаннан, застосовуючи спосіб перехресного сполучення, як-то придатний каталізатор, як-то тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або паладій (II) ацетат, у присутності основи, як-то цезій карбонат або натрій трет-бутоксид, у придатному розчиннику, як-то толуол або ДМФ, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 150 °С.

Сполуки формули (5b) можна отримувати зі сполук загальної формули (5a), застосовуючи, наприклад, придатний засіб галогенування, як-то N-бромосукцинімід або N-йодосукцинімід, у розчиннику, як-то ДМФ або тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 100 °C.

5 Сполуки формули (5a) можна отримувати зі сполук загальної формули (3a), застосовуючи реагент, як-то триетилортоформіат, у відсутності або присутності розчинника, як-то, етанол, у нейтральних, лужних або кислих умовах, у діапазоні температур, краще – кімнатна температура – 100 °C. Сполуки формули (3a) можна отримувати як описано вище.

10 Слід брати до уваги, що способи, описані в схемі 5, може адаптувати спеціаліст у рівні техніки для постачання сполуки формули (2d), застосовуючи сполуки формули (4a).

Сполуки загальної формули (2aa), тобто сполуки формули (2a), де Y=O та W=NH, можна отримувати згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 6:

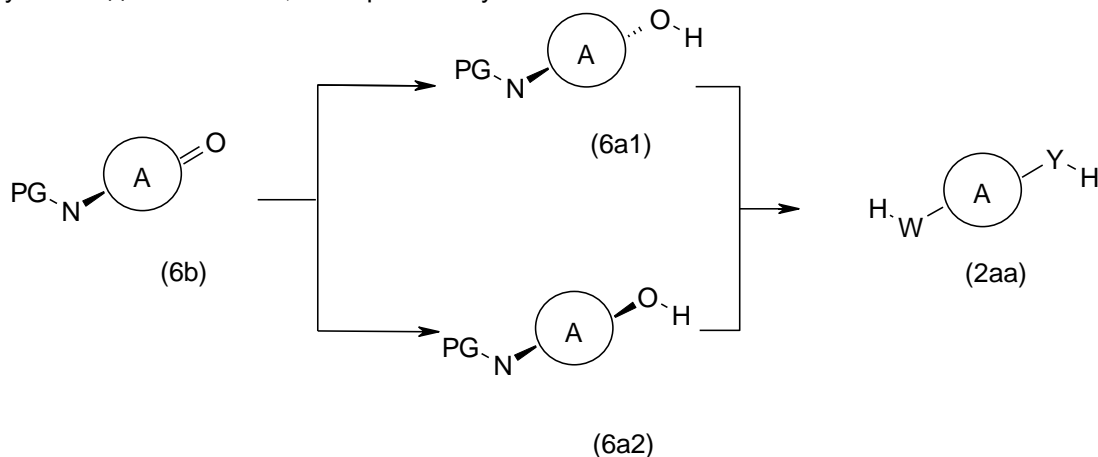


Схема 6

15 Наприклад, сполуки загальної формули (2aa) можна отримувати як описано в WO2008/043019. Сполуки загальної формули (2aa) можна отримувати зі сполук загальної формули (6a1) або (6a2), де PG – придатна захисна група (як-то трифлуороацетат або трет-бутилкарбамат), відома спеціалісту в рівні техніки, застосовуючи придатні умови зняття захисту, як-то натрій гідроксид, у метанолі та воді або трифлуорооцтова кислота у дихлорометані.

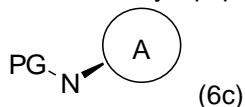
20 Сполуки загальних формул (6a1) та (6a2) можна отримувати зі сполук загальної формули (6b).

Сполуки загальної формули (6a1), де PG – амід, краще – трифлуороацетамід, можна отримувати зі сполук загальної формули (6b), які описано в WO2008/043019, застосовуючи RuCl[S, S-Tsdpen(п-цимен)].

25 Сполуки загальної формули (6a2), де PG – амід, краще трифлуороацетамід, можна отримувати зі сполук загальної формули (6b), які описано в WO2008/043019, застосовуючи RuCl[R, R-Tsdpen(п-цимен)]. Слід розуміти, що сполуки формули (6b) можуть бути гомохіральними, як ілюстровано, або бути протилежним енантіомером або рацемічними.

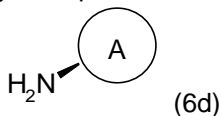
30 Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що будь-яку комбінацію стереоцентрів у (2a) можна отримувати, застосовуючи обидва енантіомери (6b) та застосовуючи RuCl[R, R-Tsdpen(п-цимен)] або RuCl[S, S-Tsdpen(п-цимен)]. Сполуку (2aa) зображено без визначення стереоцентрів, але будь-яку її комбінацію можна отримувати як ілюстровано в схемі 2.

Сполуки формули (6b) можна отримувати зі сполук формули (6c)



35 застосовуючи придатний окиснювач, як-то калій перманганат та магній сульфат, у придатному розчиннику метанолі/воді в діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та точкою кипіння розчинника. Слід розуміти, що сполуки формули (6c) можуть бути гомохіральними, як ілюстровано, або бути протилежним енантіомером або рацемічними.

40 Сполуки формули (6c) можна отримувати зі сполук формули (6d), де PG – придатна захисна група, як-то трифлуороацетат або трет-бутилкарбонат:



застосовуючи етил трифлуороацетат або ди-трет-бутил дикарбонат у присутності основи, як-то триетиламін або діізопропілетиламін, у розчиннику, як-то метанол або дихлорометан, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та точкою кипіння розчинника. Слід розуміти, що сполуки формули (6d) можуть бути гомохіральними, як ілюстровано, або бути протилежним енантіомером або рацемічними.

Сполуки формули (6d) відомі в літературі, та їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням літературних способів (наприклад, для S-(+)-1-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафталіну дивись Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1: 1985, 2039-44, для (S)-(+)-8-аміно-5,6,7,8-тетрагідрохіноліну дивись Journal of Organic Chemistry, 2007, 72, 669-671 та для 1-аміноіндану дивись Tetrahedron Letters, 2011, 52, 1310-1312)

Сполуки формули (Ib), тобто сполуки формули (I), де $Y=NR^7$ та $W=NH$ та A, R^1 , R^2 , та R^7 визначено вище, можна отримувати, згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 7.

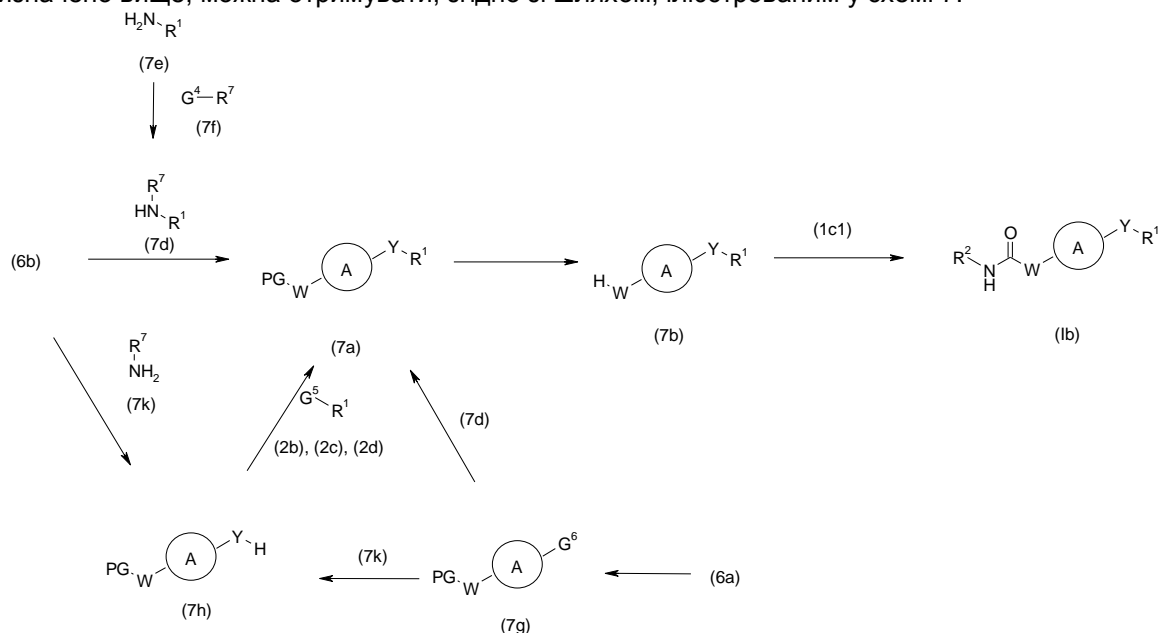


Схема 7

Сполуки загальної формули (Ib), які визначено вище, можна отримувати зі сполук загальної формули (7b), де $Y=NR^7$ та $W=NH$, реакцією зі сполукою загальної формули (1c1) у придатному розчиннику, як-то диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, ДМФ або ацетонітрил, у присутності основи, як-то діізопропілетиламін або натрій гідроксид, у діапазоні температур, краще між 0 °C та 100 °C.

Сполуки загальної формули (7b) можна отримувати зі сполук загальної формули (7a), де $Y=NR^7$ та $W=NH$ та, де PG – придатна захисна група, як-то трифлуороацетамід, трет-бутилкарбамат або бензилкарбамат, застосовуючи придатні умови зняття захисту, як-то, натрій гідроксид у метанолі, трифлуорооцтова кислота у дихлорометані або водень, каталізовані, наприклад, паладієм на вугіллі в етанолі, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуки загальної формули (7a) можна отримувати зі сполук загальної формули (7d) та (6b), застосовуючи придатний відновлювальний засіб, як-то натрій триацетоксиборогідрид або натрій борогідрид, у придатному розчиннику, як-то 1,2-дихлороетан, метанол або оцтова кислота, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Альтернативно, сполуки загальної формули (7a), можна отримувати зі сполук загальних формул (7d) та (7g), де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то трифлуороацетамід, трет-бутилкарбамат та бензилкарбамат та G^6 – придатна хімічна група, відома спеціалісту в рівні техніки вибрана, щоб полегшувати реакцію, як-то нуклеофільне заміщення, наприклад, атому галогену або оксисену, який має придатний замісник, як-то мезилат або трифлат. Застосовуючи придатну основу, як-то діізопропілетиламін або калій карбонат у придатному розчиннику, як-то ДМФ, тетрагідрофуран або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуки формули (7g) можна отримувати зі сполук формули (6a), застосовуючи умови, як-то карбонтетрабромід та трифенілфосфін або метансульфоніл хлорид та діізопропілетиламін, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Альтернативно, сполуки формули (7a) можна отримувати зі сполук загальної формули (7h)

реакцією з (2b), (2c) та (2d), необов'язково в присутності каталізатора, як-то купрум (I) йодид або трис(добензиліденацетон)дипаладій(0), необов'язково в присутності ліганду, як-то 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, застосовуючи основу, як-то діізопропілетиламін, натрій трет-бутоксид або натрій гідрид, у розчиннику, як-то ДМФ, толуол або тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 150 °C.

Сполуки формули (7h) можна отримувати зі сполук формули (7k) реакцією зі сполуками формули (6b); де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то трифлуороацетамід, трет-бутилкарбамат та бензилкарбамат. Застосовували придатний відновлювальний засіб, як-то натрій триацетоксиборгідрид або натрій борогідрид у придатному розчиннику, як-то 1,2-дихлороетан, метанол або оцтова кислота, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Альтернативно, сполуки формули (7h) можна отримувати зі сполук формули (7k), застосовуючи сполуки формули (7g); де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то трифлуороацетамід, трет-бутилкарбамат та бензилкарбамат та G⁶ – придатна хімічна група, відома спеціалісту в рівні техніки, вибрана, щоб полегшувати реакцію нуклеофільного заміщення, як-то галоген або атом кисню, який має придатний замісник, як-то мезилат або трифлат, застосовуючи придатну основу, як-то діізопропілетиламін або калій карбонат у придатному розчиннику, як-то ДМФ, тетрагідрофуран або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуки загальної формули (7d) можна отримувати зі сполук загальної формули (7e) та (7f), де G⁴ – придатна хімічна група, відома спеціалісту в рівні техніки, вибрана, щоб полегшувати реакцію нуклеофільного заміщення, як-то галоген або атом кисню, який має придатний замісник, як-то мезилат або трифлат, застосовуючи придатну основу, як-то діізопропілетиламін або калій карбонат, у придатному розчиннику, як-то ДМФ, тетрагідрофуран або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуки формули (7e) та (7f) відомі в літературі, або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи літературні процедури (наприклад, Organic Letters, 2002, 4, 3423-3426).

Сполуки формули (1ba), тобто сполуки формули (1b), де Y = (CR⁵R⁶)_n та W=NH, можна отримувати згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 8.

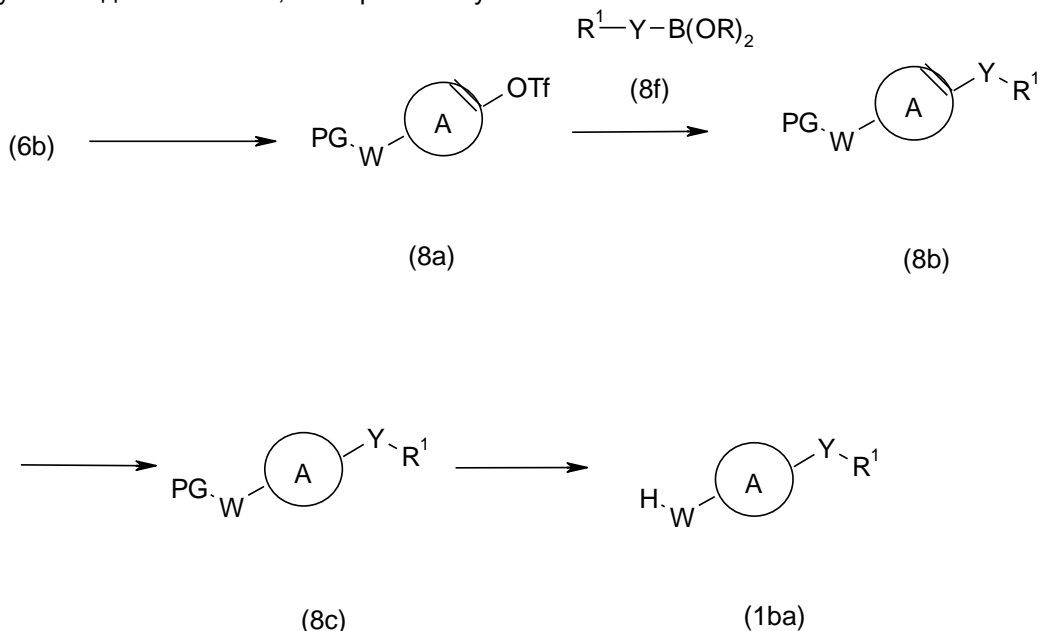


Схема 8

Сполуки формули (1ba) можна отримувати зі сполук формули (8c), де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то трифлуороацетамід, трет-бутилкарбамат та бензилкарбамат, застосуванням придатних умов зняття захисту, як-то, натрій гідроксид у метанолі, трифлуорооцтова кислота у дихлорометані або газ водню, каталізованих, наприклад, паладієм на вугіллі в етанолі, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуки формули (8c) можна отримувати зі сполук формули (8b), де PG – придатна захисна група, відома спеціалісту в рівні техніки, як-то трифлуороацетамід, трет-бутилкарбамат та бензилкарбамат застосуванням газу водню у присутності каталізатору, як-то паладій на вугіллі, у придатному розчиннику, як-то метанол або етанол, у присутності або відсутності кислоти, як-то HCl, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуки формули (8b) можна отримувати зі сполук формули (8a) та (8f) реакцією, як-то перехресне сполучення, застосовуючи придатний каталізатор, як-то тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або паладій ацетат, та основу, як-то діізопропілетиламін, натрій трет-бутоксид або цезій карбонат, у придатному розчиннику, як-то NMP, толуол або ДМФ, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C. Альтернативно (8b) можна отримувати адаптацією літературних процедур (наприклад, повідомлених у WO2009022633).

Сполуки формули (8f) відомі в літературі або їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптацією літературних процедур (наприклад, WO 2008063287).

Сполуки формули (8a) можна отримувати зі сполук формули (6b), застосовуючи засіб трифлатування, як-то три флік-ангідрид, у присутності придатної основи, як-то піридин або 2,6-біс(трет-бутил)-4-метилпіридин, у розчиннику, як-то дихлорометан або хлороформ, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та точкою кипіння розчинника. Альтернативно (8a) можна отримувати адаптацією літературних процедур (наприклад, описаних у WO2009022633).

Сполуки винаходу формули (Id), тобто сполука формули (I), де Y=O та W=O та R¹, R², та A визначено вище, можна отримувати, згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 9.

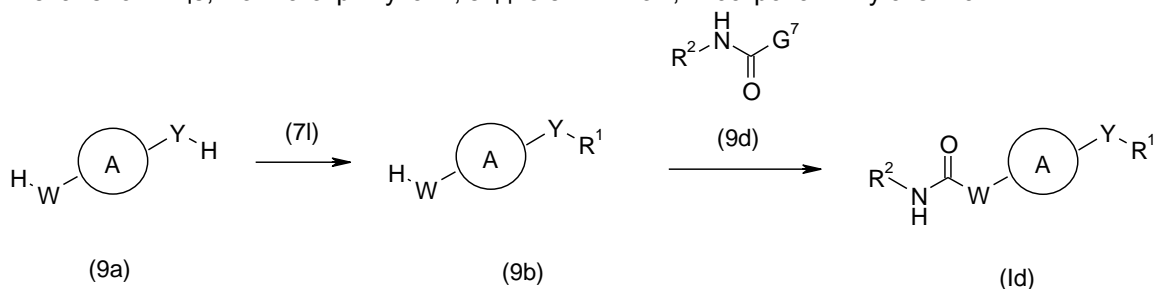


Схема 9

Сполуки загальної формули (Id) можна отримувати зі сполук загальної формули (9b), де Y=O та W=O та (9d), де G⁷ – придатна хімічна група, як-то галоген або алкоксил, застосовуючи придатну основу, як-то діізопропілетиламін, калій карбонат або натрій гідрид, у придатному розчиннику, як-то ДМФ, тетрагідрофуран або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та 100 °C.

Сполуку формули (9b) можна отримувати зі сполук формули (9a) та (2b), (2c), або (2d). Сполуки формули (9a) відомі в літературі, та їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки адаптуванням літературних способів (наприклад, Angewandte Chemie, International Edition, 2006, 45, 98-101 and Chimia, 2007, 61, 169-171).

Сполуки формули (9d) відомі в літературі та їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи літературні способи. Альтернативно, сполуки формули (9d) можна отримувати зі сполук формули (1d), застосовуючи алкіл хлороформіат, діалкіл-ангідрид або фосген необов'язково в присутності основи, як-то натрій гідроксид або діізопропілетиламін, у розчиннику, як-то дихлорометан, діоксан або тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формули винаходу (Ie), тобто сполуки формули (I), де Y=S та W=NH, можна отримувати згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 10:

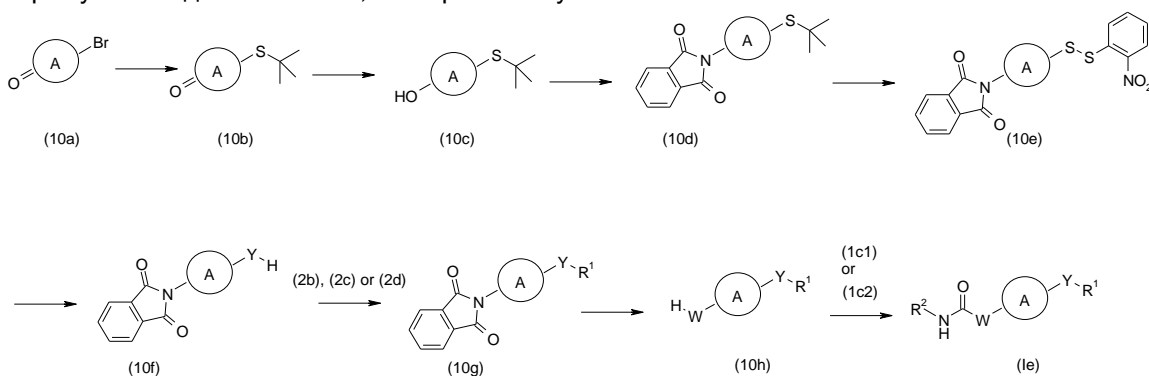


Схема 10

Сполуки загальної формули (Ie) можна отримувати зі сполук загальної формули (10h), де Y=S та W=NH: застосовуючи сполуки формули (1c1) або (1c2) у придатному розчиннику, як-то диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, N, N-диметилформамід або ацетонітрил, у присутності основи, як-то діізопропілетиламін, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 100 °C.

Сполуки формули (10h), де $Y=S$ та $W=NH$, можна отримувати зі сполук формули (10g), застосовуючи умови зняття захисту, як-то гідразин у метанолі, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формули (10g), де $Y=S$, можна отримувати зі сполук формули (10f) реакцією зі сполуками формул (2b), (2c) або (2d). Приклади застосованих умов сполучення можуть охоплювати застосування основи, як-то натрій гідрид або калій трет-бутоксид та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон, у придатному розчиннику, як-то N, N-диметилформамід, толуол, 1,4-діоксан або ацетонітрил, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 150 °C. Альтернативні способи застосування цього сполучення можуть охоплювати умови Mitsunobu (діетилазодикарбоксилат/трифенілфосфін) або умови каталізованого металом (наприклад, паладій) сполучення в придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, у діапазоні температур, краще – між -10 °C та 150 °C.

Сполуки формули (10f) можна отримувати зі сполук формули (10e), застосовуючи дитіотрейтол, монокалій фосфат, калій карбонат у розчиннику, як-то метанол, у присутності оцтової кислоти, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формули (10e) можна отримувати зі сполук формули (10d), застосовуючи 2-нітробензолсульфоніл хлорид у оцтовій кислоті, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 100 °C.

Сполуки формули (10d) можна отримувати зі сполук формули (10c), застосовуючи фталімід, трифенілфосфін та діізопропіл-азодикарбоксилат у розчиннику, як-то тетрагідрофуран, у діапазоні температури, краще – між 0 °C та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формули (10c) можна отримувати зі сполук формули (10b), застосовуючи відновлювальний засіб, як-то натрій борогідрид, у розчиннику, як-то метанол, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формули (10b) можна отримувати зі сполук формули (10a), застосовуючи трет-бутантіол у присутності основи, як-то діізопропілетиламін, у розчиннику, як-то тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між 0 °C та точкою кипіння розчинника.

Сполуки формули (10a) відомі в літературі, та їх може отримувати спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи способи з літератури (наприклад, 3-бромо-індан-1-он, дивись WO 2010108058)

Альтернативно, сполуки загальної формули (1bb), тобто сполуки формули (1b), де $Y=CH_2$ та $W=NH$, можна отримувати згідно зі шляхом, ілюстрованим у схемі 11:

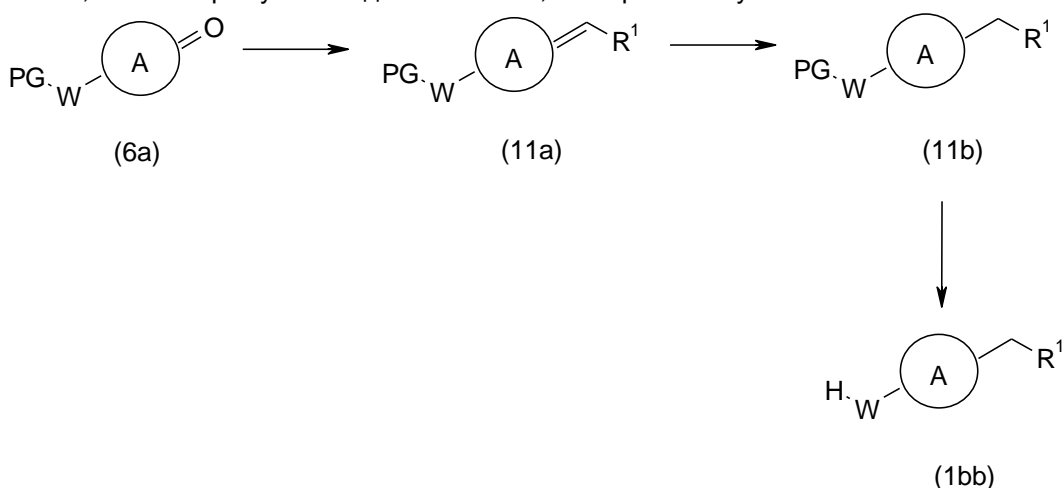


Схема 11

Сполуки загальної формули (1bb) можна отримувати зі сполук загальної формули (11b) видаленням захисної групи PG, застосовуючи відомі способи, як-то водний натрій гідроксид, у розчиннику, як-то метанол, у діапазоні температур, краще – між кімнатною температурою та 100 °C.

Сполуки формули (11b) можна отримувати зі сполук загальної формули (11a) реакцією із придатним засобом відновлення, наприклад, газом водню в присутності придатного каталізатору, як-то паладій, на активованому вугіллі, у придатному розчиннику, як-то етанол, у діапазоні температур між кімнатною температурою та при 70 °C, та тисками між атмосферним та 4 бар.

Сполуки формули (11a) можна отримувати зі сполук загальної формули (6a) способами реакції, як-то Wittig (або один із близьких варіантів, як-то Horner-Wadsworth-Emmons) із

придатним субстратом, як-то $R^1\text{-CH}_2\text{-P(O)(OMe)}_2$, у присутності придатної основи, як-то натрій гідрид, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, у діапазоні температур, краще – між -10°C та 100°C .

5 Сполуки, як-то $R^1\text{-CH}_2\text{-P(O)(OMe)}_2$ можна синтезувати зі сполук загальної формули $R^1\text{-CH}_2\text{-Hal}$, де Hal – галоген, як-то -Br або -Cl, реакцією зі сполукою, як-то триметилфосфат, у діапазоні температур, краще – між 0°C та 100°C .

10 Сполуки, як-то $R^1\text{-CH}_2\text{-Hal}$, можна синтезувати зі сполук формули $R^1\text{-CH}_3$ способами реакції, як-то кругова галогенізація, застосовуючи реагент, як-то N-бромосукцинімід, у присутності каталізатору, як-то AIBN, у придатному розчиннику, як-то карбон тетрахлорид, у діапазоні температур, краще – між 0°C та 80°C . Сполуки, як-то $R^1\text{-CH}_2\text{-Hal}$, також можна синтезувати зі сполук формули $R^1\text{-CH}_2\text{-OH}$ способами застосування умов галогенування, як-то карбон тетрабромід та трифенілфосфін у дихлорометані, або умов активації, як-то метан сульфоніл хлорид у дихлорометані, у присутності основи, як-то діізопропіламін.

15 Сполуки, як-то $R^1\text{-CH}_3$ та $R^1\text{-CH}_2\text{-OH}$ можна отримувати описаними вище способами для сполук (2b), (2c) та (2d).

20 Скорочення, застосовані в експериментальному розділі: AcOH = оцтова кислота; aq. = водн.; ДХМ = дихлорометан; DIAD = діізопропіл азодикарбоксилат; DIPEA = діізопропілетиламін; DMAP=N, N-диметиламінопіридин; ДМФ = N, N-диметилформамід; ДМСО = диметилсульфоксид; EDC=1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіїмід гідрогенхлорид; EtOAc = етилацетат; EtOH = етанол; Et₂O = діетилетер; Et₃N = триетиламін; EtNiPr₂ = діізопропілетиламін; FCC = флеш-хроматографія на колонці; h = год.; HATU=2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетрааметилюроніум гексафлуорофосфат; HOBT=1-гідрокси-бензотриазол; BEPX = високоефективна рідинна хроматографія; IMS = промислові метиловані спирти; PXMC = рідинна хроматографія мас-спектрометрія; NaOH = натрій гідроксид; MeCN = ацетонітрил; MeOH=MeOH; хвил. = хвилини; NH₃ = аміак; ЯМР = ядерний магнітний резонанс; 25 KT = кімнатна температура; Rt = час утримання; насич. = насичений; SCX-2 = сильна катіонообмінна хроматографія; ТФОК = трифлуорооцтова кислота; ТГФ = тетрагідрофуран; H₂O = вода; IMS = промисловий метилований спирт; Xantphos=4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен; X-Select = водна X-селекційна колонка BEPX; IPA = пропан-2-ол; LDA = літій діізопропіламід; 30 MDAF = мас-спрямоване самоочищення; MeOH = метанол; Ph₃P = трифенілфосфін; TBAF = тетрабутиламоній флуорид.

У наступних процедурах після кожного вихідного матеріалу звичайно застосовано посилення на інтермедіат/номер прикладу. Це запропоновано тільки для допомоги спеціалісту-хіміку. Вихідний матеріал необов'язково отримано з описаної порції.

35 Коли посилення зроблено на застосування "подібної" або "аналогічної" процедури, що слід розуміти спеціалісту в рівні техніки, така процедура може охоплювати неголовні варіанти, наприклад, наступного: температура реакції, кількість реагенту/розчиннику, час реакції, надані умови або хроматографічні умови очищення.

Номенклатуру структур визначали, застосовуючи програмне забезпечення Autonom 2000 40 Name software from MDL Inc. Коли номенклатуру структур визначали, не застосовуючи програмне забезпечення Autonom, ACD/Name software, застосовували корисні частини з ACD/Labs Release 12,00 Product Version 12,5 (Build 45133, 16 Dec 2010). Стереохімічні інтерпретації сполук базовано на співставленнях із даними, повідомленими в WO2008/043019 для ключових інтермедіатів. Усі реакції робили в безводних умовах та в атмосфері азоту або аргону, якщо не вказано інакше. Якщо не встановлено інакше, усі перетворення робили при 45 температурі навколишнього середовища (кімнатній температурі).

Спектр ЯМР отримували на спектрометрі Varian Unity Inova 400 spectrometer з 5 мм 50 потрібним резонансним зондом визначення інверсії, який працює при 400 МГц або на спектрометрі Bruker Avance DRX 400 spectrometer з 5 мм потрібним резонансним TXI-зондом визначення інверсії, який працює при 400 МГц, або на спектрометрі Bruker Avance DPX 300 spectrometer зі стандартним 5 мм подвійним зондом подвійної частоти, який працює при 300 МГц. Зсуви отримували в млн^{-1} стосовно тетраметилсилану ($\delta = 0 \text{ млн}^{-1}$). Величини J всюди надано в Гц. Спектри ЯМР визначали, застосовуючи DataChord Spectrum Analyst Version 4,0.b21 або SpinWorks version 3.

55 Якщо продукти очищали флеш-хроматографією на колонці, "флеш-діоксид силіцію" стосується гелю діоксиду силіцію для хроматографії, 0,035 – 0,070 мм (220 – 440 меш) (наприклад, гель діоксиду силіцію 60 Fluka), та застосованого тиску азоту до 10 фунт/кв.дюйм прискореного елювання колонки, або застосування системи очищення CombiFlash® Companion або застосування системи очищення Biotage SP1. Застосовували всі 60 загальноновизнані розчинники та комерційні реагенти.

Сполуки, очищені препаративною ВЕРХ, очищали, застосовуючи С18-реверсно-фазову колонку (100 × 22,5 мм, внутрішній діаметр, колонка Genesis з розміром часточки 7 мкм), або колонку Phenyl-Hexyl (250 × 21,2 мм, внутрішній діаметр, колонка Gemini з розміром часточки 5 мкм), УФ-визначення 220-254 нм, потік 5-20 мл/хвил.), елюючи градієнтами 100-0 – 0-100 % води/ацетонітрилу (що містить 0,1 % ТФОК або 0,1 % мурашиної кислоти) або води/MeOH (що містить 0,1 % ТФОК або 0,1 % мурашиної кислоти), або С18-реверсно-фазову колонку (19 × 250 мм, XBridge OBD, з розміром часточки 5 мкм), елюючи градієнтами 100-0 – 0-100 % води/ацетонітрилу (що містить 0,1 % NH₄OH); або колонку ChiralPak IC (10 × 250 мм, внутрішній діаметр, з розміром часточки 5 мкм), якщо не вказано інакше. Фракції, які містять потрібний продукт (ідентифіковано аналізом РХМС) поєднували, органічний розчинник видаляли випаровуванням, та залишений водний залишок ліофілізували, що дало кінцевий продукт. Продукти, очищені препаративною ВЕРХ виділяли як вільну основу, форміат або солі ТФОК, якщо не викладено інакше.

Застосовано системи: рідинна хроматографія – мас-спектрометрія (РХМС) та ВЕРХ:

Спосіб 1

Мас-спектрометр Waters Platform LC Quadrupole з С18-реверсно-фазовою колонкою (30 × 4,6 мм Phenomenex Luna 3 мкм розмір часточки), елювання за допомогою А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт - Час	потік мл/хвил.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Визначення - МС, ELS (спектроскопія енергетичних втрат електронів), УФ (200 мкл розщеплювати до МС поточним детектором HP1100 DAD). спосіб МС-іонізації - електророзпилювання (позитивний та негативний іон).

Спосіб 2

Квадрупольний мас-спектрометр Waters ZMD з С18-реверсно-фазовою колонкою (30 × 4,6 мм Phenomenex Luna, 3 мкм розмір часточки), елювання А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт - Час	потік мл/хвил.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Визначення - МС, ELS, УФ (200 мкл розщеплювати до МС поточним детектором Waters 996 DAD). Спосіб МС-іонізації - електророзпилювання (позитивний та негативний іон).

Спосіб 3

Квадрупольний мас-спектрометр Waters ZMD з С18-реверсно-фазовою колонкою (30 × 4,6 мм Phenomenex Luna, 3 мкм розмір часточки), елювання А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт - Час	потік мл/хвил.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Визначення - МС, ELS, УФ (200 мкл розщеплювати до МС поточним детектором HP1100 DAD). Спосіб МС-іонізації - електророзпилювання (позитивний та негативний іон).

Спосіб 4

Квадрупольний мас-спектрометр VG Platform II з С18-реверсно-фазовою колонкою (30 × 4,6 мм Phenomenex Luna, 3 мкм розмір часточки), елювання з А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт - Час	потік мл/хвил.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95

5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Визначення - МС, ELS, УФ (200 мкл/хвил. розщеплювати до витоку ESI поточним детектором HP1050 DAD). Спосіб МС-іонізації - електророзпилювання (позитивний та негативний іон).

Спосіб 5

- 5 Квадрупольний мас-спектрометр Waters micromass ZQ2000 з Acquity BEH C18 1,7 мкм 100 × 2,1 мм, Acquity BEH Shield RP18 1,7 мкм 100 × 2,1 мм або Acquity HSST3 1,8 мкм 100 × 2,1 мм, тримали при 40 °С. Елюювання з А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт - Час	потік мл/хвил.	%А	%В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Визначення - МС, УФ PDA. спосіб МС-іонізації - електророзпилювання (позитивний та негативний іон).

Спосіб 6

С18-реверсно-фазова колонка Phenomenex Gemini (250 × 21,20 мм, 5 мкм розмір часточки), елюювання з А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: CH₃CN+0,1 % мурашина кислота. Градієнт - 90 % А/10 % В до 2 % А/98 % В через 20 хвил. - швидкість потоку 18 мл/хвил. Визначення – поточний детектор УФ при довжині хвилі 254 нМ.

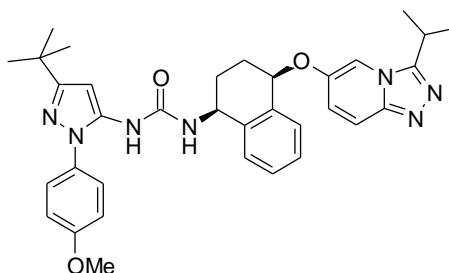
Спосіб 7

Безмежна систем очищення Agilent 1260. Колонка: XSELECT CSH Prep C18 OBD, розмір часточки 5 мкм, 30 × 150 мм, КТ. Елюювання з А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: CH₃CN+0,1 % мурашина кислота. Градієнт - 90 % А/10 % В до 2 % А/95 % В через 22 хвил. - швидкість потоку 60 мл/хвил. Визначення – поточна єдина серія Agilent 6100 – квадрупольна РХ/МС.

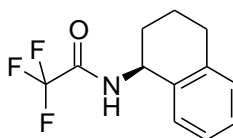
Спеціалісту слід розуміти, що вислів "часткова форміатна сіль" застосовано для позначення похідних, де тільки частину базової сполуки перетворено до форміатної солі, та, отже, яка містить менше одного еквіваленту протийону форміату. Запропоноване точне співвідношення сіль/вільна основа пов'язано з аналізом NMS.

Приклад 1

1-(5-трет-Бутил-2-(4-метокси-феніл)-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-1,2,4)триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

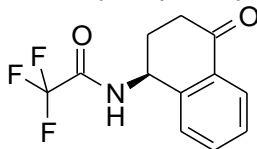


а. 2,2,2-Трифлуоро-N-(S)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл-ацетамід (інтермедіат 1a)



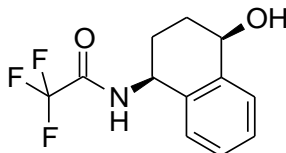
Етил трифлуороацетат (24,2 мл, 204 ммол) додавали краплями до розчину (S)-(1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)аміну (Alfa Aesar; 25,0 г, 170 ммол) та триетиламіну (35,5 мл, 255 ммол) у MeOH (250 мл) при КТ та перемішували протягом 18 год. Суміш концентрували, приблизно, до 1/3 її об'єму та потім розподіляли між ДХМ (200 мл) та водою (200 мл). Водний шар екстрагували в ДХМ (3 х), та комбіновані органічні шари промивали розсолем, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку (41,1 г, 169 ммол, 99 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,80-1,95 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 5,18-5,25 (1H, q, J 5,0 Гц), 6,38-6,48 (1H, br s), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m).

b. 2,2,2-Трифлуоро-N-((S)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-ацетамід (інтермедіат 1b)



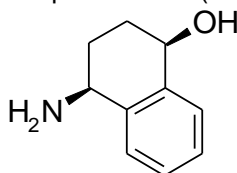
Магній сульфат моногідрат (46,6 г, 338 ммол) у воді (500 мл) додавали до охолодженого льодом розчину Інтермедіату 1a (41,1 г, 169 ммол) в ацетоні (1,0 л). Калій перманганат (80,1 г, 507 ммол) додавали поміркованими порціями (10,0 г порції) протягом періоду 45 хвил. Суміш потім перемішували протягом 18 год. Додавали натрій тіосульфат пентагідрат (126 г, 510 ммол) у воді (400 мл), та реакцію перемішували протягом 30 хвил. Суміш концентрували, приблизно, до 300 мл, потім послідовно додавали воду (1,0 л), Целіт (60 г) та EtOAc (1,0 л). Суміш ретельно перемішували, та потім фільтрували через прокладку целіту. Водний шар екстрагували в EtOAc (3 х), та комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку (36,6 г, 142 ммол, 84 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,20-2,30 (1H, dddd, J 13,3, 10,0, 8,8, 4,5 Гц), 2,43-2,52 (1H, dddd, J 13,3, 7,2, 4,6, 4,6 Гц), 2,67-2,77 (1H, ddd, J 17,4, 10,1, 4,6 Гц), 2,78-2,88 (1H, ddd, J 17,4, 7,1, 4,6 Гц), 5,39-5,47 (1H, td, 8,5, 4,5 Гц), 7,32-7,37 (1H, d, J 7,7 Гц), 7,44-7,49 (1H, t, J 7,6 Гц), 7,59-7,64 (1H, td, J 7,6, 1,4 Гц), 8,03-8,07 (1H, dd, J 7,7, 1,4 Гц).

c. 2,2,2-Трифлуоро-N-((1S, 4R)-4-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-ацетамід (інтермедіат 1c)



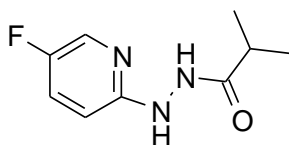
Дегазований ДМФ (промитий аргонном, 100 мл) додавали до інтермедіату 1b (8,00 г, 31,3 ммол) та [N-[(1R, 2R)-2-(аміно-κN)-1,2-дифенілетил]-4-метилбензол сульфонамідато-κN]хлоро[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилетил)бензол]-рутенію (Strem Chemicals Inc.; 594 мг, 0,93 ммол). До охолодженої льодом мурашиної кислоти повільно додавали (2,34 мл, 62,6 ммол) триетиламін (8,66 мл, 62,6 ммол) та перемішували протягом 20 хвил., потім це додавали до розчину ДМФ. Реакцію нагрівали до 60 °C протягом 18 год. Після охолодження суміш розподіляли між ДХМ (200 мл) та водою (600 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (3 х), та комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-100 % EtOAc у циклогексані, дало заголовну сполуку (7,10 г, 27,4 ммол, 88 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,88-1,92 (1H, d, J 4,8 Гц), 1,98-2,18 (4H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 5,165-5,24 (1H, m), 6,70-6,80 (1H, br s), 7,25-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m).

d. (1R, 4S)-4-Аміно-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-ол (інтермедіат 1d)



Натрій гідроксид (2,10 г, 53,0 ммол) додавали до охолодженого льодом розчину інтермедіату 1c (3,43 г, 13,2 ммол) у MeOH/воді (2:1, 50 мл) та перемішували протягом 3,5 год. Суміш завантажували в патрон SCX-2, елюючи MeOH, потім – 2M NH₃ у MeOH, що дало заголовну сполуку (2,30 г, 13,2 ммол, 99 %). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 1,66-1,90 (4H, m), 3,71-3,77 (1H, t, J 5,4 Гц), 4,46-4,54 (1H, t, J 5,4 Гц), 7,14-7,22 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m).

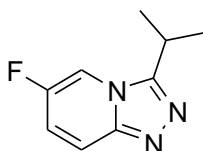
e. Ізомасляна кислота N'-(5-флуоро-піридин-2-іл)-гідразид (інтермедіат 1e)



До розчину 5-флуоро-2-гідразиніл-піридину (посилання дивись WO2010022076; 2,08 г, 16,4 ммол), ізомасляної кислоти (1,82 мл, 19,6 ммол), та HOBT гідрату (251 мг, 1,64 ммол) у ДХМ (50

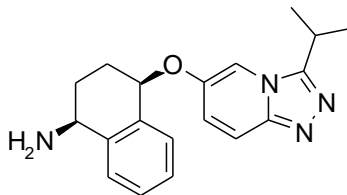
мл) додавали EDC (3,76 г, 19,6 ммол), та отриманий оранжевий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали насич. водн. NaHCO_3 (50 мл), та суміш енергійно перемішували протягом 15 хвил. Органічні промивали насич. водн. NaHCO_3 (50 мл), пропускали через гідрофобну фритту та концентрували під вакуумом, що залишало бліду коричневу тверду речовину. Тверде суспендували в Et_2O (50 мл) та фільтрували, промиваючи Et_2O (25 мл), що залишало біле тверде (1,48 г, 46 %). Етерні промивні концентрували під вакуумом та залишок суспендували в Et_2O (10 мл), фільтрували, промивали Et_2O (2×2 мл), що залишало біле тверде (330 мг, 10 %). Тверді речовини комбінували (1,81 г, 56 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,23 (6H, d), 2,50 (1H, септет), 6,65 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 7,29 (1H, ddd), 7,77 (1H, br s), 8,01 (1H, d).

f. 6-Флуоро-3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (інтермедіат 1f)



До розчину Інтермедіату 1e (1,81 г, 9,18 ммол), трифенілфосфіну (4,83 г, 18,4 ммол) та триетиламіну (5,12 мл, 36,7 ммол) у ТГФ (25 мл) при 0°C додавали в 2 порціях гексахлороетан (4,36 г, 18,4 ммол) при інтервалах 1 хвил. Отриманому блідому коричневому розчину дозволяли нагріватися до КТ, потім перемішували протягом 2 год. Отриману жовту суспензію фільтрували, промиваючи ТГФ (2×25 мл). Комбіновані органічні очищали, застосовуючи патрон SCX-2 (промивали ДХМ-МеОН (1:1, 100 мл) та МеОН (50 мл), а потім продукт елюювали 2М NH_3 у МеОН), що дало бліду жовту тверду речовину (1,60 г, 97 %, забруднену, приблизно, 2,5 % $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,53 (6H, d), 3,32 (1H, септет), 7,15 (1H, ddd), 7,75 (1H, ddd), 7,84 (1H, m).

г. (1S, 4R)-4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-цис-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іламін (інтермедіат 1g)

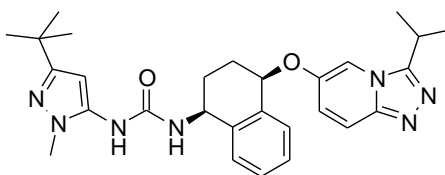


Інтермедіат 1d (634 мг, 3,88 ммол) додавали поміркованими порціями до суспензії натрій гідриду (60 % у мінеральному маслі, 466 мг, 11,65 ммол) у сухому ДМФ (5 мл), та суміш перемішували при КТ протягом 20 хвил. Потім додавали поміркованими порціями інтермедіат 1f (535 мг, 2,99 ммол), та суміш нагрівали при 60°C протягом 4 год. Реакцію охолоджували, гасили водою та екстрагували EtOAc (3 х). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолом та сушили (Na_2SO_4), випаровували та очищали SCX-2, елюючи МеОН, потім – 2М NH_3 у МеОН, що дало заголовну сполуку (274 мг, 79 %). РХМС (спосіб 1): Rt 1,76 хвил., m/z 180 $[\text{M}^+]$.

h. 1-(5-трет-Бутил-2-(4-метокси-феніл)-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 1)

Розчин інтермедіату 1g (87 мг, 0,27 ммол), DIPEA (318 мкл, 1,86 ммол) та [5-трет-бутил-2-(4-метокси-феніл)-2H-піразол-3-іл]-карбамінової кислоти 2,2,2-трихлоро-етил-естеру (посилання дивись WO2001004115; 260 мг, 0,62 ммол) у ДМФ (5 мл) нагрівали при 60°C протягом 2 год. Після охолодження, розчин пропускали через патрон SCX-2, елюючи МеОН, потім – 2М NH_3 у МеОН, що дало сиру заголовну сполуку. Подальше очищення ВЕРХ (55-98 % H_2O у MeCN (0,1 % NH_3)) дало заголовну сполуку як безбарвний порошок (35 мг, 9,5 %). РХМС (спосіб 5): Rt 4,46 хвил., m/z 594 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 1,21 (9H, s), 1,31-1,35 (6H, dd, J 5,8), 1,76-1,93 (3H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,75-4,81 (1H, m), 5,48 (1H, t, J 3,9), 6,26 (1H, s), 6,98-7,05 (3H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 7,09-7,13 (6H, m), 7,62-7,65 (1H, d, J 9,98).

Приклад 2

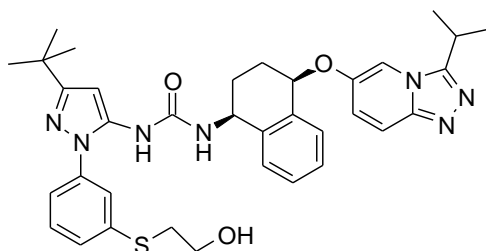


1-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

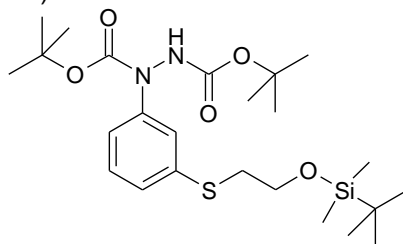
Діізопропілетиламін (54 мкл, 0,31 ммол) додавали до розчину інтермедіату 1 г (100 мг, 0,31 ммол) та (5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-карбамінової кислоти 2,2,2-трихлоро-етил-естеру (посилання дивись US2004/192653; 102 мг, 0,31 ммол) у 1,4-діоксані (3,0 мл). Реакцію нагрівали до 100 °С протягом 18 год. Після охолодження суміш розподіляли між EtOAc (50 мл) та водою (50 мл). Водний шар екстрагували в EtOAc (3 х), та комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-10 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, а потім – ВЕРХ (10-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % мурашина кислота) дало заголовну сполуку (63 мг, 0,13 ммол, 41 %). РХМС (спосіб 5: Rt 3,71 хвил., m/z 502 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,24 (9H, s), 1,41-1,44 (3H, d, J 6,9), 1,45-1,48 (3H, d, J 6,9), 1,90-2,00 (1H, m), 2,04-2,17 (2H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 3,18-3,29 (1H, sp, J 6,9), 3,72 (3H, s), 5,08-5,15 (1H, td, J 8,8, 5,2), 5,16-5,21 (1H, t, J 3,8), 5,45-5,55 (1H, br d, J 7,4), 6,02 (1H, s), 6,60-6,68 (1H, br s), 6,99-7,04 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,24-7,28 (2H, m), 7,30-7,36 (1H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, d, J 9,9).

Приклад 3

1-{5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідроксиетилсульфаніл)-феніл]-2Н-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

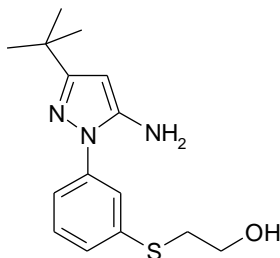


а. Ди-трет-бутил 1-{3-[(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}етил) сульфанил]феніл}гідазин-1,2-гідрогенкарбонат (інтермедіат 3а)



Суміш 3-бромотіофенол (1,00 г, 5,29 ммол), бромоетоксидиметилсиліл-етеру (1,36 мл, 6,35 ммол) та калій карбонату (1,46 г, 10,58 ммол) в ацетоні (15 мл) перемішували при КТ протягом ночі. Суміш фільтрували, випаровували, залишок сушили під вакуумом, та потім розчиняли в сухому ТГФ (15 мл). Краплями додавали nBuLi (1,6М у гексанах, 4,5 мл, 7,28 ммол) при -78 °С та перемішували протягом 10 хвил. Ди-трет-бутил азодикарбоксилат (1,54 г, 6,68 ммол) додавали в одній порції при -78 °С та перемішували протягом 20 хвил. Потім суміші дозволяли нагріватися до КТ протягом 2 год. Суміш розподіляли між насиченим розчином амоній хлориду (15 мл) та етилацетатом (3 × 15 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом (20 мл), сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-20 % етилацетат у пентані, що дало заголовну сполуку як біду жовту олію (1,68 г, 64 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 0,04 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,48 (18H, m), 3,04 (2H, t), 3,79 (2H, t), 7,14-7,24 (2H, m), 7,42 (1H, s).

б. 2-[3-(5-Аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)фенілсульфаніл]-етанол. (інтермедіат 3б)

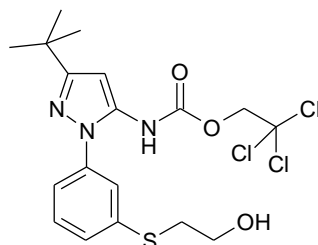


Суміш інтермедіату 3а (1,68 г, 3,37 ммол), півалоіл-ацетонітрилу (0,42 г, 3,37 ммол) та

концентрованої розчину HCl (1,7 мл) в етанолі (10 мл) нагрівали під дефлегмацією протягом 3 год. Після охолодження регулювали pH до 7 (застосовуючи водн. насичен NaHCO_3), та суміш розподіляли між водою (20 мл) та EtOAc (3 × 20 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолон (20 мл), сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, елюючи 20-80 % EtOAc у пентані, що дало заголовну сполуку як білу жовту олію (458 мг, 47 %).

5

РХМС (спосіб 1): Rt 2,35 хвил., m/z 292 $[\text{MH}^+]$.
с. {5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідрокси-етилсульфаніл)-феніл]-2H-піразол-3-іл}-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил естер. (інтермедіат 3с)



10

Трихлороетил хлороформіат (0,1 мл, 0,78 ммол) додавали до розчину інтермедіату 3b (176 мг, 0,60 ммол) та DIPEA (0,31 мл, 1,81 ммол) у ТГФ (10 мл), та суміш перемішували протягом 3 год. Суміш потім розподіляли між водою (15 мл) та EtOAc (3 × 20 мл), та комбіновані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали до порошку (циклогексан) та фільтрували, що дало заголовну сполуку як жовту тверду речовину (280 мг, 100 %).

15

РХМС (спосіб 1): Rt 3,93 хвил., m/z 466/468 $[\text{MH}^+]$
d. 1-{5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідрокси-етилсульфаніл)-феніл]-2H-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина. (приклад 3)

20

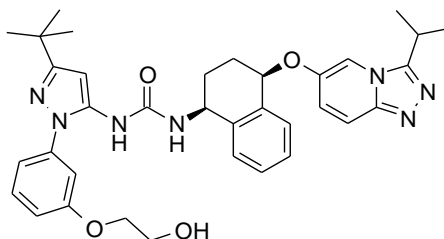
Розчин інтермедіату 1g (100 мг, 0,31 ммол) у ДМФ (2 мл) з DIPEA (165 мкл, 0,97 ммол) та інтермедіату 3с (145 мг, 0,31 ммол) нагрівали при 60 °C протягом 2 год. Після охолодження суміш завантажували до патрону SCX-2, елюючи MeOH потім – 2M NH_3 у MeOH, що дало сирий продукт. Подальше очищення FCC, елюючи 0-10 % [2M NH_3 у MeOH] у ДХМ, а потім – ВЕРХ (елювання з 30-95 % MeCN у H_2O (0,1 % HCO_2H)) дало заголовну сполуку як безбарвний порошок (45 мг). РХМС (спосіб 5): Rt 4,22 хвил., m/z 640 $[\text{MH}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,33 (9H, s), 1,42-1,47 (6H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 3,09 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,73 (2H, m), 5,08 (1H, m), 5,19 (1H, m), 5,78 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,92 (1H, br s), 7,01 (1H, dd, J 1,92, 9,77), 7,24-7,34 (6H, m), 7,40-7,43 (2H, m), 7,54-7,75 (2H, m).

25

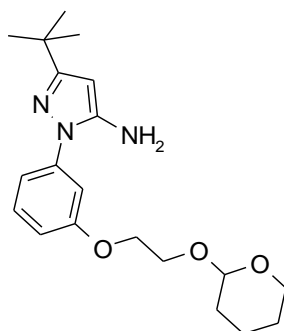
Приклад 4

30

1-{5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідрокси-етокси)-феніл]-2H-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина



а. 5-трет-Бутил-2-[3-(2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етокси)-феніл]-2H-піразол-3-іламін (інтермедіат 4а)

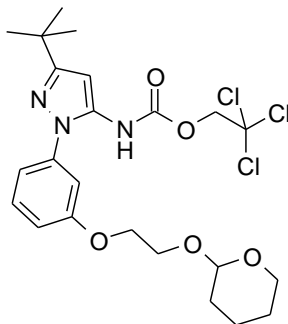


35

DIAD (847 мкл, 4,32 ммол) додавали повільно до розчину 3-(5-аміно-3-трет-бутил-1H-

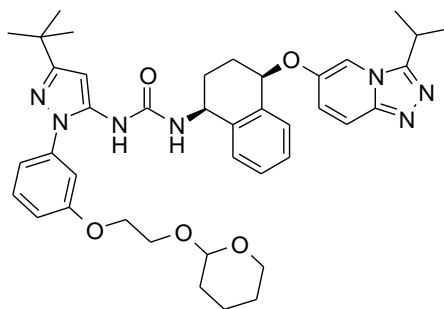
піразол-1-іл)фенолу (посилання дивись US2006/35922; 500 мг, 2,16 ммол), 2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етанолу (439 мкл, 3,25 ммол) та трифенілфосфіну (1,13 г, 4,32 ммол) у ТГФ (10,0 мл) і перемішували протягом 72 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (75 мл) і H₂O (75 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (3 х). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 5-60 % EtOAc у циклогексані, дало напівчисту заголовну сполуку (1,26 г). Це застосовували в наступній реакції без подальшого очищення. РХМС (спосіб 4): Rt 2,77, m/z 360 [M⁺].

b. (5-трет-Бутил-2-{3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етокси]-феніл}-2Н-піразол-3-іл)-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 4b)



Заголовну сполуку отримували, виходячи з 2,2,2-трихлороетилхлороформіату та інтермедіату 4a застосуванням процедури аналогічної описаній у прикладі 3 етапі с. РХМС (спосіб 4): Rt 3,85, m/z 536 [M⁺].

c. 1-(5-трет-Бутил-2-{3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-етокси]-феніл}-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (інтермедіат 4с)



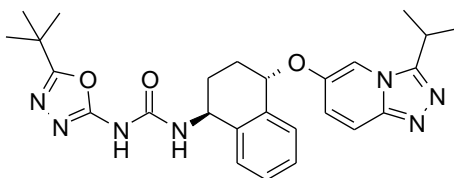
Заголовну сполуку отримували, виходячи з інтермедіату 4b та інтермедіату 1g, застосуванням процедури аналогічної описаній у прикладі 1 етапі h. РХМС (спосіб 1): Rt 3,63 хвил., m/z=708 [M⁺].

d. 1-{5-трет-Бутил-2-[3-(2-гідрокси-етокси)-феніл]-2Н-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 4)

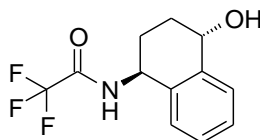
Піридиніум пара-толуол сульфат (44,0 мг, 0,17 ммол) додавали до інтермедіату 4с (124 мг, 0,17 ммол) у MeOH (3,0 мл). Через 2 год. додавали ще піридиніум пара-толуол сульфат (100 мг, 0,39 ммол), та реакцію перемішували протягом 12 год. Реакцію потім нагрівали до 55 °C протягом 2 год., потім охолоджували, та об'єм розчиннику зменшували у вакуумі, приблизно, до 1/3 його об'єму. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) та насиченим NaHCO₃ (50 мл). Водний шар екстрагували в EtOAc (3 х), потім комбіновані органічні шари промивали розсолем, сушили (MgSO₄) та випаровували у вакуумі. Продукт очищали FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у ДХМ, потім очищали ВЕРХ (колонка C18 X-select, 10-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % мурашина кислота), що дало заголовну сполуку (50,0 мг, 0,08 ммол, 47 %). РХМС (спосіб 5): Rt 4,04 хвил., m/z 624 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,30 (9H, s), 1,40-1,44 (3H, d, J 6,9 Гц), 1,44-1,47 (3H, d, J 6,9 Гц), 1,84-1,98 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 3,16-3,26 (1H, sp, J 6,9 Гц), 3,87-3,92 (2H, m), 4,03-4,07 (2H, m), 5,01-5,09 (1H, td, J 8,9, 5,3 Гц), 5,14-5,17 (1H, t, J 4,0 Гц), 5,47-5,52 (1H, br d, J 8,7 Гц), 6,29 (1H, s), 6,60 (1H, br s), 6,80-6,84 (1H, m), 6,96-7,00 (1H, dd, J 9,9, 2,1 Гц), 7,07-7,11 (2H, m), 7,23-7,30 (5H, m), 7,38-7,40 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,53-7,57 (1H, d, J 9,9 Гц).

Приклад 5

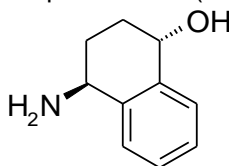
1-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина



а. 2,2,2-Трифлуоро-N-((1S, 4S)-4-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-ацетамід (інтермедіат 5a)

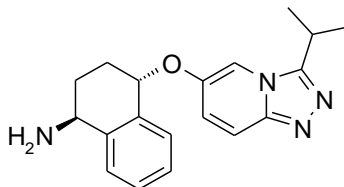


- 5 Аргон барботували через розчин інтермедіату 1b (8,00 г, 31,1 ммол) та [N-[(1S, 2S)-2-(аміно-κN)-1,2-дифенілетил]-4-метилбензолсульфонамідато-κN]хлоро[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилетил)бензол]-рутенію (Strem Chemicals Inc.; 0,06 г, 0,93 ммол) у сухому ДМФ (100 мл) протягом 10 хвил. Додавали попередньо перемішану комбінацію мурашиної кислоти (2,4 мл, 62,2 ммол) та Et₃N (8,60 мл, 62,2 ммол), та суміш перемішували при 50 °С протягом 24 год.
- 10 Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували, приблизно, до 25 мл. Додавали воду (70 мл), та отриманий осад фільтрували та промивали ДХМ (3 × 30 мл) та діетилетером (30 мл), що залишало тверде (4,75 г). Фільтрат декантували, що залишало темне тверде. Наступне очищення FCC, застосовуючи 0-30 % EtOAc у циклогексані, дало тверду речовину. Це комбінували з попередньо отриманим твердим, що дало бежеву тверду речовину.
- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,60-1,83 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 4,60 (1H, m), 5,08 (1H, m), 5,28 (1H, d), 7,07 (1H, m), 7,25 (1H, ddd), 7,28 (1H, ddd), 7,50 (1H, dd), 9,78 (1H, d).
- б. (1S, 4S)-4-Аміно-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-ол (інтермедіат 5b)



- 20 До сірого розчину інтермедіату 5a (5,55 г, 21,4 ммол) у MeOH (50 мл) додавали NaOH (1,28 г, 32,1 ммол) у воді (15 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Потім додавали NaOH (1,28 г, 32,1 ммол), та коричневий розчин перемішували протягом 5 год. Розчин застосовували безпосередньо до колонки SCX-2, промиваючи MeOH та елюючи 2M NH₃ у MeOH, та концентрували під вакуумом, що залишало сіре тверде. Тверде суспендували в ДХМ (50 мл) з обробкою ультразвуком, потім фільтрували та сушили під вакуумом, що залишало біду сіру тверду речовину (2,93 г, 84 %).
- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,41-1,64 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 3,82 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 5,08 (1H, br s), 7,13-7,22 (2H, m), 7,35-7,49 (2H, m).

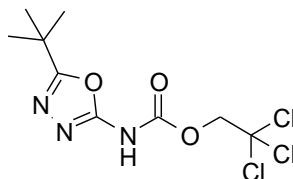
с. (1S, 4S)-4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іламін (інтермедіат 5c)



- 30 До суспензії натрій гідриду (60 % у мінеральному маслі, 1,07 г, 26,8 ммол) у сухому ДМФ (20 мл) при кімнатній температурі під азотом, додавали поміркованими порціями інтермедіат 5b (1,89 г, 11,6 ммол) протягом 2 хвил., та отриманий коричневий розчин перемішували протягом 20 хвил. Додавали інтермедіат 1f (1,60 г, 8,93 ммол), та розчин перемішували при 60 °С протягом 2 год. Темний коричневий розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Залишок очищали SCX-2, промиваючи MeOH (200 мл) та елюючи 2M NH₃ у MeOH, що залишало темну коричневу піну (3,21 г). Подальше очищення FCC, застосовуючи 2-10 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, дало коричневу піну (2,11 г, 76 %).
- 35 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,37 (3H, d), 1,39 (3H, d), 1,59 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,33 (1H, m), 3,58 (1H, септет), 3,96 (1H, dd), 5,55 (1H, dd), 7,18-7,37 (4H, m), 7,51 (1H, d), 7,68 (1H, d), 8,20
- 40

(1H, d).

d. (5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 5d)



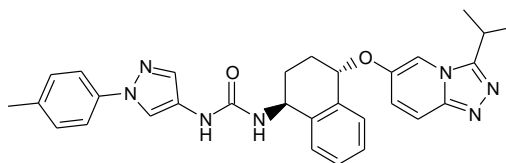
5 До суспензії 5-трет-бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іламіну (Atlantic, 141 мг, 1,00 ммол) та Et₃N (279 мкл, 2,00 ммол) у MeCN (2 мл), додавали в 4 порціях 2,2,2-трихлороетил хлороформіат (207 мкл, 1,50 ммол) протягом 1 хвил. при КТ (обережність: екзотермічність, приблизно, до 40 °С). Отриману суспензію перемішували протягом 1 год. Суспензію фільтрували, промиваючи тверде MeCN (3 мл), та концентрували до створення жовто-коричневої пасти. Очищення FCC, застосовуючи 0-2,5 % MeOH у ДХМ, дало палеву піну (232 мг, 73 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,42 (9H, s), 4,86 (2H, s).

е. 1-(5-трет-Бутил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 5)

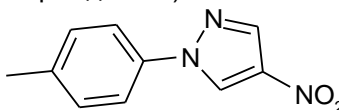
15 Розчин інтермедіату 5d (83,1 мг, 0,263 ммол), інтермедіату 5с (80,6 мг, 0,250 ммол) та DIPEA (54,4 μL, 0,313 ммол) у ДМФ (2 мл) перемішували при 125 °С протягом 45 хвил. Після охолодження, суміш концентрували у вакуумі, що дало коричневу олію. Це суспендували у воді (5 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 5 мл). Комбіновані органічні пропускали через гідрофобну фриту та концентрували під вакуумом, що залишало коричневу олію. Очищення FCC, застосовуючи 0-8 % MeOH у EtOAc, а потім – розтирання до порошку (діетилетер) дало палеву
20 тверду речовину (99,6 мг). Подальше очищення ВЕРХ (10-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % HCO₂H) дало заголовну сполуку як пухку білу тверду речовину (25,9 мг, 21 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,77 хвил., m/z 490 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,39 (9H, s), 1,52 (3H, d), 1,55 (3H, d), 2,00 (1H, m), 2,21-2,36 (2H, m), 2,43 (1H, m), 3,32 (1H, септет), 5,28-5,34 (2H, m), 7,12 (1H, dd), 7,30-7,38 (3H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,73 (1H, d), 8,35 (1H, br s), 8,49 (1H, br d).

25 Приклад 6

1-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-3-(1-п-толіл-1H-піразол-4-іл)-сечовина

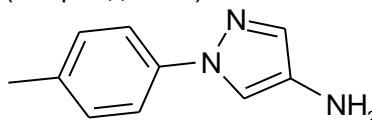


а. 4-Нітро-1-п-толіл-1H-піразол (інтермедіат 6a)



30 До 4-толілборонової кислоти (544 мг, 4,00 ммол), 4-нітропіразолу (226 мг, 2,00 ммол), купрум (II) ацетату (545 мг, 3,00 ммол) та 4Å сит (1,5 г) у ДХМ (15 мл) додавали піридин (0,32 мл, 4 ммол) при КТ та перемішували протягом 5 год. Суміш фільтрували через Целіт, промиваючи ДХМ, потім випаровували до сухого стану. Залишок очищали FCC, елюючи 0-30 % етилацетатом у циклогексані, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (126 мг, 31 %). РХМС (спосіб 3): Rt 3,93 хвил., m/z 204,1 [M⁺].

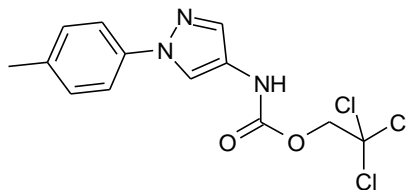
б. 4-Аміно-1-п-толіл-1H-піразол (інтермедіат 6b)



40 Інтермедіат 6a (212 мг, 1,04 ммол) розчиняли в етанолі (20 мл), потім гідрогенізували при 10 % паладії на вугіллі протягом 4 год. під атмосферою водню. Суміш потім фільтрували через Целіт, промиваючи етанолом, та випаровували до сухого стану. Залишок очищали FCC, елюючи 0-10 % MeOH у ДХМ, що дало заголовну сполуку як бліду коричневу тверду речовину (154 мг, 86 %). РХМС (спосіб 3): Rt 1,92 хвил., m/z 174,1 [M⁺].

с. (1-п-толіл-1H-піразол-4-іл)-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат

6с)

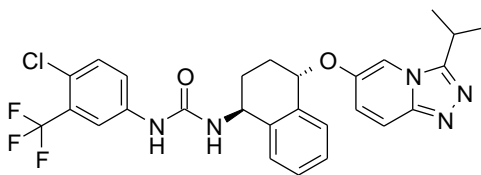


Інтермедіат 6b (150 мг, 0,87 ммол) розчиняли в ДХМ (10 мл), охолоджували, застосовуючи льодяну баню, а потім обробляли послідовно триетиламіном (0,18 мл, 1,30 ммол) та трихлороетил хлороформіатом (0,15 мл, 1,08 ммол). Суміш перемішували з охолодженням протягом 45 хвил., потім випаровували до сухого стану. Залишок очищали FCC, елюючи 0-30 % етилацетатом у циклогексані, що дало заголовну сполуку як бежеву тверду речовину (286 мг, 95 %). РХМС (спосіб 3): Rt 4,25 хвил., m/z 348/350/352 [M⁺].

d. 1-[(1S, 4S)-4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-3-(1-п-толіл-1H-піразол-4-іл)-сечовина (приклад 6)

Розчин інтермедіату 6с (65,0 мг, 0,19 ммол), інтермедіату 5с (50,0 мг, 0,155 ммол) та DIPEA (0,127 мл, 0,8 ммол) у ДМФ (1 мл) нагрівали при 110 °С протягом 75 хвил. та 50 °С протягом 64 год. Після охолодження, суміш концентрували до сухого стану, та залишок очищали FCC, елюючи 0-10 % MeOH у ДХМ, що дало забруднений продукт (63 мг). Подальше очищення ВЕРХ (спосіб 6) дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (45 мг, 56 %). РХМС (спосіб 5): Rt 4,06 хвил., m/z 522,1 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,36-1,41 (6H, m), 1,76-1,85 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,13-2,28 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,59 (1H, квінтет, J 6,8), 4,96-5,03 (1H, m), 5,62 (1H, t, J 4,6), 6,74 (1H, d, J 8,5), 7,24 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,26-7,46 (6H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 8,24 (1H, br d), 8,26 (1H, s), 8,31 (1H, s).

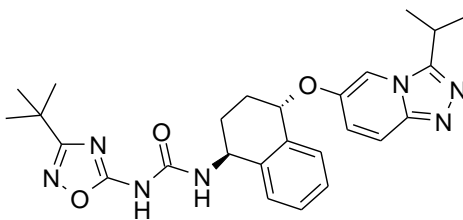
Приклад 7



1-(4-Хлоро-3-трифлуорометил-феніл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

Заголовну сполуку отримували, виходячи із 4-хлоро-3-(трифлуорометил)аніліну (Aldrich), застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 5. РХМС (спосіб 5): Rt 4,72 хвил., m/z 544 [M⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,38 (3H, d), 1,40 (3H, d), 1,83 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,21 (2H, m), 3,58 (1H, септет), 5,00 (1H, m), 5,62 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,30-7,41 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,13 (1H, m), 8,24 (1H, d), 8,83 (1H, s).

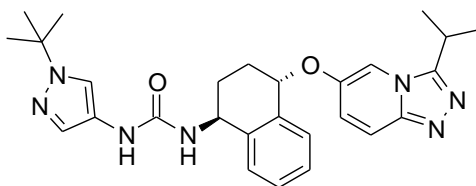
Приклад 8



1-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

Заголовну сполуку отримували, виходячи з 3-трет-бутил-1,2,4-оксадіазол-5-аміну (Енамін), застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 5. РХМС (спосіб 5): Rt 4,12 хвил., m/z 490 [M⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,25 (9H, s), 1,50 (3H, d), 1,54 (3H, d), 1,99 (1H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 2,52 (1H, m), 3,29 (1H, септет), 5,27 (1H, ddd), 5,36 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,32-7,41 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,64 (1H, d), 8,76 (1H, s).

Приклад 9

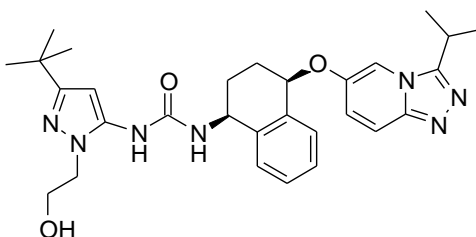


1-(1-трет-Бутил-1H-піразол-4-іл)-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

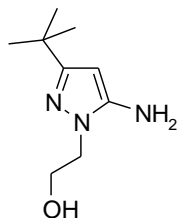
Заголовну сполуку отримували, виходячи з 1-трет-бутил-1H-піразол-4-аміну (Енамін), застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 5. РХМС (спосіб 5): Rt 3,50 хвил., m/z 488 [MH⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,46 (3H, d), 1,49 (3H, d), 1,56 (9H, s), 1,89 (1H, m), 2,10-2,27 (2H, m), 2,38 (1H, m), 3,28 (1H, септет), 5,22 (1H, ddd), 5,28 (1H, dd), 5,49 (1H, br s), 6,63 (1H, br s), 7,14 (1H, dd), 7,26-7,36 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,71 (1H, s).

Приклад 10

1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

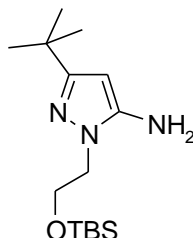


а. 2-(5-Аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)-етанол (інтермедіат 10а)



Розчин 4,4-диметил-3-оксо-пентаннітрилу (5,00 г, 40,0 ммол), концентрованої HCl (0,1 мл) та 2-гідразино-етанолу (2,98 мл, 44,0 ммол) в етанолі (40 мл) нагрівали під зворотним холодильником протягом 20 год. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі. Отримане масляне тверде промивали циклогексаном (30 мл) та розчиняли в MeOH (5 мл) та H₂O (5 мл) і ліофілізували, що дало заголовну сполуку як білий порошок (7,13 г, 97 %). РХМС (спосіб 3): Rt 0,43 хвил., m/z 184 [MH⁺].

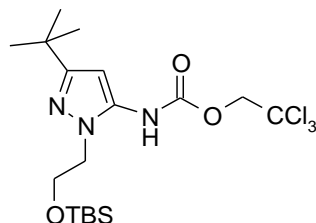
б. 5-трет-Бутил-2-[2-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-етил]-2H-піразол-3-іламін (інтермедіат 10b)



Розчин інтермедіату 10а (1,00 г, 5,46 ммол), трет-бутил-диметил-хлоросилану (823 мг, 5,46 ммол) та імідазолу (774 мг, 11,38 ммол) у ДМФ (9 мл) перемішували при КТ під атмосферою азоту протягом 18 год. додавали до реакційної суміші додаткові трет-бутил-диметил-хлоросилан (823 мг, 5,46 ммол) та імідазол (774 мг, 11,38 ммол) і перемішували протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водн. розчином NH₄Cl (10 мл) та ДХМ (10 мл). Шари відокремлювали та водний шар екстрагували ДХМ (3 × 10 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали FCC, застосовуючи 0-50 % EtOAc у циклогексані, що дало заголовну сполуку (1,15 г, 70 %). РХМС (спосіб 3): Rt 3,06, 3,23 хвил., m/z 298 [MH⁺].

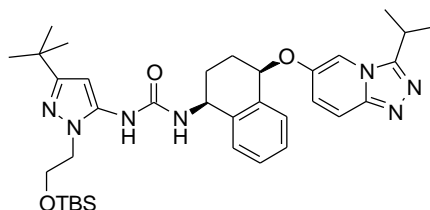
с. {5-трет-Бутил-2-[2-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-етил]-2H-піразол-3-іл}-карбамінова

кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 10с)



До розчину інтермедіату 10b (1,14 г, 3,85 ммол) та Et₃N (0,80 мл, 5,77 ммол) у ТГФ (38 мл) додавали краплями 2,2,2-трихлоро хлороформіат (583 мкл, 4,23 ммол) при 0 °С, а потім нагрівали до КТ протягом 1 год. Реакційну суміш залишали стояти протягом подальших 18 год. Суміш розбавляли насиченим водн. розчином NH₄Cl (10 мл) та ДХМ (10 мл). Шари відокремлювали та водний шар екстрагували ДХМ (3 × 10 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі та очищали три рази FCC, застосовуючи 0-30 % EtOAc у циклогексані, що дало заголовну сполуку при як жовту олію (354 мг, 19 %). R_f=0,6 (50 % EtOAc у циклогексані); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 0,02 (s, 6H), 0,81 (s, 9H), 1,23 (s, 9H), 3,88 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,15 (t, J=4,5 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H).

d. 1-{5-трет-Бутил-2-[2-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-етил]-2H-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (інтермедіат 10d)

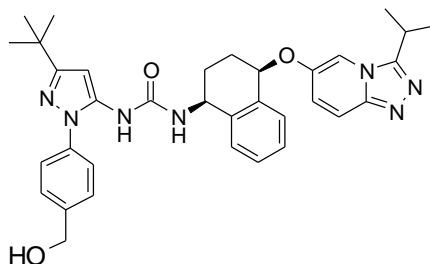


Розчин інтермедіату 10с (176 мг, 0,37 ммол), інтермедіату 1g (100 мг, 0,31 ммол) та DIPEA (0,16 мл, 0,93 ммол) у ТГФ (2 мл) нагрівали при 60 °С протягом 19 год. Реакційну суміш розбавляли H₂O (5 мл) та ДХМ (5 мл). Шари відокремлювали та водний шар екстрагували ДХМ (3 × 5 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі, а потім очищали FCC, застосовуючи 0-5 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, що дало заголовну сполуку як білий порошок (108 мг, 19 %). R_f=0,4 (5 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ); РХМС (спосіб 3): R_t 4,27 хвил., m/z 646 [M⁺].

e, 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл [1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 10)

До розчину інтермедіату 10d (100 мг, 0,15 ммол) у ТГФ (2 мл) додавали TBAF (1M у ТГФ, 0,23 мл, 0,23 ммол) при КТ та перемішували протягом 10 хвил. Реакційну суміш розбавляли H₂O (5 мл) та ДХМ (5 мл). Шари відокремлювали та водний шар екстрагували ДХМ (3 × 5 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі, а потім очищали FCC, застосовуючи 0-5 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ. Залишок промивали водою та очищали ВЕРХ (30 %-100 % MeCN у H₂O, 0,1 % мурашина кислота), що дало заголовну сполуку як білий порошок (47 мг, 57 %). R_f=0,2 (5 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ) РХМС (спосіб 5): R_t 3,59 хвил., m/z 532 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1,25 (s, 9H), 1,43 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,46 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,92-2,30 (m, 4H), 3,25 (p, J=6,9 Гц, 1H), 3,95 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,15 (dd, J=5,3, 3,5 Гц, 2H), 5,09-5,16 (m, 1H), 5,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,92 (dd, J=9,8, 1,9 Гц, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,33 (td, J=5,8, 3,0 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H).

Приклад 11



1-[5-трет-Бутил-2-(4-гідроксиметил-феніл)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S,

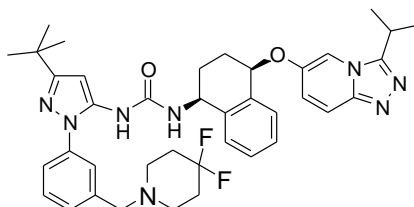
4R)-4-(3-ізопропіл-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

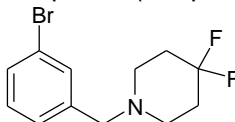
Заголовну сполуку отримували, виходячи з [4-(5-аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)феніл]метанолу (посилання дивись WO2011070368), застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 3. РХМС (спосіб 5): Rt 4,01 хвил., m/z 594,2 [MH⁺]; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,30 (9H, s), 1,37-1,40 (3H, d, J 6,9 Гц), 1,40-1,43 (3H, d, J 6,9 Гц), 1,84-1,96 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, sp, J 6,9 Гц), 4,60 (2H, s), 5,01-5,09 (1H, td, J 9,0, 5,6 Гц), 5,14-5,19 (1H, t, J 3,9 Гц), 5,70-5,78 (1H, br s), 6,32 (1H, s), 6,86 (1H, br s), 6,95 (1H, dd, J 9,8, 2,0 Гц), 7,23-7,31 (5H, m), 7,39-7,46 (4H, m).

Приклад 12

1-{5-трет-Бутил-2-[3-(4,4-дифлуоро-піперидин-1-ілметил)-феніл]-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

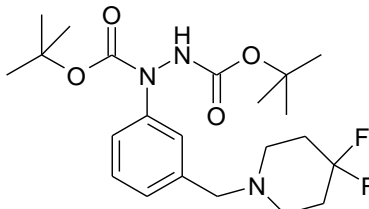


а. 1-(3-Бromo-бензил)-4,4-дифлуоро-піперидин (інтермедіат 12a)



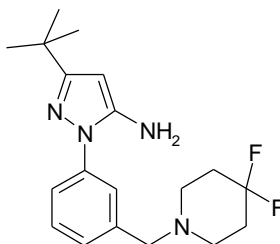
Суміш 3-бромобензил броміду (3,43 г, 13,73 ммол), 4,4-дифлуоро-піперидин гідрогенхлориду (2,20 г, 13,97 ммол) та калій карбонату (4,82 г, 34,86 ммол) в ацетонітрилі (50 мл) перемішували при КТ протягом 16 год. Суміш фільтрували та випаровували, та залишок розподіляли між водою (30 мл) та EtOAc (3 × 30 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали водою (2 × 50 мл) та сушили (Na₂SO₄). Розчинник випаровували, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію (3,96 г, 99 %). РХМС (спосіб 1): Rt 1,89 хвил., m/z 290 / 292 [MH⁺].

б. Ди-трет-бутил 1-{3-[(4,4-дифлуоропіперидин-1-іл)метил]феніл} гідразин-1,2-гідрогенкарбонат (інтермедіат 12b)



н-Бутиллітій (1,6 М у гексанах, 4,5 мл, 7,28 ммол) додавали краплями до перемішаного розчину інтермедіату 12a (1,98 г, 6,82 ммол) у сухому ТГФ (15 мл) при -78 °С під азотом. Суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвил., потім додавали в одній порції ди-трет-бутил азодикарбоксилат (1,73 г, 7,51 ммол). Суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хвил., потім дозволяли нагріватися до КТ протягом 20 хвил. Суміш потім розподіляли між насиченим розчином амоній хлориду (15 мл) та етилацетатом (3 × 20 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (20 мл) та сушили (Na₂SO₄). Розчинник випаровували та залишок очищали FCC, елюючи 0-100 % EtOAc у пентані, що дало заголовну сполуку як білу жовту олію (1,30 г, 43 %). РХМС (спосіб 1): Rt 2,54 хвил., m/z 442 [MH⁺].

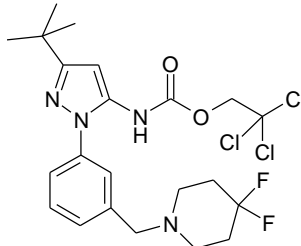
с. 5-трет-Бутил-2-[3-(4,4-дифлуоро-піперидин-1-ілметил)-феніл]-2Н-піразол-3-іламін. (інтермедіат 12c)



Суміш інтермедіату 12b (1,30 г, 2,94 ммол), півалоіл ацетонітрилу (0,37 г, 2,94 ммол) та концентрованої HCl (1,5 мл) в етанолі (10 мл) нагрівали під дефлегмацією протягом 3 год.

Охолоджену суміш доводили до. pH 7 водн. насичен. NaHCO_3 , та суміш розподіляли між водою (15 мл) і EtOAc (3 × 15 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем (20 мл) та сушили (Na_2SO_4). Розчинник випаровували та залишок очищали FCC, елюючи 0-100 % EtOAc у пентані, що дало заголовну сполуку як білу жовту тверду речовину (450 мг, 43 %). РХМС (спосіб 1): Rt 1,93 хвил., m/z 349 $[\text{M}^+]$.

d. {5-трет-Бутил-2-[3-(4,4-дифлуоро-піперидин-1-ілметил)-феніл]-2Н-піразол-3-іл}-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил естер. (інтермедіат 12d)



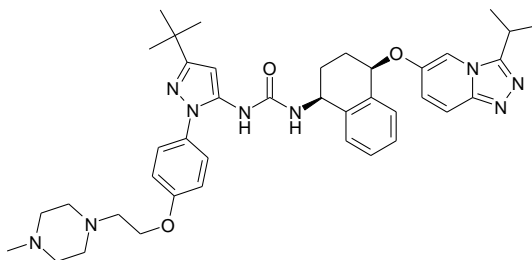
2,2,2-Трихлороетил хлороформіат (0,077 мл, 0,57 ммол) додавали до розчину інтермедіату 12c (200 мг, 0,57 ммол) та DIPEA (0,31 мл, 1,81 ммол) у ТГФ (5 мл), та суміш перемішували протягом 3 год. Суміш потім розподіляли між водою (10 мл) та EtOAc (3 × 15 мл), та комбіновані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4). Розчинник випаровували та залишок розтирали до порошку під пентаном та фільтрували, що дало заголовну сполуку як жовту тверду речовину (215 мг, 72 %). РХМС (спосіб 1): Rt 2,89 хвил., m/z 523 / 525 $[\text{M}^+]$

e. 1-{5-трет-Бутил-2-[3-(4,4-дифлуоро-піперидин-1-ілметил)-феніл]-2Н-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина. (приклад 12)

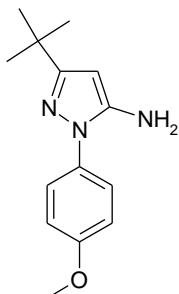
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи інтермедіат 12d та інтермедіат 1g, у процедурі, аналогічній описаній у прикладі 1 етапі h. РХМС (спосіб 5): Rt 2,52 хвил., m/z 697 $[\text{M}^+]$; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1,33 (9H, s), 1,48 (6H, dd, J 7,0, 13,0 Гц), 1,90-2,15 (8H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 2,56 (4H, br s), 3,21-3,31 (1H, m), 3,59 (2H, br s), 5,06-5,13 (1H, m), 5,18-5,21 (1H, m), 5,34 (1H, br s), 6,30 (1H, br s), 6,36 (1H, br s), 7,03-7,06 (1H, m), 7,29 (4H, br s), 7,39-7,47 (3H, m), 7,53 (1H, br s), 7,62-7,65 (1H, m).

Приклад 13

1-(5-трет-Бутил-2-{4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-феніл}-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина, сіль мурашиної кислоти



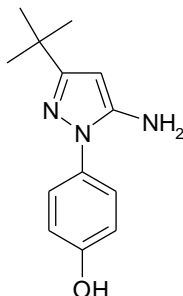
a. 5-трет-Бутил-2-(4-метокси-феніл)-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 13a)



4,4-Диметил-3-оксо-пентаннітрил (14,28 г, 114 ммол) та 4-метоксифеніл гідразин (19,89 г, 114 ммол) розчиняли у суміші абсолютного етанолу (170 мл) та крижаної оцтової кислоти (5,0 мл), потім нагрівали при дефлегмації протягом 3 год., а потім дозволяли стояти протягом ночі при КТ. Отримане червоне/коричневе тверде відфільтровували та фільтрат потім розбавляли водою (500 мл), та підлужували розчином 880-аміаку до pH=5. Цей водн. розчин екстрагували в діетилетер (3 х). Комбіновані органічні сушили (MgSO_4) та випаровували у вакуумі до

коричневої олії. Розтирання до порошку (пентан) дало заголовну сполуку як світлу пурпурову/коричневу тверду речовину (23,07 г, 94,1 ммол, 82 %). РХМС (спосіб 1): Rt 2,87 хвил., m/z 246/247 [M⁺].

b. 4-(5-Аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)-фенол (інтермедіат 13b)



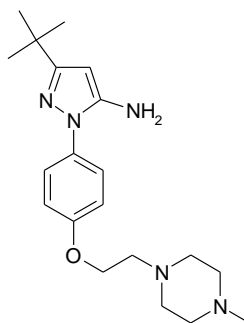
5

Інтермедіат 13a (10,0 г, 40,8 ммол) розчиняли в ДХМ (80,0 мл) та поміркованими порціями додавали алюміній трихлорид (28,0 г, 204,0 ммол). Реакцію нагрівали при дефлегмації протягом 4 год. Додавали поміркованими порціями додатковий алюміній трихлорид (28,0 г, 204,0 ммол), та реакцію нагрівали при дефлегмації протягом ночі. Після охолодження суміш обережно поміркованими порціями додавали до насиченого водн. NaHCO₃ (300 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (300 мл) та відокремлювали. Водний шар фільтрували під вакуумом та підкисляли 1N HCl до pH=7. Потім цей водний шар знов екстрагували в етилацетат, та органічні екстракти сушили (MgSO₄) та випаровували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-40 % EtOAc у ДХМ, дало заголовну сполуку (5,0 г, 21,6 ммол, 53 %). РХМС (спосіб 1): Rt 2,77 хвил., m/z 232/233 [M⁺].

10

15

c. 5-трет-Бутил-2-{4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-феніл}-2H-піразол-3-іламін (інтермедіат 13c)

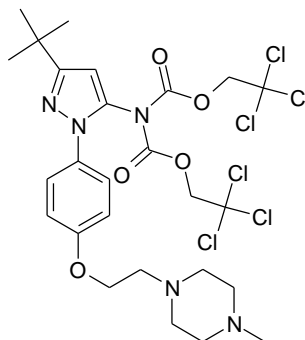


20

До розчину інтермедіату 13b (1,15 г, 5,0 ммол), 2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанолу (864 мг, 6,0 ммол) та трифенілфосфіну (2,62 г, 10,0 ммол) у ТГФ (10 мл) краплями додавали діізопропіл азодикарбоксилат (2,0 г, 10,0 ммол) та перемішували протягом 75 хвил. Суміш розбавляли діетилетером (50 мл) та екстрагували 10 % водним розчином лимонної кислоти (2 х). Комбіновані водні шари підлужували твердим калій карбонатом до pH=9. Водний шар потім екстрагували етилацетатом (3 х). Комбіновані етилацетатні шари промивали розсолем, сушили (NaSO₄) та випаровували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-12 % [9:1 MeOH/880 аміак] у ДХМ. Отриманий продукт кристалізували (діетилетер), що дало заголовну сполуку (270 мг, 0,756 ммол, 15 %). РХМС (спосіб 1): Rt 2,31, 1,72 хвил., m/z 358/359 [M⁺].

25

d. (5-трет-Бутил-2-{4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-феніл}-2H-піразол-3-іл)-N, N-біс-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 13d)



30

Трихлороетилхлороформіат (144 мг, 0,68 ммол) додавали краплями до розчину

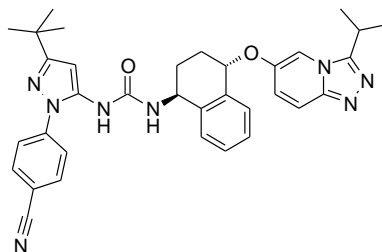
інтермедиату 13с (115 мг, 0,34 ммол) та діізопропілетиламіну (129 мг, 1,0 ммол) у ТГФ (4 мл) та перемішували протягом 2 год. Цю суміш розбавляли етилацетатом (25 мл) та промивали водою, розсоллом та сушили (MgSO_4) і випаровували у вакуумі, що дало заголовну сполуку (240 мг, 0,34 ммол, 100 %). РХМС (спосіб 1): Rt 3,02 хвил., m/z 708 $[\text{M}]^+$.

5 е. 1-(5-трет-Бутил-2-{4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етокси]-феніл}-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина, сіль мурашиної кислоти (приклад 13)

Інтермедіат 1g (95 мг, 0,295 ммол) та інтермедіат 13d (175 мг, 0,33 ммол) у суміші ДМФ (0,50 мл) та діізопропілетиламіну (110 мг, 0,85 ммол) нагрівали до 60 °C протягом 3 год. Розчин завантажували до патрону SCX-2, промиваючи MeOH та елюючи 2M NH_3 у MeOH. Отриманий залишок очищали ВЕРХ (колонка C18 X-select, 10-30 % MeCN у H_2O , 0,1 % мурашина кислота), що дало заголовну сполуку (15 мг, 6,4 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,34 хвил., m/z=706,4 $[\text{M}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,34 (9H, s), 1,48 (6H, dd, J 7,0, 16,4 Гц), 1,90-2,30 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,75 (8H, br s), 2,91 (2H, t, J 5,3 Гц), 3,28 (1H, m), 4,11 (2H, t, J 5,3 Гц), 5,10 (1H, m), 5,20 (1H, t, J 4,0 Гц), 6,16 (1H, br d), 6,39 (1H, s), 6,89 (2H, d, J 9,0 Гц), 7,04 (1H, dd, J 2,1, 10,0 Гц), 7,18 (1H, br s), 7,25-7,34 (2H, m), 7,36-7,40 (3H, m), 7,47 (1H, m), 7,60 (1H, d, J 10,1 Гц), 8,14 (1H, br s).

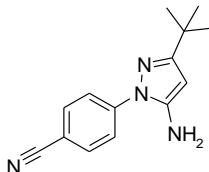
Приклад 14

1-[5-трет-Бутил-2-(4-ціано-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина



20

а. 4-(5-Аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)-бензонітрил (інтермедіат 14а)

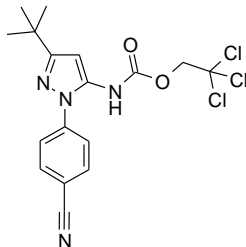


25

Кремову суспензію 4-ціанофенілгідазин гідрогенхлориду (1,70 г, 10,0 ммол) та 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу (1,31 г, 10,5 ммол) у EtOH (25 мл) перемішували при дефлегмації протягом 4 год., потім – при КТ протягом 64 год., та знов – при дефлегмації протягом 24 год. Розчин охолоджували до КТ, концентрували у вакуумі та розподіляли між водою (50 мл) та EtOAc (75 мл). Органічні промивали розсоллом (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі до залишку оранжевого твердого (2,28 г, 95 %). РХМС (спосіб 3): Rt 3,45 хвил., m/z 241 $[\text{M}]^+$.

30

б. [5-трет-Бутил-2-(4-ціано-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 14b)



35

До суспензії інтермедиату 14а (2,28 г, 9,49 ммол) у EtOAc (25 мл) та водн. розчину NaOH (1M, 23,7 мл, 23,7 ммол) краплями додавали 2,2,2-трихлороетил хлороформіат (1,57 мл, 11,4 ммол) протягом 2 хвил. Утворений осад розчинявся через 15 хвил., потім оранжевий розчин перемішували при КТ протягом 90 хвил. Додавали 2,2,2-трихлороетил хлороформіат (0,391 мл, 2,85 ммол) та оранжеву суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Шари відокремлювали та водний екстрагували EtOAc (25 мл). Комбіновані органічні промивали розсоллом (25 мл), сушили (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі, що залишало оранжево-червону олію. Рекристалізація із циклогексану дала не зовсім білу тверду речовину (3,12 г, 79 %). РХМС

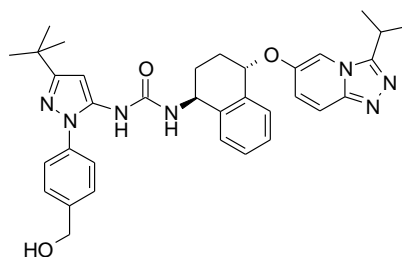
40

(спосіб 3): Rt 4,46 хвил., m/z 415, 417 [M⁺].

с. 1-[5-трет-Бутил-2-(4-ціано-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина. (приклад 14)

Розчин інтермедиату 14b (61,6 мг, 0,148 ммол), інтермедиату 5с (43,4 мг, 0,135 ммол) та DIPEA (0,029 мл, 0,169 ммол) у діоксані-ДМФ (3:1, 2,0 мл) перемішували при 60 °С протягом 18 год. Додавали воду (3 мл), потім суміш екстрагували ДХМ-МеОН (9:1, 2 × 3 мл). Комбіновані органічні пропускали через гідрофобну фриту та концентрували у вакуумі, що залишало оранжеву олію. FCC, застосовуючи 2-8 % МеОН у ДХМ, дало заголовну сполуку як білу тверду речовину після висушування виморожуванням (35,0 мг, 44 %). РХМС (спосіб 5): Rt 4,46 хвил., m/z 589 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,28 (9H, s), 1,37 (3H, d, J 7,1), 1,39 (3H, d, J 7,1), 1,75 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,09-2,22 (2H, m), 3,57 (1H, септет, J 6,9), 4,88 (1H, m), 5,58 (1H, t, J 4,5), 6,38 (1H, s), 7,06 (1H, d, J 8,2), 7,23 (1H, dd, J 9,9, 2,2), 7,27 (1H, d, J 7,3), 7,29-7,38 (2H, m), 7,42 (1H, d, J 7,5), 7,69 (1H, dd, J 9,9, 0,9), 7,75 (2H, d, J 8,9), 7,96 (2H, d, J 8,7), 8,21 (2H, s).

Приклад 15

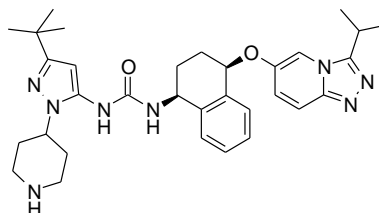


15 1-[5-трет-Бутил-2-(4-гідроксиметил-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4S)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

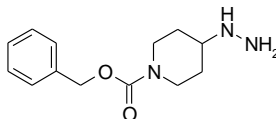
Заголовну сполуку отримували, виходячи з [4-(5-аміно-3-трет-бутил-1Н-піразол-1-іл)феніл]метанолу (посилання дивись WO2011070368), застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 5. РХМС (спосіб 5): Rt 4,01 хвил., m/z 594,2 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,27 (9H, s), 1,37 (3H, d, J 7,2), 1,38 (3H, d, J 7,2), 1,74 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,11-2,16 (2H, m), 3,56 (1H, m), 4,55 (2H, d, J 3,1), 4,89 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,57 (1H, t, J 3,9), 6,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, J 8,1), 7,22 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,35-7,44 (8H, m), 7,68 (1H, m), 8,02 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 2,0).

Приклад 16

1-(5-трет-Бутил-2-піперидин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

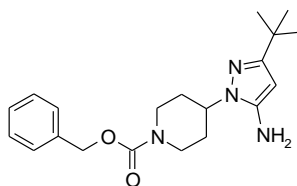


а. 4-Гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (інтермедіат 16а)



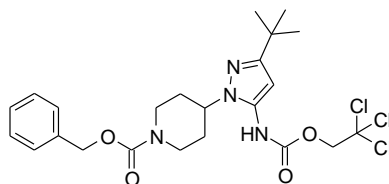
30 Розчин 1-CBZ-4-піперидону (2,92 г, 12,5 ммол) та гідразин гідрату (2,01 мл, 18,8 ммол) у МеОН (25 мл) перемішували при 50 °С протягом 30 хвил., потім охолоджували до КТ та додавали NaBH₄ (1,18 г, 31,3 ммол) (обережно: виділення газу та екзотермічна реакція, приблизно, до 45 °С). Розчин перемішували при КТ протягом 30 хвил., потім – при 50 °С
35 протягом 18 год. Охолоджений розчин концентрували у вакуумі, суспендували у воді (25 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 25 мл). Комбіновані органічні пропускали через гідрофобну фриту та концентрували у вакуумі, що залишало чисту олію. FCC, застосовуючи 0-10 % [2Н NH₃ у МеОН] у ДХМ, дало заголовну сполуку як чисту олію (1,80 г, 58 %). РХМС (спосіб 3): Rt 2,03 хвил., m/z 250 [M⁺].

40 б. 4-(5-Аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (інтермедіат 16б)



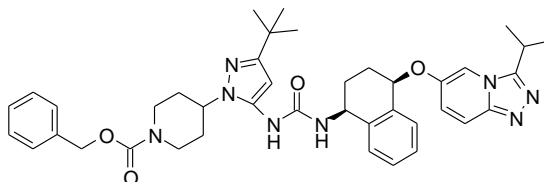
Жовтий розчин інтермедиату 16a (1,80 г, 7,22 ммол), 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу (1,08 г, 8,66 ммол) та HCl (4М у діоксан, 2,70 мл, 10,8 ммол) у EtOH (25 мл) перемішували при дефлегмації протягом 4 год. Охолоджений розчин застосовували до патрону SCX-2 (50 г), промивали MeOH (100 мл). Продукт елюювали 2М NH₃ у MeOH (100 мл); концентрування у вакуумі надавало жовту олію (772 мг). FCC, застосовуючи 0-5 % MeOH у ДХМ, дало заголовну сполуку як жовту смолу (550 мг, 21 %). РХМС (спосіб 3): Rt 2,88 хвил., m/z 357 [M⁺].

с. 4-[3-трет-Бутил-5-(2,2,2-трихлоро-етоксикарбоніламіно)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (інтермедіат 16с)



До розчину інтермедиату 16b (550 мг, 1,54 ммол) у водн. розчині NaOH (1М, 3,85 мл, 3,85 ммол) та EtOAc (5 мл) при КТ додавали 2,2,2-трихлороетил хлороформіат (0,32 мл, 2,31 ммол) протягом 2 хвил., потім суміш перемішували енергійно протягом 30 хвил. Водний шар екстрагували EtOAc (10 мл), потім комбіновані органічні промивали розсолем (10 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі, що залишало жовто-коричневу олію. FCC, застосовуючи 0-30 % EtOAc у циклогексані, дало заголовну сполуку як білу піну (337 мг, 41 %). РХМС (спосіб 3): Rt 4,81 хвил., m/z 531, 533 [M⁺].

д. 4-(3-трет-Бутил-5-{3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-уреїдо}-піразол-1-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (інтермедіат 16d)

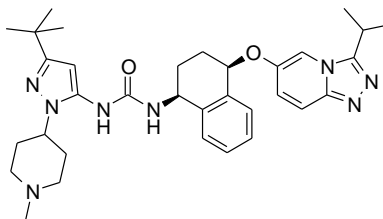


Коричневий розчин інтермедиату 16с (337 мг, 0,634 ммол), інтермедиату 1g (195 мг, 0,603 ммол) та DIPEA (0,131 мл, 0,754 ммол) у ДМФ (5 мл) перемішували при 100 °С протягом 90 хвил. Охолоджений розчин концентрували у вакуумі, суспендували у воді (5 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 5 мл). Комбіновані органічні пропускати через гідрофобну фриту та концентрували у вакуумі, що залишало коричневу смолу. FCC, застосовуючи 4,5 % MeOH у ДХМ, дало заголовну сполуку як жовто-коричневу олію (364 мг, 86 %). РХМС (спосіб 3): Rt 3,96 хвил., m/z 705 [M⁺].

е. 1-(5-трет-Бутил-2-піперидин-4-іл-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 16)

Суспензію інтермедиату 16d (165 мг, 0,234 ммол), Pd/C (10 %, 16 мг) та 2М NH₃ у MeOH (0,117 мл, 0,234 ммол) у EtOH (5 мл) під N₂ вакуумували та очищали H₂ двічі, потім перемішували при к.т. протягом 8 год. Суспензію фільтрували через Целіт, потім осад на фільтрі промивали EtOH (10 мл). Комбіновані органічні концентрували у вакуумі, приблизно, до 0,5 мл об'єму, потім наносили до патрону SCX-2 (5 г) та промивали MeOH (5 мл). Продукт елюювали 2М NH₃ у MeOH (25 мл); концентрування у вакуумі надавало бліду жовту тверду речовину, яку розтирали до порошку з діетилетером (10 мл), що залишало темно-жовте тверде (121 мг). Половину цього матеріалу очищали ВЕРХ (ХBridge C18, 25-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % NH₄OH), що дало після висушування виморожуванням заголовну сполуку як білу тверду речовину (20,0 мг, 15 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,16 хвил., m/z 571 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,16 (9H, s), 1,33 (3H, d, J 6,8), 1,35 (3H, d, J 6,8), 1,68 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,98 (2H, d, J 12,3), 3,50 (1H, септет, J 6,8), 3,92 (1H, m), 4,82 (1H, m), 5,51 (1H, t, J 4,5), 5,97 (1H, s), 6,88 (1H, d, J 8,6), 7,14 (1H, dd, J 9,9, 2,1), 7,26 (1H, m), 7,31-7,38 (3H, m), 7,65 (1H, dd, J 9,8, 0,8), 8,07 (1H, br s), 8,18 (1H, d, J 2,0).

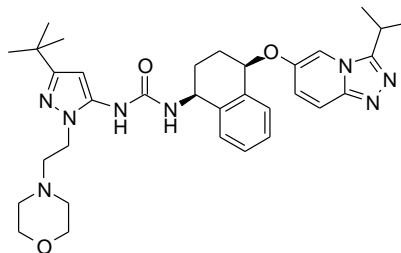
Приклад 17



1-[5-трет-Бутил-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-1,2,4)триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

Суміш прикладу 16 (половина сирого матеріалу, приблизно, 64,8 мг, 0,114 ммол) та формальдегіду (37 % у воді, 0,092 мл, 1,14 ммол) у ДХМ (2 мл) перемішували при КТ протягом 10 хвил., потім послідовно додавали АсОН (0,013 мл, 0,227 ммол) та NaBH(OAc)₃ (48,1 мг, 0,227 ммол), та розчин перемішували при КТ протягом 3 год. Розчин концентрували у вакуумі, приблизно, до 0,5 мл об'єму, застосовували до патрону SCX-2 (2 г) та промивали MeOH (15 мл). Продукт елюювали 2М NH₃ у MeOH (10 мл); концентрування у вакуумі надавало білу жовту тверду речовину (82,6 мг). ВЕРХ (XBridge C18, 30-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % NH₄OH) дало заголовну сполуку як білу тверду речовину після висушування виморожуванням (30,8 мг, 46 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,18 хвил., m/z 585 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 1,21 (9H, s), 1,38 (H, d, J 6,8), 1,40 (3H, d, J 6,8), 1,75 (2H, t, J 12,2), 1,91-2,04 (6H, m), 2,07-2,17 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,87 (2H, d, J 10,6), 3,58 (1H, септет, J 6,8), 3,88 (1H, m), 4,88 (1H, m), 5,56 (1H, t, J 4,7), 6,02 (1H, s), 6,89 (1H, d, J 8,6), 7,19 (1H, dd, J 9,8, 2,1), 7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (3H, m), 7,70 (1H, d, J 9,8), 8,06 (1H, s), 8,22 (1H, d, J 2,0).

Приклад 18

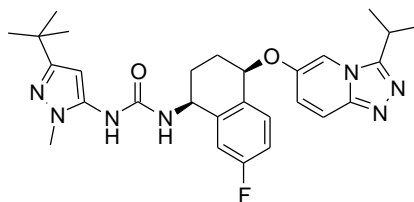


1-[5-трет-Бутил-2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-1,2,4)триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

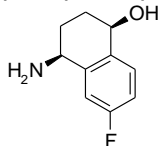
До перемішаного розчину прикладу 10 (136 мг, 0,26 ммол) та Et₃N (0,11 мл, 0,77 ммол) у ДХМ (2,5 мл) додавали мезил хлорид (31 мкл, 0,31 ммол) при 0 °C під N₂. Через 15 хвил. реакційну суміш нагрівали до КТ. Після 15 хвил. додавали H₂O (5 мл) та ДХМ (5 мл). Шари відокремлювали та водний шар екстрагували ДХМ. Комбіновані органічні сушили, фільтрували, концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в ТГФ (2,5 мл), потім послідовно додавали DIPEA (49 мкл, 0,28 ммол) та морфолін (67 мкл, 0,77 ммол). Отриману суміш нагрівали при дефлегмації протягом 21 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ, потім додавали H₂O (5 мл) та ДХМ (5 мл). Шари відокремлювали та водний екстрагували ДХМ (3 × 5 мл). Комбіновані органічні сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % [2М NH₃ у MeOH] у ДХМ, а потім – препаративна ВЕРХ (колонка Gemini C18, 20 %-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % HCO₂H, 20 хвил.), що дало після висушування виморожуванням заголовну сполуку як білий порошок (64 мг, 41 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,21 хвил., m/z 601 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,22 (9H, s), 1,47 (3H, d, J 6,9), 1,50 (3H, d, J 6,9), 2,00-2,12 (3H, m), 2,25-2,31 (1H, m), 2,53-2,56 (4H, m), 2,68-2,70 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,80 (4H, t, J 4,7), 4,16 (2H, t, J 4,7), 5,12-5,15 (1H, m), 5,20 (1H, d, J 4,2), 5,46 (1H, d, J 8,8), 5,89 (1H, s), 7,09 (1H, dd), 7,27-7,30 (2H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 7,45 (1H, d, J 2,0), 7,47 (1H, d, J 7,9), 7,67 (1H, dd, J 9,9, 0,8), 9,43 (1H, s).

Приклад 19

1-(5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-7-флуоро-4-(3-ізопропіл-1,2,4)триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

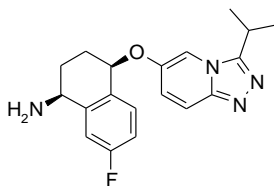


а. (1R, 4S)-4-Аміно-6-флуоро-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-ол (інтермедіат 19a)



До розчину 2,2,2-трифлуоро-N-((1S, 4R)-7-флуоро-4-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-ацетаміду (синтезованому способом аналогічним описаному в WO 2009/048474) (2,31 г, 8,34 ммол) у MeOH (22,5 мл) додавали розчин натрій гідроксиду (0,834 г, 20,8 ммол) у воді (15 мл) та суміш перемішували при КТ протягом 65 год. Суміш концентрували у вакуумі, потім застосовували до патрону SCX-2 (50 г), промиваючи метанолом, потім лужними складовими з 0,2 – 1 М аміаком у метанолі. Продукт, який містить фракції, комбінували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, що дало заголовну сполуку (1,29 г, 86 %). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): 1,60-2,15 (6H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,49 (1H, t, J 4,7), 5,15 (1H, br s), 6,98 (1H, dt, J 8,6, 2,8), 7,28 (1H, dd, J 10,7, 2,8), 7,36 (1H, dd, J 8,6, 6,2).

б. (1S, 4R)-7-Флуоро-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іамін (інтермедіат 19b)



Інтермедіат 19a (837 мг, 4,62 ммол) розчиняли в сухому ДМФ (15 мл) під Ar, потім додавали NaN (60 % у мінеральному маслі, 556 мг, 13,9 ммол), та суміш перемішували протягом 15 хвил. Додавали інтермедіат 1f (893 мг, 4,99 ммол), та реакцію нагрівали при 60 °C протягом 2 год. Реакцію охолоджували, гасили додаванням води та екстрагували ДХМ (4 × 30 мл). Комбіновані органічні шари промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, елюючи 0-20 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, що дало заголовну сполуку (429 мг, 27 %). РХМС (спосіб 3): Rt 1,96, m/z 363 [MNa⁺].

с. 1-(5-трет-Бутил-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-7-флуоро-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 19)

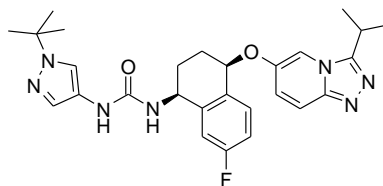
Інтермедіат 19b (85,0 мг, 0,250 ммол) та (5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-карбамінової кислоти 2,2,2-трихлоро-етил-естер (US2004/192653, 99 мг, 0,300 ммол) розчиняли в 1,4-діоксані (3 мл) та DIPEA (70 мкл, 0,400 ммол). Реакцію нагрівали при дефлегмації протягом 1,75 год., потім додавали більше (5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-карбамінової кислоти 2,2,2-трихлоро-етил-естеру (35 мг, 0,100 ммол) та DIPEA (3 краплі). Через 4 год. суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-15 % MeOH у ДХМ, що дало забруднений продукт (82 мг). Подальше очищення ВЕРХ двічі (колонка C18 X-select, 40-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % HCO₂H) дало заголовну сполуку як білий порошок після висушування виморожуванням (44 мг, 34 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,83 хвил., m/z 520,1 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 1,21 (9H, s), 1,35-1,43 (6H, m), 1,85-2,25 (4H, m), 3,51-3,62 (4H, m), 4,80-4,91 (1H, m), 5,50-5,57 (1H, m), 6,02 (1H, s), 7,09 (1H, d, J 8,8), 7,11-7,17 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J 9,6, 2,2), 7,44-7,50 (1H, m), 7,69 (1H, d, J 9,6), 8,22 (1H, br d), 8,40 (1H, s).

Приклад 20

1-[(1S, 4R)-4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-3-(2-п-толіл-2Н-піразол-3-іл)-сечовина

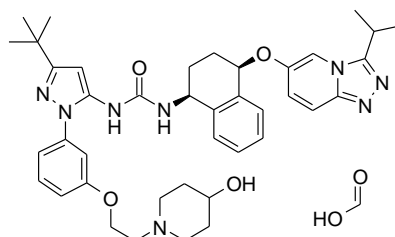
CC(C)(Cl)OC(=O)Nc1ccn(c1)-c2ccc(C)cc2

25 Приклад 21

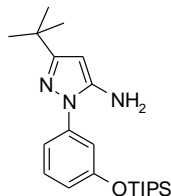


35 Приклад 22

54

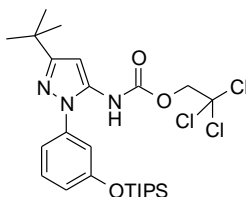


а. 5-трет-Бутил-2-(3-триізопропілсиланілокси-феніл)-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 22a)



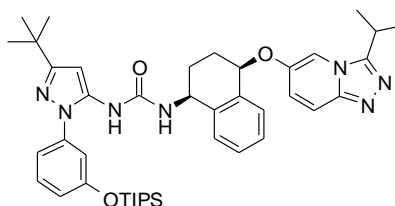
Триізопропілсилілхлорид (1,02 мл, 3,96 ммол) додавали до розчину 3-(5-аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)-фенолу (915 мг, 3,96 ммол) та імідазолу (646 мг, 9,50 ммол) у ДМФ (15 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при КТ протягом вихідних днів, потім розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар потім екстрагували EtOAc (3 ×). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-40 % EtOAc у циклогексані, що дало заголовну сполуку (1,53 г, 99 %). РХМС (спосіб 4): Rt 4,78 хвил., m/z 388 [M⁺].

б. [5-трет-Бутил-2-(3-триізопропілсиланілокси-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 22b)



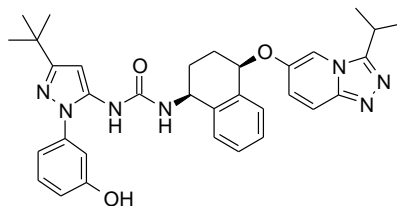
2,2,2-Трихлороетилхлороформіат (1,09 мл, 7,92 ммол) додавали до розчину інтермедіату 22a (1,53 г, 3,96 ммол) та DIPEA (2,75 мл, 15,8 ммол) у ТГФ (40 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при КТ протягом 3 год. потім розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар потім екстрагували EtOAc (3 ×). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-50 % EtOAc у циклогексані, що дало заголовну сполуку (2,22 г, 99 %). РХМС (спосіб 4): Rt 5,55 хвил., m/z 560, 562 [M⁺].

с. 1-[5-трет-Бутил-2-(3-триізопропілсиланілокси-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (інтермедіат 22c)



Інтермедіат 22b (390 мг, 0,69 ммол) додавали до розчину інтермедіату 1g (223 мг, 0,69 ммол) та DIPEA (240 мкл, 1,38 ммол) у 1,4-діоксані (6,0 мл). Реакцію нагрівали до 60 °С протягом 3 год. та нагрівали при 45 °С протягом ночі. Реакцію охолоджували та розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар потім екстрагували EtOAc (3 ×). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у ДХМ, що дало заголовну сполуку (258 мг, 50 %). РХМС (спосіб 2): Rt 4,93 хвил., m/z 736 [M⁺].

д. 1-[5-трет-Бутил-2-(3-гідрокси-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (інтермедіат 22d)



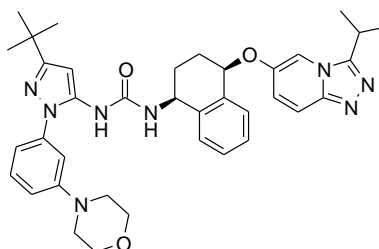
ТБАФ (1М у ТГФ, 350 мкл, 0,35 ммол) додавали до розчину інтермедіату 22с (258 мг, 0,35 ммол) у ТГФ (5,0 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували протягом 1 год. потім розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар потім екстрагували EtOAc (3 ×). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у ДХМ, що дало заголовну сполуку як не зовсім білу тверду речовину (150 мг, 75 %). РХМС (спосіб 1): Rt 4,11 хвил., m/z 580 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOD): 1,30 (9H, s), 1,42 (3H, d, J 6,9), 1,45 (3H, d, J 6,9), 1,88-2,16 (3H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 3,51 (1H, септет, J 6,9), 4,90 (1H, dd, J 8,9, 5,6), 5,45 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 6,84 (1H, ddd, J 8,3, 2,6, 0,8), 6,88-6,94 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,26-7,33 (4H, m), 7,61 (1H, d, J 10,0), 8,01 (1H, s).

е. сіль 1-(5-трет-Бутил-2-{3-[2-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)-етокси]-феніл}-2Н-піразол-3-іл)-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина форміат (приклад 22)

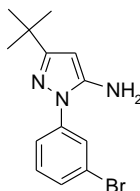
DIAD (51,0 мкл, 0,260 ммол) додавали до розчину інтермедіату 22d (75,0 мг, 0,13 ммол), 4-гідрокси-1-піперидин-етанолу (28,0 мг, 0,19 ммол) та Ph₃P (68,0 мг, 0,26 ммол) у ТГФ (1,5 мл) при 0 °С. Реакцію перемішували при КТ протягом вихідних днів, потім розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували EtOAc (3 ×). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % [2М NH₃ у MeOH] у ДХМ. Подальше очищення ВЕРХ (колонка C18 X-select, 25-98 % MeCN у H₂O, 0,1 % HCO₂H) дало після висушування виморожуванням заголовну сполуку як білий порошок (57 мг, 62 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,32 хвил., m/z 707,4 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOD): 1,31 (9H, s), 1,42 (3H, d, J 6,8), 1,45 (3H, d, J 6,8), 1,62-1,72 (2H, m), 1,86-2,04 (4H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 3,11-3,19 (4H, m), 3,51 (1H, септет, J 6,9), 3,70-3,78 (1H, m), 4,26 (2H, t, J 5,3), 4,89 (1H, dd, J 8,9, 5,8), 5,45 (1H, t, J 4,1), 6,33 (1H, s), 7,05 (1H, ddd, J 8,4, 2,7, 0,8), 7,09-7,13 (2H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,42 (1H, t, J 8,1), 7,61 (1H, dd, J 9,7, 0,6), 8,01 (1H, d, J 1,7), 8,42 (1H, br s).

Приклад 23

1-[5-трет-Бутил-2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина



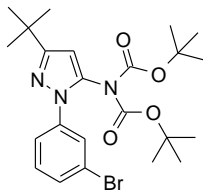
а. 2-(3-Бromo-феніл)-5-трет-бутил-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 23а)



Суміш 3-бромфенілгідразин гідрогенхлориду (5,00 г, 22,4 ммол) та 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу (4,29 г, 33,6 ммол) в абсолютному етанолі (55 мл) перемішували при дефлегмації протягом 18 год. та охолоджували, потім концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в насич. водн. NaHCO₃ (50 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Комбіновані органічні сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-5 % [2М NH₃ у MeOH] у ДХМ, що дало заголовну сполуку (3,56 г, 54 %). РХМС (спосіб 1): Rt 3,33 хвил., m/z 294, 296 [M⁺].

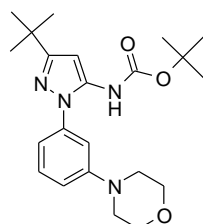
б. Ди-трет-бутил(1-(3-бромфеніл)-3-трет-бутил-1Н-піразол-5-іл)імідо дикарбонат

(інтермедіат 23b)



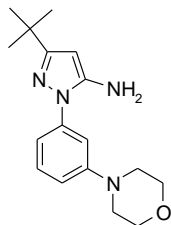
До розчину інтермедіату 23a (1,50 г, 5,10 ммол) та N, N-диметил-4-амінопіридину (31 мг, 0,26 ммол) у ДХМ (30 мл) додавали ди-трет-бутил дикарбонат (3,33 г, 15,3 ммол), та суміш перемішували при КТ протягом 20 год. Суміш розбавляли ДХМ, промивали водою, потім сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-2,5 % MeOH у ДХМ, що дало заголовну сполуку (1,97 г, 78 %). ^1H ЯМР (400 МГц, d_4 -MeOH): 1,33 (27H, s), 6,13 (1H, s), 7,25 (1H, d J 3,9), 7,28 (1H, d J 8,0), 7,35-7,40 (1H, m), 7,41-7,47 (1H, m).

с. [5-трет-Бутил-2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-2H-піразол-3-іл]-карбамінова кислота трет-бутил естер (інтермедіат 23с)



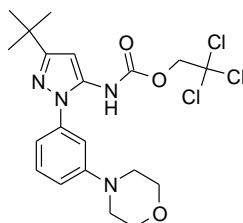
Суміш інтермедіату 23b (900 мг, 1,80 ммол), морфоліну (240 мг, 2,70 ммол), калій-трет-бутоксиду (303 мг, 2,70 ммол), 2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-триізопропіл біфенілу (87 мг, 0,18 ммол) та трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (81 мг, 0,09 ммол) у ТГФ (9 мл) опромінювали мікрохвилями при 100 °C протягом 20 хвил. Реакцію розбавляли водою та екстрагували EtOAc ($\times 2$). Комбіновані органічні промивали розсолем, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-100 % EtOAc у циклогексані, що дало заголовну сполуку (290 мг, 40 %). РХМС (спосіб 7): Rt 3,94 хвил., m/z 401 $[\text{M}^+]$.

d. 5-трет-Бутил-2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-2H-піразол-3-іламін (інтермедіат 23d)



Розчин інтермедіату 23с (290 мг, 0,725 ммол) та ТФОК (3 мл) у ДХМ (4 мл) перемішували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш застосовували до патрону SCX-2 (10 г) та промивали MeOH. Продукт елюювали 2M NH_3 у MeOH; концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку (190 мг, 86 %). РХМС (спосіб 1): Rt 2,29 хвил., m/z 301 $[\text{M}^+]$.

е. [5-трет-Бутил-2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-2H-піразол-3-іл]-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 23е)



2,2,2-Трихлороетилхлороформіат (175 мг, 0,82 ммол) додавали краплями до розчину інтермедіату 23d (190 мг, 0,63 ммол) та DIPEA (244 мг, 1,89 ммол) у ТГФ (10 мл), та суміш перемішували при КТ протягом 1,5 год. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc ($\times 2$). Комбіновані органічні шари промивали розсолем, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-50 % EtOAc у циклогексані, що

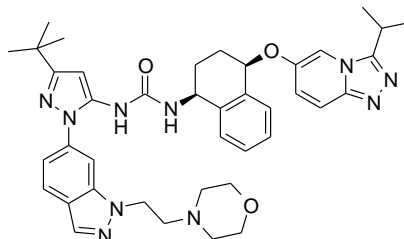
дало заголовну сполуку (140 мг, 46 %). РХМС (спосіб 4): Rt 3,94, m/z 475 [M⁺].

f. 1-[5-трет-Бутил-2-(3-морфолін-4-іл-феніл)-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 23)

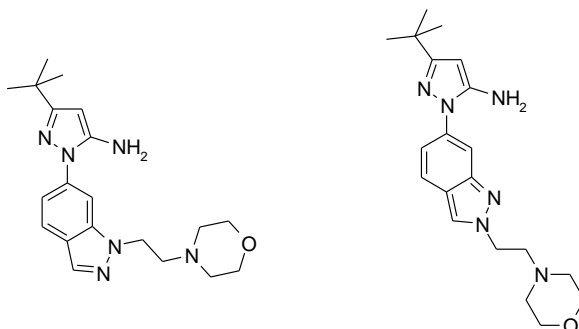
Розчин інтермедиату 1g (64 мг, 0,20 ммол), інтермедиату 23e (140 мг, 0,29 ммол) та DIPEA (103 мг, 0,80 ммол) у ДМФ (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш застосовували до патрону SCX-2 (25 г) та промивали MeOH. Продукт елюювали 2М NH₃ у MeOH; концентрування у вакуумі дало залишок. FCC, застосовуючи 0-10 % [2М NH₃ у MeOH] у ДХМ, а потім – ВЕРХ (С6-Ph колонка, 10-70 % MeCN у H₂O, 0,1 % HCO₂H) дало після висушування виморожуванням заголовну сполуку як білий порошок (46 мг, 38 %). РХМС (спосіб 5): Rt 4,39 хвил., m/z 649,2 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOH): 1,30 (9H, s), 1,44 (6H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 3,15 (4H, t, J 3,8), 3,47-3,56 (1H, m), 3,76 (4H, t, J 4,9), 4,86-4,92 (1H, m), 5,44 (1H, t, J 4,3), 6,32 (1H, s), 6,91 (1H, d, J 8,1), 7,00-7,05 (2H, m), 7,19-7,38 (6H, m), 7,60 (1H, d, J 9,5), 8,00 (1H, d, J 1,6).

Приклад 24

1-[5-трет-Бутил-2-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1Н-індазол-6-іл]-2Н-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина

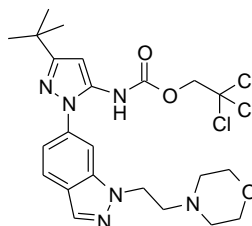


a. 5-трет-Бутил-2-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1Н-індазол-6-іл]-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 24a) та 5-трет-бутил-2-[2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2Н-індазол-6-іл]-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 24b)



Розчин 5-трет-бутил-2-(1Н-індазол-6-іл)-2Н-піразол-3-іламіну (US2008/113967, 200 мг, 0,78 ммол) формували в ДМФ (10 мл). Додавали сіль 4-(2-хлоретил)морфолін гідрогенхлориду (160 мг, 0,86 ммол) та K₂CO₃ (276 мг, 2,0 ммол) та суміш нагрівали при 50 °С протягом ночі. Суміші дозволяли охолоджуватися до КТ, потім розподіляли між EtOAc/водою та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у EtOAc, дало два продукти. Перше елюювання: 5-трет-бутил-2-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1Н-індазол-6-іл]-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 24a; 134 мг, 57 %) як жовта тверда речовина. РХМС (спосіб 1): Rt 1,81, m/z 369 [M⁺]. Друге елюювання: 5-трет-бутил-2-[2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2Н-індазол-6-іл]-2Н-піразол-3-іламін (інтермедіат 24b; 86 мг, 30 %) як жовта тверда речовина. РХМС (спосіб 1): Rt 1,68, m/z 369 [M⁺]. Періоізомерну структуру підтверджено ¹H ЯМР nOe.

b. {5-трет-Бутил-2-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1Н-індазол-6-іл]-2Н-піразол-3-іл}-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 24c)



Розчин інтермедиату 24a (134 мг, 0,36 ммол) формували в ТГФ (10 мл). Додавали DIPEA

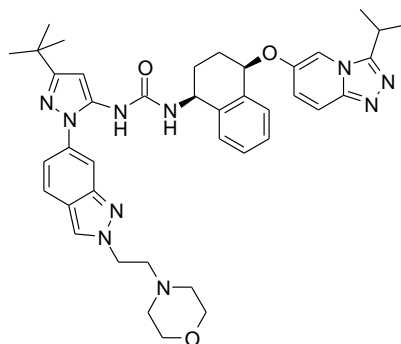
(125 мкл, 0,72 ммол), а потім краплями додавали розчин 2,2,2-трихлороетилхлороформіату (50 μ L, 0,36 ммол) у ТГФ (2 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 4 год., потім розподіляли між EtOAc/водою та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у EtOAc, дало заголовну

5 сполуку (200 мг, 99 %) як безбарвну плівку. РХМС (спосіб 4): Rt 2,59, m/z 543, 545 $[\text{M}^+]$.
с. 1-{5-трет-Бутил-2-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1H-індазол-6-іл]-2H-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 24)

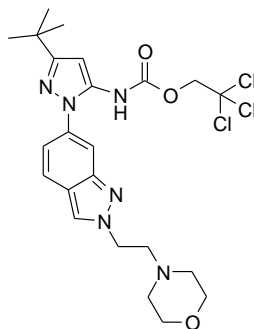
Заголовну сполуку отримували як не зовсім білу тверду речовину (65 мг, 50 %),
10 застосовуючи інтермедіат 1g (71 мг, 0,22 ммол) та інтермедіат 24с (100 мг, 0,18 ммол), способом подібним до способу в прикладі 1. РХМС (спосіб 5): Rt 3,40 хвил., m/z 717 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 1,30 (9H, s), 1,37 (3H, d, J 6,9), 1,38 (3H, d, J 6,9), 1,80-1,97 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,41 (4H, br s), 2,75 (2H, br s), 3,49 (4H, br s), 3,56 (1H, септет, J 6,9), 4,52 (2H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 5,52 (1H, t, J 4,5), 6,40 (1H, s), 7,06 (1H, d, J 8,5), 7,13 (1H, dd, J 9,7, 2,0),
15 7,22-7,29 (4H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,68 (1H, d, J 9,7), 7,83 (1H, s), 7,87 (1H, d, J 8,5), 8,13-8,19 (3H, m).

Приклад 25

1-{5-трет-Бутил-2-[2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-індазол-6-іл]-2H-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина



20 а. {5-трет-Бутил-2-[2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-індазол-6-іл]-2H-піразол-3-іл}-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 25a)



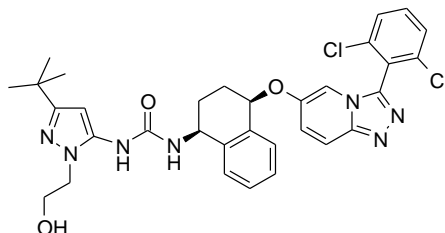
25 До розчину інтермедіату 24b (86 мг, 0,23 ммол) у ТГФ (10 мл) додавали DIPEA (80 μ L, 0,46 ммол), а потім краплями додавали розчин 2,2,2-трихлороетилхлороформіату (32 μ L, 0,23 ммол) у ТГФ (2 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 4 год., потім розподіляли між EtOAc/водою та екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення FCC, застосовуючи 0-20 % MeOH у EtOAc, дало заголовну

30 сполуку (32 мг, 26 %) як жовту тверду речовину. РХМС (спосіб 4): Rt 2,64, m/z 543, 545 $[\text{M}^+]$.
б. 1-{5-трет-Бутил-2-[2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-індазол-6-іл]-2H-піразол-3-іл}-3-[(1S, 4R)-4-(3-ізопропіл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (приклад 25)

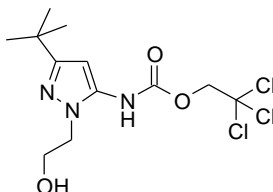
Заголовну сполуку отримували як не зовсім білу тверду речовину (16 мг, 47 %),
застосовуючи інтермедіат 1g (23 мг, 0,07 ммол) та інтермедіат 25a (32 мг, 0,06 ммол), способом,
35 подібним до способу в прикладі 1. РХМС (спосіб 5): Rt 3,43 хвил., m/z 717 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): 1,29 (9H, s), 1,37 (3H, d, J 6,1), 1,38 (3H, d, J 6,1), 1,81-1,97 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,42 (4H, t, J 4,3), 2,85 (2H, t, J 6,3), 3,50-3,60 (5H, m), 4,56 (2H, t, J 6,3), 4,80-4,86 (1H, m), 5,52 (1H, t, J 4,3), 6,36 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 8,5), 7,14-7,19 (2H, m), 7,25-7,30 (3H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,68 (1H, d, J 9,8), 7,83 (1H, d, J 9,0), 8,16 (1H, s), 8,20 (1H, m), 8,48
40 (1H, s).

Приклад 26

1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-сечовина



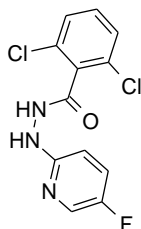
- 5 а. [5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл]-карбамінової кислоти 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 26a)



- 10 До суміші інтермедіату 10a (367 мг, 2,0 ммол) у воді (1 мл) та EtOAc (4 мл) додавали NaOH (107 мг, 2,67 ммол), а потім – 2,2,2-трихлоро хлороформіат (385 мкл, 2,80 ммол). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год., а потім розбавляли додатковим EtOAc. Органічний шар промивали водою, а потім – розсоллом, сушили та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи 0-80 % EtOAc у ДХМ що дало заголовну сполуку (466 мг, 65 %) як безбарвну олію, яка тверднула при стоянні.

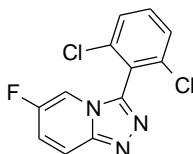
РХМС (спосіб 3): Rt 3,73 хвил., m/z 358, 360 [M⁺].

- 15 б. 2,6-Дихлоро-бензойна кислота N'-(5-флуоро-піридин-2-іл)-гідразид (інтермедіат 26b)



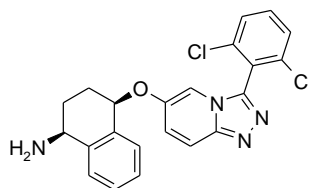
- 20 DIPEA (2,73 мл, 15,7 ммол) додавали краплями до розчину (5-флуоро-піридин-2-іл)-гідразину (посилання дивись WO2010022076; 1,0 г, 7,87 ммол) та 2,6-дихлоро-бензоїлу (1,65 г, 7,87 ммол) у ДХМ (50 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 30 хвил., а потім суспендували в ДХМ та воду. Отриману суспензію фільтрували та тверде збирали фільтруванням, промивали водою та сушили на повітрі, що дало заголовну сполуку (1,66 г, 71 %) як білу тверду речовину. РХМС (спосіб 3): Rt 3,04 хвил., m/z 300, 302 [M⁺].

с. 3-(2,6-Дихлоро-феніл)-6-флуоро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (інтермедіат 26с)



- 25 Гексахлороетан (2,60 г, 11,0 ммол) додавали поміркованими порціями протягом 5 хвил. при КТ до перемішуваної суміші інтермедіату 26b (1,65 г, 5,50 ммол), трифенілфосфіну (2,88 г, 11,0 ммол) та триетиламіну (3,06 мл, 22,0 ммол) у ТГФ (50 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 год., а потім їй дозволяли стояти при КТ протягом 72 год. Отриману суспензію фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі й очищали FCC, застосовуючи патрон SCX-2. Патрон промивали MeOH та продукт елюювали 2M NH₃ у MeOH, що дало заголовну сполуку (1,44 г, 93 %) як бежеву тверду речовину. РХМС (спосіб 3): Rt 3,08 хвил., m/z 282, 284 [M⁺].

30 d. (1S, 4R)-4-[3-(2,6-Дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іамін (інтермедіат 26d)

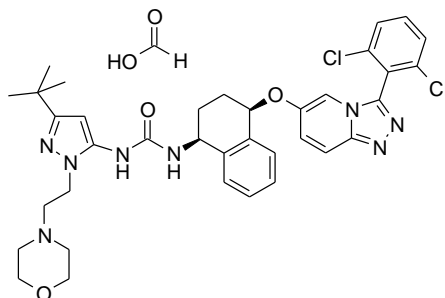


Інтермедіат 1d (404 мг, 2,48 ммол) додавали до перемішаного розчину натрій гідриду (60 % у мінеральному маслі, 298 мг, 7,44 ммол) у безводному ДМФ (15 мл) при КТ під атмосферою аргону. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 15 хвил., потім додавали 5 інтермедіат 26с (0,70 г, 2,48 ммол), та перемішування продовжували при 60 °С протягом 1 год. Після охолодження реакційну суміш гасили обережним додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl та води (1:1) і екстрагували EtOAc (x 3). Комбіновані органічні шари промивали насичен водн. розчином NaHCO_3 , а потім – розсоллом, сушили та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи 0-20 % [2M NH_3 у MeOH] у ДХМ, що дало 10 заголовну сполуку (345 мг, 33 %) як коричневий осад. PXMC (спосіб 3): Rt 2,34 хвил., m/z 425, 427. $[\text{MH}^+]$.

е. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2Н-піразол-3-іл]-3-{(1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл}-сечовина (приклад 26)

Суміш інтермедіату 26a (100 мг, 0,279 ммол), інтермедіату 26d (108 мг, 0,254 ммол) та DIPEA (73 мкл, 0,419 ммол) у діоксані (2,5 мл) перемішували при 60 °С протягом 42 год., а потім залишали стояти при КТ протягом 72 год. Летючі концентрували у вакуумі, та отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у ДХМ, а потім – MDAP (спосіб 7), що дало заголовну сполуку (23 мг, 14 %) як білу тверду речовину. PXMC (спосіб 5): Rt 4,19 хвил., m/z 634 [MH⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,21 (9H, s), 1,79-2,16 (4H, m), 3,62-3,70 (2H, m), 3,94 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,78-4,88 (1H, m), 4,99 (1H, br s), 5,55 (1H, t, J=4,2 Гц), 6,05 (1H, s), 7,07 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,23-7,30 (1H, m), 7,31-7,38 (4H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,74-7,80 (2H, m), 7,91 (1H, d, J=9,9 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,19 (1H, s).

Приклад 27

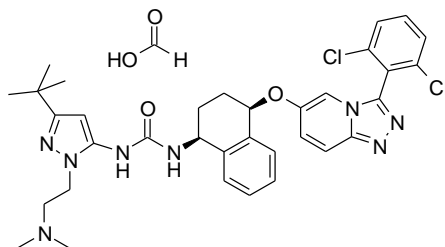


25 Сіль 1-[5-трет-Бутил-2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2Н-піразол-3-іл]-3-{{(1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл}-сечовина форміат

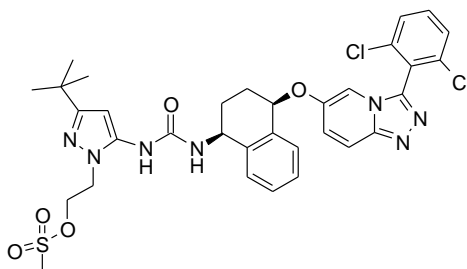
До перемішуваного розчину прикладу 26 (38 мг, 0,06 ммол) та метансульфоніл хлориду (7,0 мкл, 0,09 ммол) у ДХМ (1 мл) додавали DIPEA (31 мкл, 0,18 ммол). Реакційну суміш перемішували при КТ 1 год., потім розбавляли ДХМ, промивали водою, а потім – насичен. водн. розчином NaHCO_3 та розсоллом, сушили та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в ТГФ (2 мл) та обробляли морфоліном (26 мкл, 0,30 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 год., потім летючі концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розподіляли між ДХМ та водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали MDAP (спосіб 7), що дало заголовну сполуку (13 мг, 30 %) як не зовсім білу тверду речовину. РХМС (спосіб 5): Rt 3,56 хвил., m/z 703 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,20 (9H, s), 2,15-1,82 (4H, m), 2,41-2,35 (4H, m), 2,61 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,53 (4H, t, J=4,6 Гц), 3,98 (2H, t, J=7,1 Гц), 4,79-4,88 (1H, m), 5,55 (1H, t, J=4,2 Гц), 6,02 (1H, s), 6,95 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,24-7,30 (1H, m), 7,31-7,39 (4H, m), 7,68-7,80 (3H, m), 7,91 (1H, d, J=9,9 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,24 (2H, s).

Приклад 28

Сіль 1-[5-трет-Бутил-2-(2-диметиламіно-етил)-2Н-піразол-3-іл]-3-{{(1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл}-сечовина форміат



а. Метансульфонової кислоти 2-[3-трет-бутил-5-(3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-уреїдо)-піразол-1-іл]-етил-естер (інтермедіат 28а)



5

Суміш прикладу 26 (350 мг, 0,55 ммол), метансульфонілхлориду (55 мкл, 0,72 ммол) та DIPEA (288 мкл, 1,65 ммол) у ДХМ (4 мл) перемішували при КТ протягом 45 хвил. Додавали додаткову кількість метансульфонілхлориду (15 мкл) та перемішування продовжували протягом 30 хвил. Додавали додаткову кількість метансульфонілхлориду (15 мкл) та перемішування продовжували протягом 20 хвил. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. Органічний шар промивали розсолем, сушили через фазову центрифугу та концентрували у вакуумі що дало заголовну сполуку (0,33 г, 84 %) як білу жовту тверду речовину. РХМС (спосіб 3): Rt 3,77 хвил., m/z 712, 714. [M⁺].

10

б, 1-[5-трет-Бутил-2-(2-диметиламіно-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-сечовина (приклад 28)

15

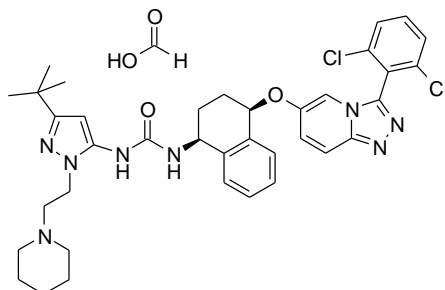
Суміш інтермедіату 28а (110 мг, 0,15 ммол) та диметиламіну (2,0М у ТГФ, 1,54 мл, 3,09 ммол) у безводному ТГФ (2 мл) перемішували при 60 °С протягом 18 год. у герметизованій посудині. Летючі концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали МДАР (спосіб 7), що дало заголовну сполуку (44 мг, 43 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,50 хвил., m/z 661 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 1,19 (9H, s), 1,83-2,14 (4H, m), 2,18 (6H, s), 2,59 (2H, t, J=6,9 Гц), 3,96 (2H, t, J=6,9 Гц), 4,79-4,87 (1H, m), 5,53 (1H, t, J=4,0 Гц), 6,01 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,22-7,28 (1H, m), 7,30-7,38 (4H, m), 7,68-7,78 (3H, m), 7,90 (1H, dd, J=9,9, 0,8 Гц), 7,96 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,15 (1H, s), 8,44 (1H, s).

20

Приклад 29

25

Сіль 1-[5-трет-бутил-2-(2-піперидин-1-іл-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-сечовина форміат

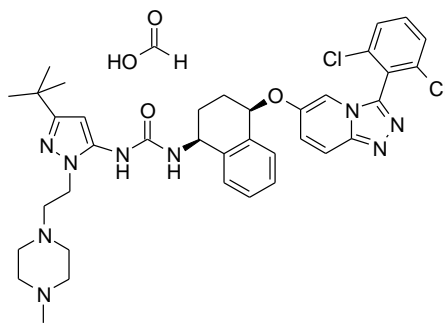


Заголовну сполуку отримували, виходячи з інтермедіату 28а та піперидину, застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 28. РХМС (спосіб 5): Rt 3,73 хвил., m/z 701 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 1,20 (9H, s), 1,30-1,39 (2H, m), 1,51-1,41 (4H, m), 1,81-2,16 (4H, m), 2,34-2,43 (4H, m), 2,60 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,97 (2H, t, J=7,1 Гц), 4,79-4,88 (1H, m), 5,55 (1H, t, J=4,2 Гц), 6,02 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,20-7,31 (1H, m), 7,31-7,39 (4H, m), 7,69-7,79 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J=9,9, 0,8 Гц), 7,97 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,16 (1,5H, s), 8,28 (1H, s).

30

35

Приклад 30

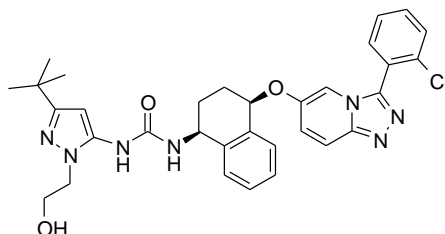


Сіль 1-{5-трет-Бутил-2-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етил]-2H-піразол-3-іл}-3-{(1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл}-сечовина форміат

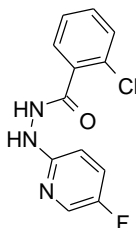
- 5 Заголовну сполуку отримували, виходячи з інтермедіату 28a та 1-метил-піперазину, застосовуючи процедури аналогічні описаним у прикладі 28. РХМС (спосіб 5): Rt 3,41 хвил., m/z 716,5 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 1,20 (9H, s), 1,82-2,12 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,25-2,45 (8H, m), 2,60 (2H, t, J=7,15 Гц), 3,96 (2H, t, J=7,1 Гц), 4,79-4,88 (1H, m), 5,55 (1H, t, J=4,2 Гц), 6,02 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,24-7,30 (1H, m), 7,31-7,40 (4H, m), 7,68-7,79 (3H, m), 7,91 (1H, d, J=9,9 Гц), 7,98 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,16 (1,5H, s), 8,22 (1H, s).

Приклад 31

1-{5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл}-3-{(1S, 4R)-4-[3-(2-хлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл}-сечовина

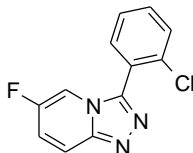


- 15 а. 2-Хлоро-бензойна кислота N'-(5-флуоро-піридин-2-іл)-гідрозид (інтермедіат 31a)



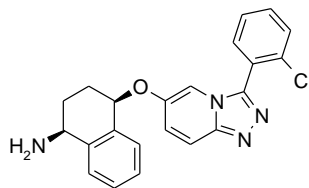
- 20 До розчину (5-флуоро-піридин-2-іл)-гідразину (посилання дивись WO2010022076; 1,0 г, 7,87 ммол) та 2-хлоро-бензоїл хлориду (1 мл, 7,87 ммол) у ДХМ (50 мл) додавали краплями DIPEA (2,74 мл, 15,75 ммол). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год., потім промивали водою. Органічний шар сушили через фазову центрифугу, а потім концентрували у вакуумі що дало заголовну сполуку (1,95 г, 93 %) як коричневу тверду речовину. РХМС (спосіб 3): Rt 2,82 хвил., m/z 266 [M⁺].

б. 3-(2-Хлоро-феніл)-6-флуоро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (інтермедіат 31b)



- 25 Гексахлороетан (3,47 г, 14,68 ммол) додавали поміркованими порціями при КТ до перемішуваної суміші інтермедіату 31a (1,95 г, 7,34 ммол), трифенілфосфіну (3,85 г, 14,68 ммол) та триетиламіну (4,12 мл, 29,36 ммол) у безводному ТГФ (60 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 3,5 год. Отриману суспензію фільтрували, промиваючи тверде Et₂O. Фільтрат концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи патрон SCX-2. Патрон промивали MeOH та продукт елюювали 2M NH₃ у MeOH, що дало заголовну сполуку (1,81 г, кількісне) як жовтувато-коричневу тверду речовину. РХМС (спосіб 3): Rt 2,96 хвил., m/z 248 [M⁺].

с. (1S, 4R)-4-[3-(2-Хлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іламін (інтермедіат 31с)

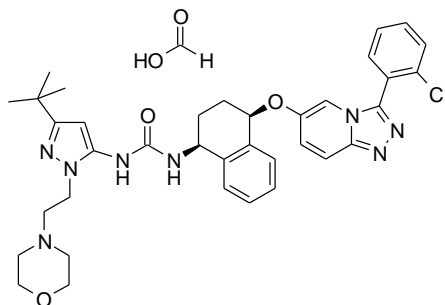


Натрій гідрид (60 % у мінеральному маслі, 840 мг, 21,9 ммол) додавали поміркованими порціями до перемішаного розчину інтермедіату 1d (1,19 г, 7,31 ммол) у безводному ДМФ (30 мл) при КТ під атмосферою аргону. Потім додавали інтермедіат 31b (1,81 г, 7,31 ммол) та перемішування продовжували при 60 °С протягом 1,5 год. Після охолодження реакційну суміш гасили обережним додаванням насиченого водн. розчину NH_4Cl та екстрагували EtOAc (x 2). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у ДХМ, що дало заголовну сполуку (1,48 г, 52 %) як коричневу піну. РХМС (спосіб 3): R_t 0,42 та 2,33 хвил., m/z 391. $[\text{M}^+]$.

d. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-((1S, 4R)-4-[3-(2-хлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-сечовина (приклад 31)

Суміш інтермедіату 26a (340 мг, 0,95 ммол), інтермедіату 31с (372 мг, 0,95 ммол) та DIPEA (248 мкл, 1,43 ммол) у діоксані (5 мл) перемішували при 70 °С протягом 18 год. Після охолодження до КТ реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водою. Органічний шар сушили через фазову центрифугу, а потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % MeOH у ДХМ, що дало заголовну сполуку (536 мг, 94 %) як коричневу тверду речовину. Потім аліквоту отриманої сполуки (100 мг) очищали MDAP (спосіб 7), що дало заголовну сполуку (45 мг). РХМС (спосіб 5): R_t 4,08 хвил., m/z 600 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,20 (9H, s), 1,81-2,19 (4H, m), 3,66 (2H, d, $J=6,1$ Гц), 3,93 (2H, t, $J=6,0$ Гц), 4,78-4,84 (1H, m), 4,98 (1H, br s), 5,51 (1H, t, $J=4,3$ Гц), 6,05 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,23-7,30 (1H, m), 7,32-7,38 (4H, m), 7,60 (1H, td, $J=7,5$, 1,3 Гц), 7,68 (1H, td, $J=7,7$, 1,9 Гц), 7,73 (2H, td, $J=7,5$, 1,3 Гц), 7,82-7,92 (2H, m), 8,17 (1H, s).

Приклад 32

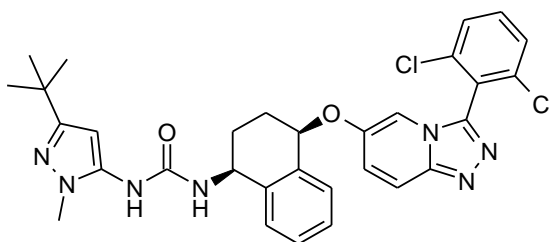


Сіль 1-[5-трет-Бутил-2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-((1S, 4R)-4-[3-(2-хлоро-феніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-сечовина форміат

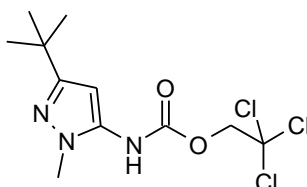
Суміш прикладу 31 (100 мг, 0,17 ммол), метансульфоніл хлориду (38 мкл, 0,33 ммол) та DIPEA (87 мкл, 0,50 ммол) у ДХМ (1 мл) перемішували при КТ 45 хвил. Додавали додаткову кількість метансульфонілхлориду (20 мкл), та перемішування при КТ продовжували протягом 20 хвил. Реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали водою (x 2) а потім – розсоллом, сушили через фазову центрифугу та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в ТГФ (1 мл) та обробляли морфоліном (73 мкл, 0,83 ммол). Додавали додаткову кількість морфоліну (73 мкл, 0,83 ммол) та ТГФ (1 мл), і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 год. Після охолодження летючі концентрували у вакуумі, та отриманий залишок очищали MDAP (спосіб 7), що дало заголовну сполуку (46 мг, 41 %) як не зовсім білу тверду речовину. РХМС (спосіб 5): R_t 3,50 хвил., m/z 669 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,20 (9H, s), 1,83-2,19 (4H, m), 2,35-2,41 (4H, m), 2,61 (2H, t, $J=7,1$ Гц), 3,54 (4H, t, $J=4,6$ Гц), 3,99 (2H, t, $J=7,1$ Гц), 4,79-4,88 (1H, m), 5,52 (1H, t, $J=4,2$ Гц), 6,03 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J=8,6$ Гц), 7,24-7,31 (1H, m), 7,32-7,39 (4H, m), 7,69 (1H, td, $J=7,7$, 1,8 Гц), 7,68 (1H, td, $J=7,7$, 1,8 Гц), 7,72-7,78 (2H, m), 7,84-7,92 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,22 (1H, s).

Приклад 33

1-(5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-іл)-3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлорофеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-сечовина



a. (5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-іл)-карбамінова кислота 2,2,2-трихлоро-етил-естер (інтермедіат 33a)



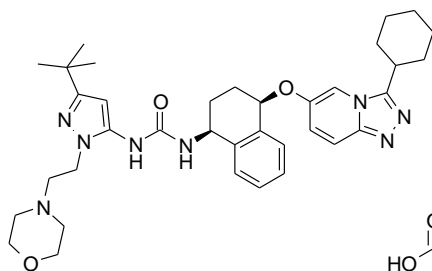
5 Розчин 5-трет-бутил-2-метил-2H-піразол-3-іламіну (0,5 г, 3,26 ммол) у EtOAc (10 мл) обробляли водним NaOH (1M, 5,87 ммол), а потім – 2,2,2-трихлороетил хлороформіатом (0,54 мл, 3,92 ммол), та реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Суміш розподіляли між EtOAc (10 мл) та водою (2 × 10 мл). Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали FCC, застосовуючи 0-100 % EtOAc у циклогексані, що дало заголовну сполуку як бліду оранжеву смолу (0,915 г, 86 %). PXMC (спосіб 3): Rt 3,88

10 хвил., m/z 328/330 [M⁺].
b. 1-(5-трет-Бутил-2-метил-2H-піразол-3-іл)-3-((1S, 4R)-4-[3-((S)-2-метил-піперидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-сечовина (приклад 33)

15 Розчин інтермедіату 33a (70 мг, 0,21 ммол), інтермедіату 26d (90 мг, 0,21 ммол) та DIPEA (55 мкл, 0,32 ммол) у діоксані (1 мл) нагрівали при 70 °C протягом 18 год. Суміш концентрували у вакуумі, та залишок очищали MDAP (спосіб 7), що дало заголовну сполуку як склоподібну тверду речовину (38 мг, 29 %). PXMC (спосіб 5): Rt 4,37 хвил., m/z 604,2 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): 1,20 (9H, s), 1,83-2,15 (4H, m), 3,56 (3H, s), 4,79-4,88 (1H, m), 5,55 (1H, t, J 4,6 Гц), 6,01 (1H, s), 6,86 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,23-7,29 (1H, m), 7,31-7,37 (4H, m), 7,69-7,79 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J 9,7, 0,9 Гц), 7,98 (1H, d, J 2,2 Гц), 8,23 (1H, s).

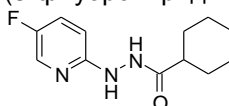
20 Приклад 34

Сіль 1-[5-трет-бутил-2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-циклогексил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина частковий форміат



25

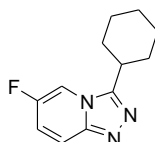
a. Циклогексанкарбонова кислота N'-(5-флуоро-піридин-2-іл)-гідразид (інтермедіат 34a)



30 До розчину 5-флуоро-2-гідразиніл-піридину (посилання дивись WO2010022076; 1,00 г, 7,87 ммол), циклогексанкарбонової кислоти (1,21 г, 9,44 ммол) та HOBT·H₂O (166 мг, 0,787 ммол) при 0 °C під N₂ додавали EDC (1,81 г, 9,44 ммол), потім суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвил., та при КТ – протягом 17 год. Додавали воду, потім органічні відокремлювали, охолоджували до 0 °C потім отриману суспензію фільтрували, що залишало заголовну сполуку як білу тверду речовину (1,16 г, 62 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,21-1,38 (3H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,66-1,73 (1H, m), 1,80-1,96 (4H, m), 2,22 (1H, tt, J 11,6, 3,5 Гц), 6,62-6,66 (2H, m), 7,29 (1H, ddd, J 9,2, 7,9, 3,1 Гц), 7,55 (1H, d, J 4,2 Гц), 8,03 (1H, d, J 2,9 Гц).

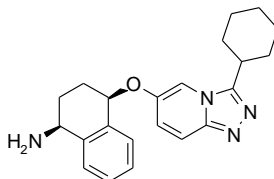
35

b. 3-Циклогексил-6-флуоро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин (інтермедіат 34b)



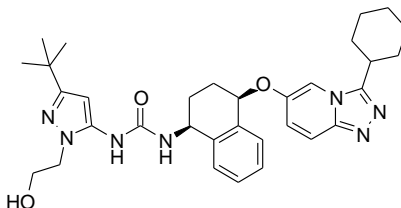
До розчину інтермедиату 34a (1,15 г, 4,83 ммол), трифенілфосфіну (2,54 г, 9,67 ммол) та триетиламіну (2,68 мл, 19,3 ммол) у сухому ТГФ (17 мл) при 0 °С під N₂ додавали гексахлороетан (2,28 г, 9,67 ммол), та суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хвил. та при КТ протягом 6 год. Додавали воду, потім органічні промивали розсолон, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі. Флеш- хроматографія (гель діоксиду силіцію, 0-100 % EtOAc у циклогексані) дала заголовну сполуку як не зовсім білу тверду речовину (330 мг, 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,36-1,55 (3H, m), 1,78-2,00 (5H, m), 2,05-2,14 (2H, m), 2,97 (1H, tt, J=11,5, 3,5 Гц), 7,16 (1H, ddd, J=10,0, 7,5, 2,3 Гц), 7,76 (1H, dd, J=10,0, 4,9, 0,9 Гц), 7,85 (1H, ddd, J=3,5, 2,2, 0,9 Гц).

с. (1S, 4R)-4-(3-Циклогексил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іламін (інтермедіат 34с)



Непрозорий коричневий розчин інтермедиату 1d (171 мг, 1,05 ммол) та натрій гідриду (60 % дисперсія в олії, 120 мг, 3,00 ммол) у сухому ДМФ (2 мл) перемішували при КТ під аргонем протягом 30 хвил. Додавали інтермедіат 34b (219 мг, 1,00 ммол), та отриманий темний розчин перемішували при 60 °С протягом 2 год. Охолоджений розчин концентрували у вакуумі, перерозчиняли в MeOH (2 мл), застосовували до патрону SCX-2 та промивали MeOH. Продукт елюювали 2M NH₃ у MeOH; концентрування у вакуумі надавало коричневу олію. Флеш-роматографія (діоксид силіцію 25 г, 2-10 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ) дала жовту олію. Висушування виморожуванням з MeCN-водою (1:2, 3 мл) дало заголовну сполуку як бліду жовту тверду речовину (203 мг, 56 %). РХМС (спосіб 3): Rt 2,29 хвил., m/z 363 [M⁺].

d. 1-[5-трет-Бутил-2-(2-гідрокси-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-циклогексил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина (інтермедіат 34d)



Коричневий розчин інтермедиату 26a (94,2 мг, 0,263 ммол), інтермедиату 34с (90,6 мг, 0,250 ммол) та DIPEA (0,054 мл, 0,31 ммол) у сухому діоксані (3 мл) перемішували при 75 °С протягом 16 год. Охолоджений розчин концентрували у вакуумі, суспендували у воді (3 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 3 мл). Комбіновані органічні пропускали через гідрофобну фриту та концентрували у вакуумі, що залишало темну коричневу олію. Флеш-хроматографія (гель діоксиду силіцію, 3-9 % MeOH у ДХМ) дала бліду жовту тверду речовину. MDAP (спосіб 7) дало не зовсім білу тверду речовину (72 мг, 50 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,98 хвил., m/z 572,4 [M⁺].

е. Сіль 1-[5-трет-бутил-2-(2-морфолін-4-іл-етил)-2H-піразол-3-іл]-3-[(1S, 4R)-4-(3-циклогексил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]-сечовина частковий форміат (приклад 34)

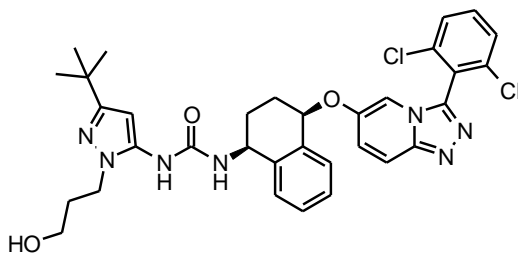
Розчин інтермедиату 34d (71 мг, 0,12 ммол), мезилхлориду (29 мг, 0,25 ммол) та DIPEA (0,065 мл, 0,37 ммол) у ДХМ (2 мл) перемішували при 0 °С протягом 30 хвил. Додавали воду (2 мл) та насич. водн. розчин NaHCO₃ (2 мл). Водне екстрагували ДХМ (2 мл), потім комбіновані органічні пропускали через гідрофобну фриту та концентрували під вакуумом, що залишало бліду жовту смолу.

Смолу розчиняли в ДМФ (1 мл) та додавали морфолін (0,054 мл, 0,62 ммол), а потім перемішували при 75 °С протягом 16 год. Охолоджений розчин концентрували у вакуумі, перерозчиняли в MeOH (1 мл), застосовували до патрону SCX-2 (5 г) та промивали MeOH. Продукт елюювали 2M NH₃ у MeOH; концентрування у вакуумі надавало жовту смолу.

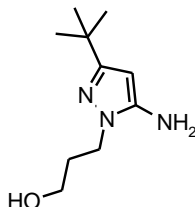
Препаративна ВЕРХ (Gemini C18, 10-60 % MeCN у воді, 0,1 % HCO₂H, 20 хвил.) та висушування виморожуванням бажаних фракцій дали білу тверду речовину (14,9 мг, 19 %). РХМС (спосіб 5): Rt 3,46 хвил., m/z 641,4 [M⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO: 1,20 (9H, s), 1,27-1,38 (1H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,58-1,77 (3H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 1,92-2,21 (6H, m), 2,39 (4H, t, J=4,4 Гц), 2,62 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,29 (1H, tt, J=11,3, 3,7 Гц), 3,54 (4H, t, J=4,5 Гц), 4,00 (2H, t, J=7,1 Гц), 4,88 (1H, td, J=8,4, 5,7 Гц), 5,59 (1H, t, J=4,3 Гц), 6,03 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,6 Гц), 7,18 (1H, dd, J=9,8, 2,1 Гц), 7,31 (1H, td, J=7,1, 2,0 Гц), 7,35-7,43 (3H, m), 7,69 (1H, dd, J=9,8, 0,8 Гц), 8,23 (1H, d, J=2,0 Гц), 8,31 (1H, s), 8,33 (0,3 H, s).

Приклад 35

1-(5-трет-Бутил-2-(3-гідрокси-пропіл)-2Н-піразол-3-іл)-3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлорофеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-сечовина

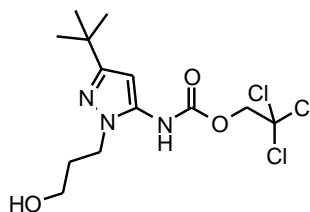


а. 3-(5-Аміно-3-трет-бутил-піразол-1-іл)-пропан-1-ол (інтермедіат 35a)



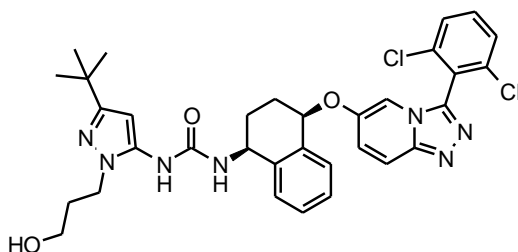
Розчин 4,4-диметил-3-оксо-пентаннітрилу (0,7 г, 5,58 ммол) в етанолі (градус IMS, 5 мл) обробляли 3-гідразино-пропан-1-ол дигідрохлоридом (1 г, 6,13 ммол), а потім – конц. HCl (0,05 мл), та реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом 18 год. Суміш концентрували у вакуумі, та залишок очищали FCC, застосовуючи 0-10 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, що дало заголовну сполуку як білу клейку тверду речовину (0,94 г, 85 %). РХМС (спосіб 3): Rt 0,42 хвил., m/z 198 [M⁺].

б. [5-трет-Бутил-2-(3-гідрокси-пропіл)-2Н-піразол-3-іл]-карбамінова кислота 2,2,2-трихлороетил-естер (інтермедіат 35b)



Розчин інтермедіату 35a (0,94 г, 4,76 ммол) у EtOAc (15 мл) обробляли водним NaOH (1M, 8,58 ммол), а потім – 2,2,2-трихлороетил хлороформіатом (0,79 мл, 5,72 ммол) та перемішували при КТ протягом 1,5 год. Два шари відокремлювали, та органічний шар промивали водою (2 × 10 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (1,12 г, 63 %). РХМС (спосіб 3): Rt 3,72 хвил., m/z 372/374 [M⁺].

с. 1-(5-трет-Бутил-2-(3-гідрокси-пропіл)-2Н-піразол-3-іл)-3-((1S, 4R)-4-[3-(2,6-дихлорофеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-6-ілокси]-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-сечовина (приклад 35)



Суміш інтермедіату 35b (200 мг, 0,54 ммол), інтермедіату 26d (228 мг, 0,54 ммол) та DIPEA (140 мкл, 0,80 ммол) у діоксані (2 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 год. Реакційну суміш

охолоджували до КТ, розбавляли ДХМ (10 мл) та промивали водою (2 × 10 мл). Водний шар екстрагували ДХМ, та комбіновані органічні пропускали через фазову центрифугу та концентрували у вакуумі, та отриманий залишок очищали FCC, застосовуючи 0-5 % [2M NH₃ у MeOH] у ДХМ, що дало заголовну сполуку (270 мг, 76 %). Зразок цього 50 мг очищали MDAР (спосіб 7), що дало заголовну сполуку як склоподібну тверду речовину (17 мг). РХМС (спосіб 5): Rt 4,24 хвил., m/z 648,4 [MH⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): 1,20 (9H, s), 1,79-1,87 (2H, m), 1,88-2,14 (4H, m), 3,41 (2H, t, J=5,9 Гц), 3,91 (2H, t, J=7,2 Гц), 4,58 (1H, br s), 4,79-4,87 (1H, m), 5,55 (1H, t, J=4,2 Гц), 6,03 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,23-7,29 (1H, m), 7,32-7,38 (4H, m), 7,69-7,79 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J=9,6 Гц, 0,9 Гц), 7,98 (1H, d, J=1,7 Гц), 8,17 (1H, s).

Біологічні аналізи

Аналіз інгібування ферменту Р38альфа

Інгібіторну активність сполук визначали, застосовуючи Альфаскринінг® (Perkin Elmer), базовану на аналізі активності кінази. Реакції кінази складаються з 25 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 100 мкМ Na₃VO₄, 2 мМ DTT, 0,05 мг/мл Tween 20, 100 пкМ р38альфа (Invitrogen, PV3304), 1 % ДМСО та 0,3 мкг/мл гібридного білку АТФ-2 (New England Biolabs, 9224). Сполуки інкубували в цих умовах протягом 2 годин при 25 °С до ініціювання активності кінази додаванням 250 мкМ АТФ. Об'єми реакції дорівнювали 20 мкл. Через 1 годину при 25 °С реакцію зупиняли додаванням 10 мкл 25 мМ HEPES, pH 7,5, яке містить 62,5 мМ EDTA, 0,05 % Triton X-100, 10 % BSA та 0,83 нг/мкл антитіла анти-фосфо-АТФ2 (Abcam, ab28812). Визначення робили вимірюванням люмінесценції, супроводжуваним додаванням донорних гранул Альфаскринінгу (Perkin Elmer 6765300) та акцепторних гранул білку А Альфаскринінгу (Perkin Elmer 6760137), обидва – при кінцевій концентрації 20 мкг/мл. Величини ІK₅₀ визначали із кривих концентрація-відгук.

Результати показано в наступній таблиці:

Приклад	Інгібування р38α
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++
7	++++
8	++++
9	++++
11	++++
12	++++
14	+++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++++
19	++++
20	++
21	++++
22	++++
23	++++
24	++++
25	++++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33	++++
34	++++

У вказаній вище таблиці ефективності зв'язування p38 α (величини IK_{50}) показано наступним чином: 7000-500 нМ '+'; 500-100 нМ '++'; 100-10 нМ '+++'; <10 нМ '++++'.

Аналіз секреції LPS-стимульованих PBMC TNF α

Периферійні мононуклеарні клітини крові (PBMCs) виділяли із крові здорового людського волонтеру, застосовуючи техніку центрифугування стандартного градієнту щільності. Цитратну кров розміщували до Histopaque™ та центрифугували. PBMCs видаляли з поверхні градієнту щільності та промивали в буферованому фосфатом фізіологічному розчині (PBS). PBMCs суспендували в середовищі RPMI 1640 (без сироватки), розподіляли в 96-лунковому планшеті та інкубували при 37 °C протягом 3 год. у зволоженому інкубаторі. Після інкубації середовище заміщували (середовищем, яке містить 1 % ембріональної коров'ячої сироватки) та планшет інкубували при 37 °C, протягом 1 год. у присутності сполуки тесту або придатного наповнювача. LPS (10 нг/мл), або придатного наповнювача контролю, потім додавали до клітин та планшет повертали до інкубатору на 18 год. Вільні від клітин надосади видаляли та аналізували рівні TNF α , застосовуючи комплект ELISA із системи R&D.

Створювали криву відгуку дози до кожної сполуки тесту та дію сполуки в кожному експерименті відображали як процент інгібування щодо секреції TNF α контролю. Накреслювали криві відгуку дози та визначали дієвість сполуки (IK_{50}). Сполуки тестували, принаймні, у трьох окремих експериментах.

Результати показано в наступній таблиці:

20

Номери прикладу	Інгібування p38 α
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34	++++
5, 10, 12, 18, 19, 22	+++
13, 17	++

У вказаній вище таблиці ефективності зв'язування p38 α (величини IK_{50}) показано наступним чином: >1000 нМ '+'; 1000-100 нМ '++'; 100-10 нМ '+++'; <10 нМ '++++'. Усі тестовані сполуки виявляли величини IK_{50} <1000 нМ.

25 Доклінічна мишина модель COPD – куріння тютюну, що індукує запалення легенів.

Попередні дослідження показали, що число запалених клітин, виликуваних бронхоальвеолярним промиванням (BAL), значно підвищено при завершенні 24 годинного піддавання курінню тютюну протягом послідовних чотирьох діб (TS). Цей момент часу можна застосовувати в описаній моделі.

30 Протоколи піддавання мишей TS, які отримували рідину для бронхоальвеолярного промивання (BALF) та виготовлення мікроскопічних препаратів цитоспіну для визначень лейкоцитарної формули клітини описано нижче.

Добове піддавання мишей TS протягом 4 послідовних діб

35 У цьому протоколі мишей піддавали дії в групах по 5 в окремих камерах із чистого полікарбонату (27 см x 16 см x 12 см). TS від сигарет дозволяли входити до камер при швидкості потоку 100 мл/хвил. Для мінімізації будь-яких потенційних проблем, спричинених високим рівнем TS при повторному піддаванні, піддавання мишей TS збільшено поступово протягом періоду піддавання максимум до 6 сигарет. Перелік застосованого піддавання протягом чотирьох діб є наступним:

40 Доба 1: 5 сигарет (приблизно, 25 хвил. піддавання)

Доба 2: 7 сигарет (приблизно, 35 хвил. піддавання)

Доба 3: 9 сигарет (приблизно, 45 хвил. піддавання)

Доба 4: 9 сигарет (приблизно, 45 хвил. піддавання)

45 Крім того, групу мишей, як контролю, піддавали впливу повітря на добовій основі протягом еквівалентних довжин часу (без TS-піддавання).

Аналіз бронхоальвеолярного промивання (BAL)

Бронхоальвеолярні промивання зроблено наступним чином: трахею катетеризували, застосовуючи канюлю з нержавіючої сталі із пригонкою Люэра довжиною 10 мм. Як рідину для промивання застосовано фізіологічний розчин, буферований фосфатом (PBS). Об'єм 0,4 мл обережно пускали по краплі та припиняли 3 рази, застосовуючи 1 мл шприц, потім розміщували в трубку Eppendorf та тримали на льоду до наступних визначень.

Підрахунки клітин:

Рідину промивання відокремлювали від клітин центрифугуванням, та надосад декантували

та заморожували для наступних аналізів. Клітинний осад знову суспендували у відомому об'ємі PBS та загальні кількості клітин визначали, рахуючи фарбовану аліквоту (фарбник Turks) під мікроскопом, застосовуючи рахункову камеру.

Визначення лейкоцитарної формули робили наступним чином:

- 5 Осад після центрифугування розбавляли, приблизно, до 10^5 клітин на мл. Об'єм 500 мкл розміщували в лійку для мікроскопічного препарату цитоспіну та центрифугували протягом 6 хвил при 800 оберт./хвил., RCF=72,26 x g (Shandon Cytospin 3). Мікроскопічний препарат сушили на повітрі та фарбували, застосовуючи барвник Wrights/Giemsa за патентованими інструкціями. Коли сушили та знімали покрив, робили визначення лейкоцитарної формули клітини, застосовуючи оптичну мікроскопію. Приблизно, чотири сотні клітин рахувати за неупередженим оператором, застосовуючи оптичну мікроскопію. Клітин диференціювали, застосовуючи стандартні морфометричні способи.

Медикаментозне лікування

- 15 Гризунів, як-то мишей та щурів зобов'язували нюхати дихальні апарати, отже, пероральне постачання матеріалів тесту (як-то терапевтичні засоби) для інгаляції не спричиняло значної дії на легені. Внаслідок цього постачання терапевтичних засобів до легенів у гризунів звичайно є досяжним інтраназальним, інтратрахеальним впливом або інгаляцією тільки нюханням, або впливом аерозолі на все тіло.

- 20 Способи тільки нюхання або впливом аерозолі на все тіло використовують великі кількості матеріалу тесту, та звичайно краще є резервними для досліджень токсикології інгаляції ніж більш стандартні дослідження фармакологічної ефективності. Інтратрахеальне застосування є способом дуже ефективного постачання, при якому майже весь матеріал тесту постачено до легенів, але він є інвазивним способом. Для досліджень на мишах, зокрема, він також є технічно вимогливим, тоді як діаметр трахеї є малим. Інтраназальний шлях є менш інвазивним ніж інтратрахеальний шлях, та, таким чином, зокрема, є придатним для досліджень повторного дозування, як-то описана чотиридобова модель для мишей. При такому інтраназальному застосуванні, приблизно, 50 % застосованої дози постачають до легенів (Eyles JE, Williamson ED та Alpar HO. 1999, Int J Pharm, 189(1):75-9).

- 30 Як заміний шлях для пероральної інгаляції, мишей дозували інтраназально з наповнювачем (0,2 % tween 80 у фізіологічному розчині), який містить сполуку тесту. Групи контролю мишей отримували наповнювач за 1 год. до піддавання дії повітря або TS.

Дані терапії та статистичний аналіз:

- Усі результати надано як точки індивідуальних даних для кожної тварини та середня величина, підрахована для кожної групи. Якщо тести нормальності є позитивними, дані піддавали одношляховому аналізу дисперсійного критерію (ANOVA), а потім – корекція Bonferroni для множинних порівнянь для того, щоб тестувати статистично суттєві відмінності між групами лікування. Величину "p", яка є < 0,05, розглядають як статистично значною. Процент інгібувань автоматично підраховано в межах електронних таблиць Excel spreadsheets для клітинних даних, застосовуючи наведену нижче формулу:

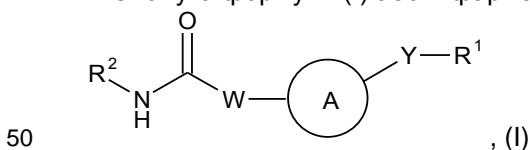
- 40 % Інгібування = $(1 - \frac{\text{результат для групи, яку лікували} - \text{результат для групи на повітрі}}{\text{результат для групи з TS-наповнювачем} - \text{результат для групи на повітрі}}) \times 100$

Дані інгібування для інших параметрів підраховано вручну, застосовуючи наведену вище формулу.

- 45 Сполуки винаходу можна тестувати в сповіщеній моделі легеневого запалення, індукованого тютюном, для оцінювання їх протизапальної дії у тваринній моделі COPD.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

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

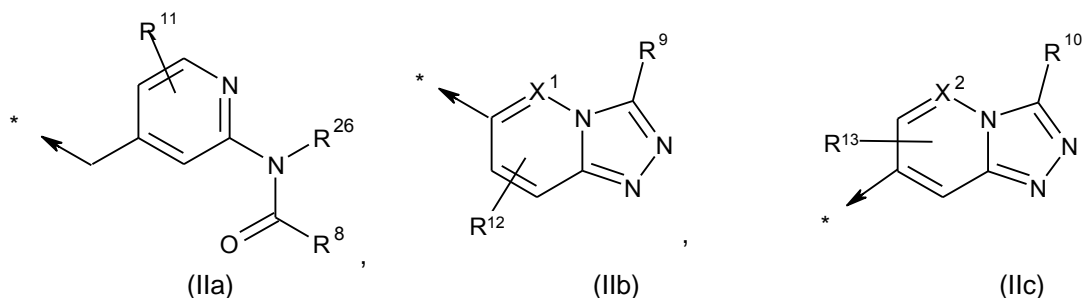


де

W - NH;

Y - O;

R¹ - група, вибрана з (IIa)-(IIc):



де

R^8 є $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^A R^B$, $-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^A R^B$, $-NR^A R^B$, $-N(R^C)-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^A R^B$, $-N(R^C)-(C_3-C_7\text{циклоалкілен})-NR^A R^B$ або $-R^C$;

R^A та R^B у кожному випадку незалежно - гідроген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, такі C_1-C_6 алкіл та C_3-C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^D$, $-SR^D$, $-NR^E R^F$, $-CN$ або галоген; альтернативно R^A та R^B можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: $-OR^D$, $-CN$, галоген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, такі C_1-C_6 алкіл та C_3-C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^D$, $-CN$ або галоген; та де необов'язково назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, де будь-який такий C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^D$, $-CN$ або галоген; R^C у кожному випадку незалежно - гідроген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, такі C_1-C_6 алкіл та C_3-C_6 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, OR^D , CN або галоген;

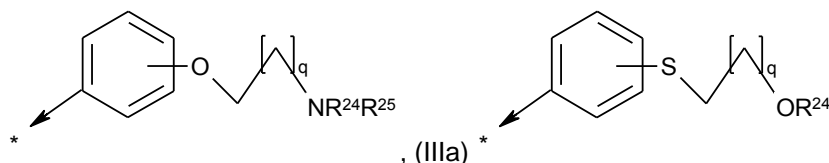
R^D у кожному випадку незалежно - гідроген, $-CH_3$ або $-C_2H_5$;

R^E та R^F у кожному випадку незалежно - гідроген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, такі C_1-C_6 алкіл та C_3-C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^D$, $-SR^D$, $-CN$ або галоген; та/або R^E та R^F можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-7-членну насичену кільцеву систему, в якій назване 5-7-членне насичене кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: $-OR^D$, $-CN$, галоген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, такі C_1-C_6 алкіл та C_3-C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^D$, $-CN$ або галоген; та де необов'язково назване 5-7-членне насичене кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, де будь-який такий C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^D$, $-CN$ або галоген;

R^{26} - гідроген, $-CH_3$ або $-C_2H_5$;

X^1 та X^2 кожне незалежно - група $-(CH)-$ або атом нітрогену;

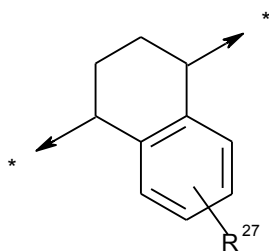
R^9 та R^{10} незалежно - C_1-C_6 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, феніл, який необов'язково заміщено, 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, який необов'язково заміщено, або радикал формули (IIIa) або (IIIb)



де q дорівнює 1 або 2; та R^{24} та R^{25} незалежно - гідроген або C_1-C_6 алкіл, або R^{24} та R^{25} разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, необов'язково утворюють 6-членне гетероциклічне кільце, яке містить подальший гетероатом, вибраний з N та O;

R^{11} , R^{12} та R^{13} незалежно - гідроген, C_1-C_6 алкіл або галоген;

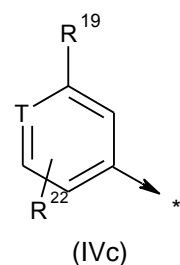
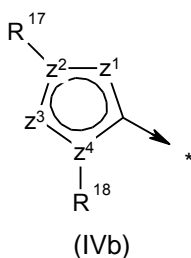
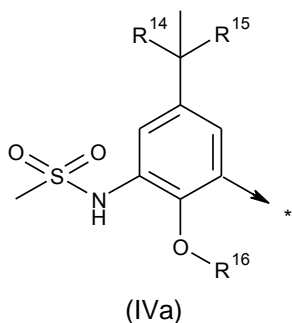
A - двовалентний радикал 1,2,3,4-тетрагідронафталіну; вказаний радикал приєднаний до W та Y та може бути заміщений у фенільному кільці однією чи двома групами R^{27} та має наступну формулу:



R^{27} у кожному випадку незалежно вибрано із групи, яка складається з наступного: C_1 - C_6 алкіл, галоген та ціано;

R^2 - радикал формули (IVa), (IVb) або (IVc):

5



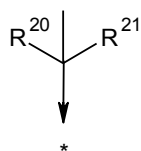
де

R^{14} вибрано із групи, яка складається з -F, - CH_2OMe та - CF_2CF_3 ;

R^{15} та R^{16} незалежно є - CH_3 або - C_2H_5 ;

10 R^{17} вибрано із групи, яка складається з наступного: єдина електронна пара, гідроген, - CF_3 , - $NR^{E1}R^{F1}$, -(C_3 - C_7 циклоалкіл), -(C_3 - C_7 гетероциклоалкіл), арил або гетероарил, де будь-який такий -(C_3 - C_7 циклоалкіл), -(C_3 - C_7 гетероциклоалкіл), арил або гетероарил необов'язково заміщено наступною групою: C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл або галоген; або

R^{17} - група загальної формули (V)



15 , (V)

де

R^{20} вибрано із групи, яка складається з -F, - CH_3 , - C_2H_5 , - CH_2OH , - CH_2OMe , - CF_2CF_3 , - CH_2SCH_3 , - SCH_3 та - SC_2H_5 ;

R^{21} є - CH_3 або - C_2H_5 ;

20 або

R^{20} та R^{21} , які визначено вище, можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-7-членне моноциклічне кільце;

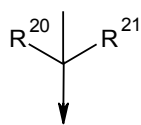
25 R^{E1} та R^{F1} кожне незалежно - C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений наступною групою: C_1 - C_3 алкіл, - OR^G , -CN або галоген; альтернативно R^{E1} та R^{F1} також можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: - OR^G , -CN, галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_7 циклоалкіл, такі C_1 - C_6 алкіл та C_3 - C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1 - C_3 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, - OR^G , -CN або галоген; та де необов'язково назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце містить наступний гетероатом: кисень або

30 нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^G - група, де незалежно при кожній присутні гідроген, - CH_3 або - C_2H_5 ;

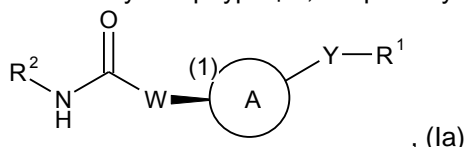
35 R^{18} вибрано із групи, яка складається з наступного: єдина електронна пара, гідроген, арил, гетероарил, -(C_1 - C_6 алкіл), -(C_3 - C_7 циклоалкіл), -(C_3 - C_7 гетероциклоалкіл), (C_5 - C_7 гетероциклоалкіл)-(C_1 - C_6 алкіл) та (C_5 - C_7 гетероциклоалкіл)-(C_3 - C_6 циклоалкіл); де будь-яке з наступного: арил, гетероарил, -(C_1 - C_6 алкіл), -(C_3 - C_7 циклоалкіл), -(C_3 - C_7 гетероциклоалкіл), (C_5 -

- С₇гетероциклоалкіл)-(С₁-С₆алкіл) або (С₅-С₇гетероциклоалкіл)-(С₃-С₆циклоалкіл) необов'язково заміщено наступною групою: -CN, -ОН, галоген, -COOR^M, С₁-С₆алкіл, С₃-С₆циклоалкіл, -О-(С₁-С₆алкіл), -О-(С₃-С₆циклоалкіл), -S-(С₁-С₆алкіл), -S-(С₃-С₆циклоалкіл), -NR^HR^J, -N(R^L)(С₂-С₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -(С₁-С₆алкілен)-NR^HR^J, -(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -О-(С₂-С₆алкілен)-NR^HR^J, -О-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -S-(С₂-С₆алкілен)-NR^HR^J, -S-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(С₁-С₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(С₂-С₆алкілен)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -C(O)N(R^L)-(С₂-С₆алкілен)-OR^M, -C(O)N(R^L)-(С₃-С₇циклоалкілен)-OR^M, -N(R^L)C(O)N(R^HR^J), -C(O)N(R^HR^J), -N(R^L)C(O)N(R^L)-(С₂-С₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)C(O)N(R^L)-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -О-(С₂-С₆алкілен)-OR^M, -О-(С₃-С₇циклоалкілен)-OR^M, -S-(С₂-С₆алкілен)-OR^M, -S-(С₃-С₇циклоалкілен)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(С₁-С₆алкілен)-NR^HR^J, -N(R^L)S(O)₂-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(С₂-С₆алкілен)-NR^HR^J, -S(O)₂N(R^L)-(С₃-С₇циклоалкілен)-NR^HR^J, S(O)₂N(R^L)-(С₂-С₆алкілен)-OR^M, -S(O)₂N(R^L)-(С₃-С₇циклоалкілен)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(С₂-С₆алкілен)-OR^M, -N(R^L)S(O)₂-(С₃-С₇циклоалкілен)-OR^M, -S(O)₂N(R^HR^J), N(R^L)S(O)₂R^L, -N(R^L)C(O)R^L, OR^L, SR^L, -(С₃-С₇гетероциклоалкіл), (С₅-С₇гетероциклоалкіл)-(С₁-С₆алкіл) та (С₅-С₇гетероциклоалкіл)-(С₃-С₆циклоалкіл); де будь-який такий С₁-С₆алкіл, С₃-С₆циклоалкіл, -(С₂-С₆алкілен)-, -(С₃-С₇циклоалкілен)-, -(С₃-С₇гетероциклоалкіл), (С₅-С₇гетероциклоалкіл)-(С₁-С₆алкіл), (С₅-С₇гетероциклоалкіл)-(С₃-С₆циклоалкіл) та (С₅-С₇гетероциклоалкіл)карбоніл у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₆алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, -OR^M або галоген; R^H та R^J у кожному випадку незалежно - гідроген, С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл, такий С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₃алкіл, -OR^M, -CN або галоген; альтернативно R^H та R^J також можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце необов'язково заміщено одною або більше наступними групами: -OR^M, -CN, галоген, С₁-С₆алкіл або С₃-С₇циклоалкіл, такі С₁-С₆алкіл та С₃-С₇циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₃алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, -OR^M, -CN або галоген; та де необов'язково назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл, де будь-який такий С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₆алкіл, С₃-С₇циклоалкіл, -OR^M, -CN або галоген; та/або R^H та R^J можуть приєднуватися до одного атома карбону наступної групи: -(С₂-С₆алкілен)- або -(С₃-С₇циклоалкілен)-, зв'язаної з нітрогеном, до якого вони приєднані, для створення насиченого циклу до 6 атомів у кільці; R^L у кожному випадку незалежно - гідроген, С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл, такий С₁-С₆алкіл або С₃-С₆циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₃алкіл, -OR^M, -CN або галоген. R^M у кожному випадку незалежно - гідроген, С₁-С₄алкіл або С₃-С₆циклоалкіл, такий С₁-С₄алкіл або С₃-С₆циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою, гідроксил, -CN або галоген; R¹⁹ вибрано із групи, яка складається з наступного: гідроген, -CF₃, -NR^ER^F, -(С₃-С₇циклоалкіл), -(С₃-С₇гетероциклоалкіл), арил та гетероарил, де будь-який такий -(С₃-С₇циклоалкіл), -(С₃-С₇гетероциклоалкіл), арил або гетероарил необов'язково заміщено наступною групою: С₁-С₆алкіл, С₃-С₇циклоалкіл або галоген; або R¹⁹ - група загальної формули (V)



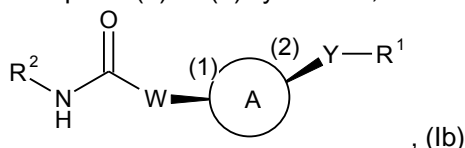
- де R²⁰, R²¹, R^E та R^F визначено вище; z¹, z², z³, та z⁴ незалежно вибрано із групи, яка складається з наступного: С, N, S, О, група -CH- та група -NH- у такій комбінації, що отримане кільце є ароматичною системою; Т є -N= або -CR²⁸=; R²⁸ - Н, галоген, -CH₃ або -CN; R²² - Н, галоген, -CH₃ або -CN; за умови, що, коли z¹=-CH-, z²=-C-, z³=-O-, z⁴=-N-, R¹⁸ - єдина електронна пара, R¹⁷ - група загальної формули (V), та R²¹ є -CH₃ або -C₂H₅, тоді R²⁰ є -F, -CH₂OMe або -CF₂CF₃; коли z¹=-CH-, z²=-C-, z³=-N-, z⁴=-N-, R¹⁷ - група загальної формули (V), R²¹ є -CH₃ або -C₂H₅ та R²⁰ є -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -CH₂SCH₃, -SCH₃ або -SC₂H₅, та R₁₈ - кільце фенілу;

- потім таке кільце фенілу заміщено групою, яку вибрано з наступної групи: $-\text{CN}$, $-\text{COOR}^M$, C_3 - C_6 циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})$, $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $-\text{S}-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})$, $-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{S}-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{S}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{S}-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-\text{OR}^M$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^H\text{R}^J)$, $\text{N}(\text{R}^L)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^L$, $-\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})\text{R}^L$, SR^L , $-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$ та $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})$; де будь-який такий $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкілен})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})$, $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл})$ та $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})\text{карбоніл}$ у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$, $-\text{OR}^M$ або галоген; або таке кільце фенілу заміщено наступною групою: $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$ або $-\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкілен})-\text{NR}^H\text{R}^J$, де R^H та R^J , які обидва не є гідрогеном, у кожному випадку незалежно - гідроген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$, такий $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$ заміщений наступною групою: $-\text{OR}^M$, $-\text{CN}$ або галоген; альтернативно R^H та R^J можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце заміщено одною або більше наступними групами: $-\text{OR}^M$, $-\text{CN}$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$, такі $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ та $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$, $-\text{OR}^M$, $-\text{CN}$ або галоген; та де необов'язково назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$, де будь-який такий $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$, $-\text{OR}^M$, $-\text{CN}$ або галоген; або таке кільце фенілу заміщено наступною групою: $(\text{C}_5\text{-C}_7\text{гетероциклоалкіл})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})$, яку заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$, $-\text{OR}^M$ або галоген; або таке кільце фенілу заміщено групою $-\text{OR}^L$, де R^L - $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$, такий $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$ або $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл}$ необов'язково заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкіл}$, $-\text{OR}^M$, $-\text{CN}$ або галоген; або таке кільце фенілу заміщено наступною групою: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл}$, який заміщено наступною групою: $\text{C}_3\text{-C}_7\text{циклоалкіл}$, OR^M або галоген; та, коли R^{19} - кільце морфоліну та T є $-\text{CR}^{28}=\text{}$ або $-\text{N}=\text{}$, тоді R^{22} , якщо присутній на орто-позиції до групи T ароматичного кільця, є $-\text{CH}_3$ або $-\text{CN}$.
2. Сполука формули (I) за п. 1, яка є сполукою формули (Ia), де стереогенний центр карбону на циклоалкілені кільця А, яке приєднано до групи W та позначено номером (1) тут нижче, має абсолютну конфігурацію, зображену тут нижче:



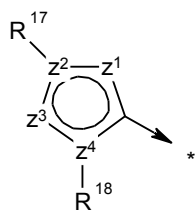
45 або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, яка є сполукою формули (Ib), де стереогенні центри карбону на циклоалкілені кільця А, яке приєднано до групи W та Y та позначено відповідно номерами (1) та (2) тут нижче, мають абсолютну конфігурацію, зображену тут нижче:



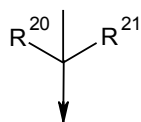
50 або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука формули (I) за будь-яким пп. 1-3, де R^2 - радикал формули (IVb):



, (IVb)

де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$, та R^{17} - група загальної формули (V)



, (V)

де $R^{20} \in -CH_3$ або $-CH_2OH$, $R^{21} \in -CH_3$ та

5

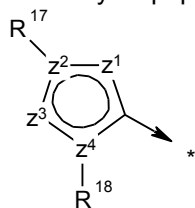
де R^{18} - феніл, який заміщено групою $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$ або $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$, де R^H та R^J , які обидва не є гідрогеном, у кожному випадку незалежно - гідроген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, де такий C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл заміщено наступною групою: OR^M , CN або галоген; альтернативно R^H та R^J можуть утворювати разом із атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-11-членну насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце заміщено одною або більше наступними групами: OR^M , CN, галоген, C_1-C_6 алкіл або C_3-C_7 циклоалкіл, такий C_1-C_6 алкіл та C_3-C_7 циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_3 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M , CN або галоген; та де необов'язково назване 5-11-членне насичене моноциклічне або біциклічне кільце містить наступний гетероатом: оксиген або нітроген, названий атом нітрогену необов'язково заміщено наступним: C_1-C_6 алкіл або C_3-C_6 циклоалкіл, де будь-який алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M , CN або галоген;

або де R^{18} - феніл, який заміщено наступною групою: $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{алкіл})$, яку заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген;

або де R^{18} - феніл, який заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, який заміщено наступною групою: C_3-C_7 циклоалкіл, $-OR^M$ або галоген;

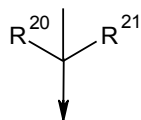
або де R^{18} - феніл, який заміщено наступною групою: $-CN$, $-O-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NR^H R^J$, $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-S-(C_2-C_6\text{алкілен})-OR^M$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$, де будь-який такий C_1-C_6 алкіл, $-(C_2-C_6\text{алкілен})-$, $-(C_3-C_7\text{гетероциклоалкіл})$ у вказаних вище групах необов'язково заміщено наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген.

5. Сполука формули (I) за будь-яким пп. 1-3, де R^2 - радикал формули (IVb):



, (IVb)

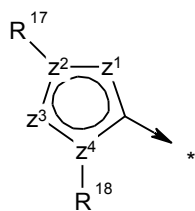
де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$ та R^{17} - група загальної формули (V)



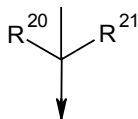
, (V)

де $R^{20} \in -CH_3$ або $-CH_2OH$, та $R^{21} \in -CH_3$, та R^{18} - кільце гетероарила, необов'язково заміщене наступною групою: $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})-(C_1-C_6\text{алкіл})$, необов'язково заміщене наступною групою: C_1-C_6 алкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, OR^M або галоген; або R^{18} - кільце гетероарила, необов'язково заміщене наступною групою: $-(C_1-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$ або $-O-(C_2-C_6\text{алкілен})-NR^H R^J$.

6. Сполука формули (I) за будь-яким пп. 1-3, де R^2 - радикал формули (IVb):



де $z^1 = -CH-$, $z^2 = C$, z^3 та $z^4 \in N$ та R^{17} - група загальної формули (V)



де $R^{20} \in -CH_3$ або $-CH_2OH$, та $R^{21} \in -CH_3$, та $R^{18} - -(C_1-C_6\text{алкіл})$, необов'язково заміщений наступною групою: $-OH$, галоген або $-NR^H R^J$; або $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл})$ або $(C_5-C_7\text{гетероциклоалкіл}-(C_1-C_6\text{алкіл}))$, який необов'язково заміщено наступною групою: $C_1-C_6\text{алкіл}$, галоген або $-OH$.

7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким пп. 1-6 разом із одним або більше фармацевтично прийнятними носіями.

8. Сполука за будь-яким пп. 1-6 для застосування для лікування хвороб або станів, які є корисними завдяки інгібуванню активності кінази p38 MAP.

9. Сполуки за будь-яким пп. 1-6 для застосування для лікування хвороб або станів, які є корисними завдяки інгібуванню активності кінази p38 MAP за п. 8, де хвороби або стани - хронічна еозинофільна пневмонія, астма, COPD, синдром респіраторного дистресу дорослого (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів внаслідок лікування іншими ліками або хвороба дихальних шляхів, яка пов'язана з легеневою гіпертензією.

10. Застосування сполуки за будь-яким пп. 1-6 у виготовленні медикаменту для лікування хвороб або станів, яка є корисною завдяки інгібуванню активності кінази p38 MAP.

11. Застосування за п. 10, де хвороба або стан - хронічна еозинофільна пневмонія, астма, COPD, синдром респіраторного дистресу дорослого (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів внаслідок лікування іншими ліками або хвороба дихальних шляхів, яка пов'язана з легеневою гіпертензією.