



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85087** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

A61K 31/44**C07D 213/68** (2006.01)**C07D 213/73** (2006.01)**C07D 213/74** (2006.01)**C07D 213/75** (2006.01)**C07D 239/34** (2006.01)**C07D 239/46** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 401/06** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**A61P 35/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

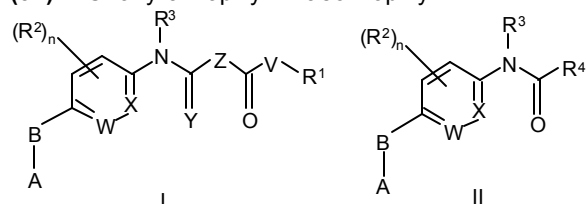
(54) МОНОЦИКЛІЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

1

(21) a200612282
(22) 22.04.2005
(24) 25.12.2008
(86) PCT/US2005/014120, 22.04.2005
(31) 11/111,144
(32) 21.04.2005
(33) US
(31) 60/564,842
(32) 23.04.2004
(33) US
(31) 60/639,178
(32) 23.12.2004
(33) US
(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.
(72) БОРЗІЛЛЕРІ РОБЕРТ М., КОРНЕЛІУС ЛІН-
ДОН А.М., ШМІДТ РОБЕРТ ДЖ., ШРЬОДЕР ГРЕТ-
ХЕН М., КІМ КЬЯНГ С.
(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ
(56) DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN
BEILSTEIN INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER
CHEMISCHEN WISSENSCHAFT, FRANKFURT AM
MAIN, DE; XP002362294 Database accession no.
BRN 66792
DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN
INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFT, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002362295 Database accession no. BRN 413351
DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN
INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFT, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002362296 Database accession no. BRN 450834

2

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN
INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFT, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002362297 Database accession no. BRN 448780
WO 2005/005389 A 20.01.2005
EP 1 243 582 A 25.09.2002
EP 1 411 046 A 21.04.2004

(57) 1. Сполука Формули I або Формули II:

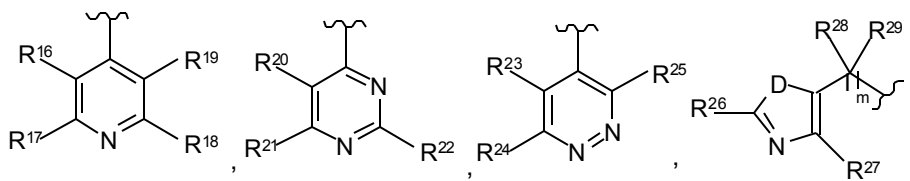
або її енантіомер, діастереомер, гідрат, сольват
або фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, цикло-
алкіл, заміщений циклоалкіл, арилалкіл, заміщений
арилалкіл, арил, заміщений арил, алкеніл, замі-
щений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетеро-
арил, заміщений гетероарил, гетероцикло, замі-
щений гетероцикло, гетероарилалкіл, заміщений
гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або заміщений
гетероциклоалкіл;

кожен R² незалежно являє собою H, галоген, ціа-
но, NO₂, OR⁵, NR⁶R⁷, алкіл, заміщений алкіл, цик-
лоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений
арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетеро-
цикло, заміщений гетероцикло, арилалкіл, заміще-
ний арилалкіл, гетероциклоалкіл або заміщений
гетероциклоалкіл;

(13) **C2**(11) **85087**(19) **UA**

В являє собою O, NR^8 , NR^8CH_2 , S, SO, SO_2 або CR^9R^{10} ;
 V являє собою NR^{11} або $-(\text{CR}^{37}\text{R}^{38})_p-$ за умови, що якщо VR^{11} являє собою N, R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл;
 кожен з W та X незалежно являє собою C або N;
 Y вибраний з O, S та NR^{12} ;
 Z являє собою $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-$ або $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_i\text{NR}^{15}-$;
 і дорівнює цілому числу від 0 до 2;
 n дорівнює цілому числу від 0 до 4, якщо W та X обидва являють собою C, від 0 до 3, якщо один з X або W являє собою N, та від 0 до 2, якщо X та W обидва являють собою N;
 p дорівнює цілому числу від 1 до 4;
 R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} та R^{15} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло;
 R^4 вибраний з наступного: арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл та заміщений гетероциклоалкіл, за умови, що (a) якщо R^4 являє собою феніл;



де

D являє собою S або O;
 m дорівнює числу від 0 до 6;
 R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , $\text{CONR}^{34}\text{R}^{35}$, SO_2R^{36} , алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, -CN, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;
 R^{28} та R^{29} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;
 R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} та R^{36} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкоксикарбоніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл; та кожен з R^{37} та R^{38} незалежно являє собою H, галоген або алкіл.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений C_1 - C_4 алкіл або заміщений або незаміщений C_3 - C_8 циклоалкіл.

(i) R^4 не є заміщеним гідрокси та амідом; та
 (ii) R^4 не є заміщеним $-\text{NRSO}_2\text{R}-$, де R являє собою циклоалкіл або арил;
 (b) якщо R^4 являє собою піридил, R^4 не є заміщеним гідрокси та метокси; та
 (c) якщо R^4 являє собою піримідиніл, він не є заміщеним =O;
 R^9 та R^{10} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;
 R^{12} вибраний з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, CN, NO_2 або SO_2NH_2 ;
 R^{13} та R^{14} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл, заміщений гетероциклоалкіл або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;
 A вибраний як одне з наступного:

3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою фторфеніл, заміщений метил, циклогексил або цикlopentил.
 4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою C_1 - C_4 алкіл, галоген або галогеналкіл.
 5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою необов'язково заміщений феніл, піридином, піридил, піридил-N-оксид, піразоліл або піролідил.
 6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R^4 заміщений киснем, фенілом, C_1 - C_4 алкілом або галогеном.
 7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що V являє собою O, NHCH_2 , CH_2 або $\text{CH}(\text{OH})$; Y являє собою O або S та Z являє собою $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$ або $-\text{NR}^{15}$, де R^{13} , кожен з R^{14} та R^{15} являє собою H.
 8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що A являє собою необов'язково заміщений піридин або піримідин.
 9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що замісник являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-\text{NR}^{39}\text{COR}^{40}$, $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$, де R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} та R^{44} незалежно являють собою H, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, гідроксіалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, заміщений гетероциклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил або $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ утворюють гетероциклоалкіл.
 10. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що A являє собою піридин, заміщений $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, -

$\text{NR}^{39}\text{COR}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, $-\text{C}=\text{C}-\text{R}^{45}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{46}$, арил або гетероарил, де R^4 та R^{46} являють собою алкіл, гідроксialкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{47}$, $-\text{NR}^{39}\text{COR}^{40}$, арил або гетероарил.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що вказаний $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл є заміщеним гідрокси, гідроксialкіламіно, алкіламіно, аміноалкіламіно або гетероарил алкілом.

12. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що кожен з R^{41} та R^{42} незалежно являє собою H, метил, етил, пропіл, бутіл, феніл або бензил та R^{39} являє собою H та R^{40} являє собою метил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл.

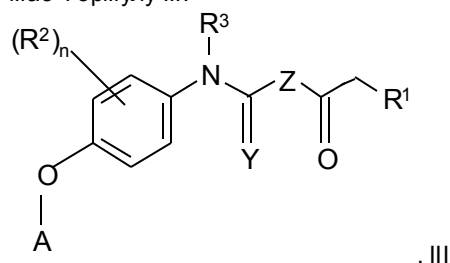
13. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^{43} та R^{44} являють собою H та кожен з R^{45} та R^{46} являє собою циклогексен, азетидин, піперазин, піперидин, піролідин або піридин, необов'язково заміщений $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілом, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$ або піролідин.

14. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що піридин заміщений фенільною групою, яка необов'язково є заміщеною CONH_2 , метилом, аміноетилом, гідроксietилом, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}$ або CH_2CONH_2 ; піридином або піперазином.

15. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що A являє собою піримідин, заміщений with- $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ або $-\text{NR}^{39}\text{CO}_2\text{R}^{40}$.

16. Сполука за п. 15, яка **відрізняється** тим, що R^{41} та R^{42} являють собою H або метил та R^{39} та R^{40} незалежно являють собою H або алкіл.

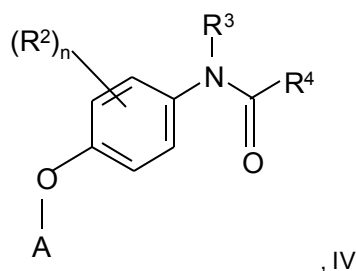
17. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має Формулу III:



де R^1 являє собою необов'язково заміщений феніл або алкіл; Z являє собою NH або NCH_3 ; R^2 являє собою F, Cl, CH_3 або CF_3 ; R^3 являє собою H; та Y являє собою O або S.

18. Сполука за п. 17, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, заміщений або незаміщений феніл або $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{50}$, де n дорівнює цілому числу від 1 до 3, R^{50} являє собою H, заміщений або незаміщений феніл, аміно, амід, CN, $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ або $-\text{C}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

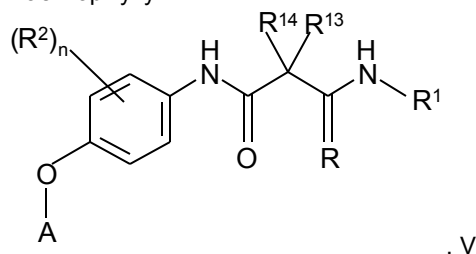
19. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має Формулу IV:



де R^2 являє собою галоген або H; R^3 являє собою H; R^4 являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піразол або необов'язково заміщений піридил; та A являє собою необов'язково заміщений піридил.

20. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою необов'язково заміщений піридинон або піридин-N-оксид.

21. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має Формулу V:



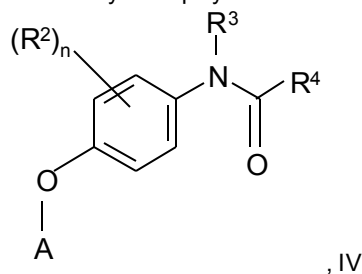
де R^1 являє собою необов'язково алкіл або циклоалкіл; A являє собою необов'язково заміщений піримідин або піридин; та R^2 являє собою галоген або H; та R^{13} та R^{14} або являють собою H, або разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропіл.

22. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має значення IC_{50} менше приблизно $1,0\mu\text{M}$.

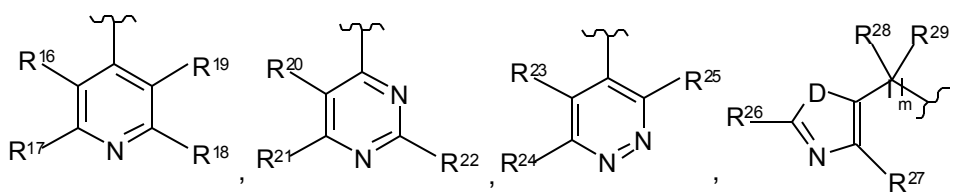
23. Спосіб лікування раку у пацієнта, який потребує такого лікування, який **відрізняється** тим, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

24. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

25. Сполука Формули IV:



де A є



де $R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ та R^{27} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , $CONR^{34}R^{35}$, SO_2R^{36} , алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, -CN, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;
 R^{28} та R^{29} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений цик-

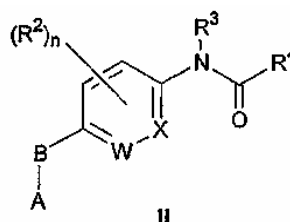
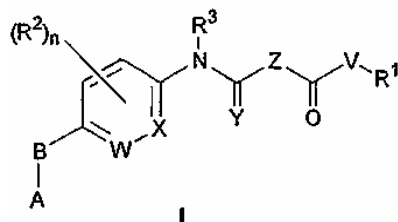
лоалкіл, арил, заміщений арил або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;
 R^2 являє собою галоген або H;
 R^3 являє собою H; та
 R^4 являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піразол або необов'язково заміщений піридил, піридинон, або піридин-N-оксид.

Дана заявка заявляє пріоритет за заголовком 35 §119(e) тимчасових [заявок США №60/564,842 (подана 23 квітня 2004р.) та 60/639,178 (поданої 23 грудня 2004р.)], вміст яких включено до даної заявки шляхом посилання у всій його повноті.

Даний винахід стосується сполук, які інгібують активність тирозинкінази рецепторів фактора росту, таких як c-Met, що робить їх корисними в ролі

протиракових агентів. Фармацевтичні композиції, що містять ці сполуки, також є корисними в лікуванні інших захворювань, крім раку, які пов'язані з шляхами перетворення сигналу, що діють із залученням рецепторів фактора росту, та рецепторів анти-ангіогенезу, таких як c-Met.

Даний винахід спрямований на сполуки Формули I та Формули II, як описано нижче, які є корисними в лікуванні раку.



або їх енантіомер, діастереомер, гідрат, сольват або фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^1 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арилалкіл, заміщений арилалкіл, арил, заміщений арил, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;

кожен R^2 незалежно являє собою H, галоген, ціано, NO_2 , OR^5 , NR^6R^7 , алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;

V являє собою O, NR^8 , NR^8CH_2 , S, SO, SO_2 або CR^9R^{10} ;

V являє собою NR^{11} або $-(CR^{37}R^{38})_p$ - за умови, що якщо VR^{11} являє собою N, R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл;

кожен з W та X незалежно являє собою C або N;

Y вибраний з O, S та NR^{12} ;

Z являє собою $-CR^{13}R^{14}-$ або $-(CR^{13}R^{14})_mNR^{15}-$;

I дорівнює цілому числу від 0 до 2;

n дорівнює цілому числу від 0 до 4 якщо W та X обидва являють собою C, від 0 до 3 якщо один з X або W являє собою N та від 0 до 2 якщо X та W обидва являють собою N;

p дорівнює цілому числу від 1 до 4;

$R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11}$ та R^{15} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло;

R^4 вибраний з наступного: арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл та заміщений гетероциклоалкіл, за умови, що

(a) якщо R^4 являє собою феніл

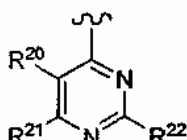
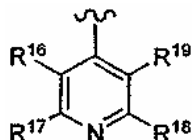
(i) R^4 не є заміщеним гідрокси та амідом; та

(ii) R^4 не є заміщенням $-NRSO_2R$ - де R являє собою алкіл або арил;

(b) якщо R^4 являє собою піридил, R^4 не є заміщенням гідрокси та метокси; та

(c) якщо R^4 являє собою піримідиніл, він не є заміщенням =O;

R^9 та R^{10} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;



де

D являє собою S або O;

m дорівнює числу від 0 до 6;

$R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ та R^{27} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , $CONR^{34}R^{35}$, SO_2R^{36} , алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, -CN, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;

R^{28} та R^{29} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;

$R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}$ та R^{36} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкоксикарбоніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл; та

кожен з R^{37} та R^{38} незалежно являє собою H, галоген або алкіл.

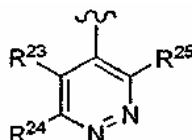
Даний винахід забезпечує сполуки Формули I та Формули II, визначені вище, фармацевтичні композиції з вмістом таких сполук, а також способи застосування таких сполук в лікуванні раку.

Термін "алкіл" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає радикал моновалентного алкану (вуглеводень), що містить від 1 до 12 атомів вуглецю, якщо не вказано інше. Переважні алкільні групи являють собою нижчі алкільні групи, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю. Алкільна група являє собою необов'язково заміщену нерозгалужену, розгалужену або циклічну насичену вуглеводневу групу. Алкільна група може бути заміщеною в будь-якій доступній точці приєднання. Алкільна група, заміщена іншою алкільною групою, також має назву "розгалуженої алкільної групи". Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізо-бутил, пентил, гексил, ізогексил, гептил, 4,4-

R^{12} вибраний з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, CN, NO_2 або SO_2NH_2 ;

R^{13} та R^{14} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл, заміщений гетероциклоалкіл або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;

A вибраний як одне з наступного::



диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, ноніл, децил, ундецил, додецил, і т. п. Приклади замісників включають, не обмежуючись ними, одну або більше з наступних груп: алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -CN, арил, гетероарил, галоген (такий як F, Cl, Br, I), галоалкіл (такий як CCl_3 або CF_3), гідроксил, алкокси, алкілто, алкіламіно, -COOH, -COOR, -C(O)R, -OCOR⁵ аміно, карбамоїл (-NHCOOR- або -OCONHR-), сечовина (-NHCONHR-) або тиол (-SH).

Термін "алкеніл" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає вуглеводневий радикал, нерозгалужений, розгалужений або циклічний, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю та щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Алкенільна група також може бути заміщеною в будь-якій доступній точці приєднання. Приклади замісників для алкенільної групи включають замісники, наведені вище для алкільної групи.

Числа в нижньому індексі після символу "C" позначають кількість атомів вуглецю, яку може містити конкретна група. Наприклад "C₁₋₆алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений насичений вуглецевий ланцюг, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю; приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, ізо-пентил та н-гексил. В залежності від контексту, "C₁₋₆алкіл" також може означати C₁₋₆алкілен, який з'єднує дві групи; приклади включають пропан-1,3-діл, бутан-1,4-діл, 2-метил-бутан-1,4-діл, тощо. "C₂₋₆алкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок та включає від 2 до 6 атомів вуглецю; приклади включають епотиміл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, ізобутеніл, пентеніл та гексеніл. В залежності від контексту, "C₂₋₆алкеніл" також може означати C₂₋₆алкенділ, який з'єднує дві групи; приклади включають етилен-1,2-діл (вінілен), 2-метил-2-бутен-1,4-діл, 2-гексен-1,6-діл, тощо. "C₂₋₆алкініл" означає нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок та від 2 до 6 атомів

вуглецю; приклади включають етиніл, пропініл, бутиніл та гексиніл.

Термін "циклоалкіл" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, являє собою вид алкілу, що містить від 3 до 15 атомів вуглецю, без чергування або утворення ароматичної системи подвійних зв'язків між атомами вуглецю. Він може містити від 1 до 4 кілець. Приклади груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, тощо. Циклоалкільна група може бути заміщена в будь-якій доступній точці приєднання. Приклади замісників включають одну або більше з наступних груп: галоген, такий як F, Br або Cl, гідроксил, алкіл, алкокси, аміно, нітро, ціано, тіол, алкілтіо будь-який із замісників, описаних вище для алкільної групи.

Терміни "алкокси" або "алкілтіо" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означають алкілну групу, як описано вище, зв'язану через кисневий зв'язок (-O-) або сірчаний зв'язок (-S-), відповідно.

Термін "алкілоксикарбоніл" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, позначає алкоксильну групу зв'язану через карбонільну групу. Алкоксикарбонільний радикал представлений формулою: $-C(O)OR$, де група R являє собою нерозгалужену або розгалужену C_{1-6} алкілну групу, циклоалкіл, арил або гетероарил.

Термін "алкілкарбоніл" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає алкілну групу, зв'язану через карбонільну групу.

Термін "алкілкарбонілокси" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, позначає алкілкарбонільну групу, зв'язану через кисневий зв'язок.

Термін "арил" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає моноциклічні або біциклічні ароматичні кільця, наприклад феніл, заміщений феніл і т. п., а також злиті групи, наприклад, нафтил, фенантреніл і т.п. Арильна група, таким чином, включає щонайменше одне кільце, яке включає щонайменше 6 атомів, причому присутні до 5 таких кілець, що містять до 22 атомів, з чергуванням (утворенням ароматичної системи) подвійних зв'язків між суміжними атомами вуглецю або придатними гетероатомами. Арильні групи можуть бути необов'язково заміщені однією або більше групами, в тому числі, не обмежуючись ними, галоген, алкіл, алкокси, гідрокси, карбокси, карбамоїл, алкілоксикарбоніл, нітро, алкенілокси, трифторметил, аміно, циклоалкіл, арил, гетероарил, ціано, алкіл $S(O)_m$ ($m=0, 1, 2$) або тіол.

Термін "арилалкіл" або "аралкіл" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, позначає арильну групу, як описано вище, зв'язану через алкілну групу, як описано вище. Прикладом аралкільної групи є бензильна група.

Термін "аміно" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає $-NH_2$. "Аміно" може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, такими як алкіл, арил, арилалкіл, алкеніл, алкініл, гетероарил, гетероарилалкіл, циклогетероалкіл, циклогетероалкілалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиал-

кіл, тіоалкіл, карбоніл або карбоксил. Вказані замісники можуть бути додатково заміщені карбоною кислотою, будь-яким з алкільних або арильних замісників, наведених в даному описі. В деяких втіленнях аміногрупи заміщені карбоксиллом або карбонілом з утворенням N-ацильних або N-карбамоїльних похідних.

Термін "гетероарил" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає заміщену та незаміщену ароматичну 5- або 6-членну моноциклічну групу, 9- або 10-членну біциклічну групу та 11-14-членну трициклічну групу, яка включає щонайменше один гетероатом (O, S або N) в щонайменше одному з кілець. Кожне кільце гетероарильної групи, що містить гетероатом, може містити один або два атоми кисню або сірки та/або від одного до чотирьох атомів азоту, за умови, що загальна кількість гетероатомів в кожному кільці являє собою чотири або менше та кожне кільце містить щонайменше один атом вуглецю. Злиті кільця, що утворюють біциклічні та трициклічні групи, можуть містити тільки атоми вуглецю та можуть бути насиченим, частково насиченими або ненасиченими. Атоми азоту та сірки можуть бути необов'язково окиснені та атоми азоту можуть бути необов'язково кватернізовані. Гетероарильні групи, які є біциклічними або трициклічними, повинні включати щонайменше одне повністю ароматичне кільце, але інше злите кільце або кільця можуть бути ароматичними або неароматичними. Гетероарильна група може бути приєднана за будь-яким доступним атомом азоту або вуглецю в будь-якому кільці. Система гетероарильного кільця може містити нуль, один, два або три замісники, вибраних з групи, що складається з наступного: галоген, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, алкініл, арил, нітро, ціано, гідрокси, алкокси, тіоалкіл, =O, $-CO_2H$, $-C(=O)H$, $-CO_2$ -алкіл, $-C(=O)$ алкіл, феніл, бензил, фенілетил, фенілокси, фенілтіо, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероцикло, гетероарил, $-NR'R''$, $-C(=O)NR'R''$, $-CO_2NR'R''$, $-C(=O)NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'C(=O)R''$, $-SO_2NR'R''$, та $-NR'SO_2R''$, де кожен з R' та R'' незалежно вибраний з водню, алкілу, заміщеного алкілу та циклоалкілу, або R' та R'' разом утворюють героциклічне або гетероарильне кільце.

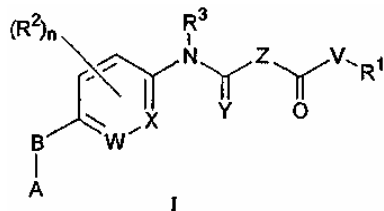
Приклади моноциклічних гетероарильних груп включають піроліл, піразоліл, піразолініл, імідазоліл, оксазоліл, діазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл і т. п.

Приклади біциклічне гетероарильних груп включають індоліл, бензотіазоліл, бензодіоксоліл, бензоксазоліл, бензотієніл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізініл, бензофураніл, хромоніл, кумариніл, бензопіраніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролпиридил, фуропиридиніл, дигідроізоіндоліл, тетрагідрохінолініл і т. п. Приклади трициклічних гетероарильних груп включають карбазоліл, бензіндоліл, фенантролініл, акридиніл, фенантридиніл, ксантеніл і т. п.

Термін "гетероциклічне кільце" в даному описі, окремо або як частина іншої групи, означає стабі-

лїну, насичену або частково ненасичену моноциклїчну кільцеву систему, що містить в кільці від 5 до 7 атомів вуглецю та інших атомів, вибраних з числа азоту, сірки та/або кисню. Переважно, гетероциклїчне кільце являє собою 5- або 6-членне моноциклїчне кільце та містить один, два або три гетероатоми, вибраних з числа азоту, сірки та/або кисню. Гетероциклїчне кільце може бути необов'язково заміщеним; це означає, що гетероциклїчне кільце може бути заміщене за одним або більше положеннями кільця, що піддаються заміщенню, однією або більше груп, незалежно вибраних з наступного: алкіл (переважно нижчий алкіл), алкокси (переважно нижчий алкокси), нітро, моноалкіламіно (переважно нижчий алкіламіно), діалкіламіно (переважно ди[нижчий]алкіламіно), ціано, галоген, галоалкіл (переважно трифторметил), алканол, амінокарбоніл, моноалкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламід (переважно нижчий алкіламід), алкоксиалкіл (переважно нижчий алкокси [нижчий] алкіл), алкоксикарбоніл (переважно нижчий алкоксикарбоніл), алкілкарбонілокси (переважно нижчий алкілкарбонілокси) та арил (переважно феніл), вказаний арил необов'язково заміщений галогеном, нижчою алкільною та нижчою алкоксильною групою.

Приклади таких гетероциклїчних кілець являють собою ізоксазолін, імідазолін, тіазолін, імідазолін, піролін, піролін, піранін, піразинін, піперидил, морфолін і триазолін. Гетероциклїчне кільце може бути приєднане до вихідної структури через атом вуглецю або через будь-який гетеро-



або їх енантіомер, діастереомер, гідрат, сольват або фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^1 являє собою H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, ариалкіл, заміщений ариалкіл, арил, заміщений арил, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;

кожен R^2 незалежно являє собою H, галоген, ціано, NO_2 , OR^5 , NR^6R^7 , алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, ариалкіл, заміщений ариалкіл, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;

V являє собою O, NR^8 , NR^8CH_2 , S, SO, SO_2 або CR^9R^{10} ;

V являє собою NR^{11} або $-(\text{CR}^{37}\text{R}^{38})_p$ за умови, що якщо V являє собою N, R^1 являє собою алкіл або циклоалкіл;

атом гетероциклїлу, що приводить до утворення стабільної структури.

Термін "гетероатом" означає O, S або N, вибраний незалежно. Слід відзначити, що для будь-якого гетероатому з незайнятими валентностями мається на увазі водень, який бере на себе такі валентності.

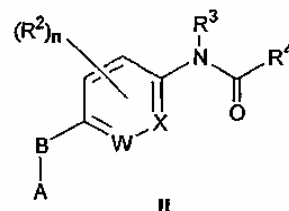
Термін "галоген" або "гало" означає хлор, бром, фтор або йод, вибраний незалежно.

Якщо функціональні групи називаються "захисними", це означає, що група знаходиться в модифікованій формі для запобігання небажаним побічним реакціям в захищеному положенні. Придатні захисні групи для сполук за даним винаходом будуть зрозумілими з даної заявки з урахуванням рівня фахівця и даній галузі та стандартних монографій, таких як [Greene, T.W. et al, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, N. Y. (1991)].

В даному описі термін "пацієнт" включає всі види ссавців.

Придатні приклади солей сполук у відповідності до винаходу з неорганічними або органічними кислотами являють собою гідрохлорид, гідробромід, сульфат, метансульфонат, малеат, фумарат та фосфат. Існуючі солі, які є непридатними для фармацевтичного цілей, але які можуть бути використані, наприклад, для виділення або очищення вільної сполуки I або II, їх фармацевтично прийнятні солі, також включені.

В цілому, даний винахід включає сполуки Формули I або II:



кожен з W та X незалежно являє собою C або N;

Y вибраний з O, S та NR^{12} ;

Z являє собою $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-$ або $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p\text{NR}^{15}-$;

I дорівнює цілому числу від 0 до 2;

p дорівнює цілому числу від 0 до 4 якщо W та X обидва являють собою C, від 0 до 3 якщо один з X або W являє собою N та від 0 до 2 якщо X та W обидва являють собою N;

r дорівнює цілому числу 1 до 4;

R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} та R^{15} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло;

R^4 вибраний з наступного: арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл та заміщений гетероциклоалкіл, за умови, що

(a) якщо R^4 являє собою феніл

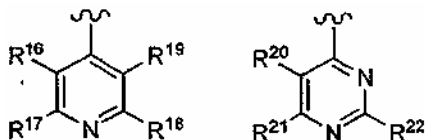
(i) R^4 не є заміщеним гідрокси та амідом; та

(ii) R^4 не є заміщеним $-NRSO_2R$ - де R являє собою алкіл або арил;

(b) якщо R^4 являє собою піридил, R^4 не є заміщеним гідрокси та метокси; та

(c) якщо R^4 являє собою піримідиніл, він не є заміщеним =O;

R^9 та R^{10} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;



де

D являє собою S або O;

m дорівнює цілому числу від 0 до 6;

$R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ та R^{27} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , $CONR^{34}R^{35}$, SO_2R^{36} , алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, $-CN$, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл;

R^{28} та R^{29} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;

$R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}$ та R^{36} незалежно вибрані з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкоксикарбоніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикло, заміщений гетероцикло, гетероциклоалкіл або заміщений гетероциклоалкіл; та

кожен з R^{37} та R^{38} незалежно являє собою H, галоген або алкіл.

У деяких варіантах за даним винаходом, R^1 являє собою заміщений або незаміщений феніл, такий як фторфеніл, заміщений або незаміщений C_1 - C_4 алкіл, такий як метил або заміщений або незаміщений C_3 - C_8 циклоалкіл, такий як циклогексил або цикlopентил.

В деяких варіантах за даним винаходом R^2 являє собою C_1 - C_4 алкіл, галоген або галоалкіл.

В деяких варіантах за даним винаходом R^4 являє собою необов'язково заміщений феніл або 5- або 6-членну азотовмісну гетероарильну групу, таку як піридил, піридинон, піразоліл або піролідил.

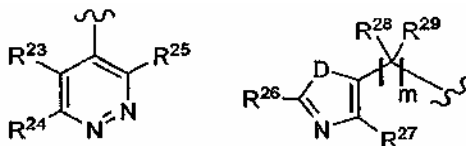
У відповідності до одного варіанту за даним винаходом B являє собою O, $NHCH_2$, CH_2 або $CH(OH)$; Y являє собою O або S та Z являє собою $-CR^{13}R^{14}$ або $-NR^{15}$ де R^{13} , R^{14} та R^{15} кожен з являє собою H.

В деяких варіантах за даним винаходом A являє собою необов'язково заміщений піридин або

R^{12} вибраний з наступного: H, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, CN, NO_2 або SO_2NH_2 ;

R^{13} та R^{14} незалежно вибрані з наступного: H, галоген, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероциклоалкіл, заміщений гетероциклоалкіл або разом утворюють карбоциклічне або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 8 атомів;

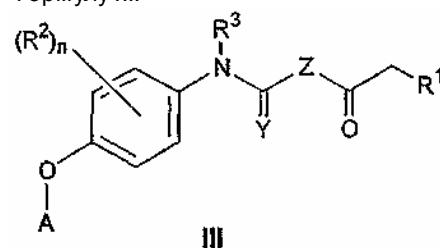
A вибраний як одне з наступного::



піримідин, де замісник являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-NR^{39}COR^{40}$, $-NR^{39}C(O)_2R^{40}$, $-NR^{41}R^{42}$ або $-C(O)NR^{43}R^{44}$, де $R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}$ та R^{44} незалежно являють собою H, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, гідроксисалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, заміщений гетероциклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил або $-NR^{43}R^{44}$ утворюють циклоалкіл.

У відповідності до деяких варіантів за даним винаходом A являє собою піридин, заміщений $-NR^{41}R^{42}$, $-NR^{39}COR^{40}$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, галоген, C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, гідроксисалкіламіно, алкіламіно, аміноалкіламіно або гетероарилалкілом; або $-C=C-R^{45}$, $-C=C-R^{46}$, де R^{45} та R^{46} являють собою алкіл, гідроксисалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C(O)R^{47}$, $-NR^{39}COR^{40}$, арил або гетероарил; або піридин являє собою заміщений з арил, такий як феніл, який може бути додатково заміщений $CONH_2$, метилом, аміноетилом, гідроксиетилом, $-CONHCH_2CH_2NHCH_3$, або CH_2CONH_2 ; піридини також може бути заміщені піридинною або піперидинною групою.

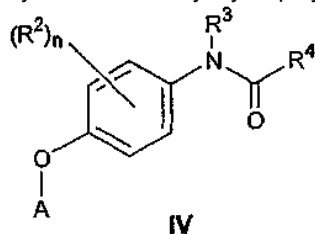
У відповідності до деяких варіантів за даним винаходом A являє собою необов'язково заміщений піримідин. Переважні замісники включають $-NR^{41}R^{42}$ або $-NR^{39}CO_2R^{40}$, де R^{41} та R^{42} переважно являють собою H або метил та R^{39} та R^{40} переважно являють собою H або алкіл. В одному варіанті за даним винаходом сполуки мають наступну Формулу III:



де R^1 являє собою необов'язково заміщений феніл або алкіл; Z являє собою NH або NCH_3 ; R^2 яв-

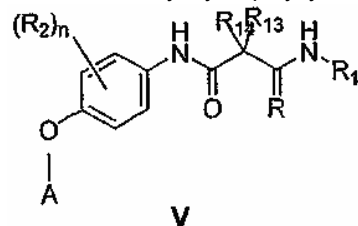
ляє собою F, Cl, CH₃, або CF₃; R³ являє собою H; та Y являє собою O або S. В деяких втіленнях R¹ являє собою C₃-C₇циклоалкіл, заміщений або не-заміщений феніл або -(CH₂)_n-R⁵⁰ де n дорівнює цілому числу від 1 до 3, R⁵⁰ являє собою H, заміщений або незаміщений феніл, аміно, амід, CN, -C(O)₂H або -C(O)₂CH₃.

В деяких варіантах за даним винаходом сполуки мають наступну Формулу IV:



де R² являє собою галоген або H; R³ являє собою H; R⁴ являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піразол або необов'язково заміщений піридин, піридинон або піридин-N-оксид.

В одному варіанті за даним винаходом сполуки мають наступну Формулу V:



де R¹ необов'язково являє собою алкіл або циклоалкіл; A являє собою необов'язково заміщений піримідин або піридин; та R₂ являє собою галоген або H; та R¹³ та R¹⁴ являють собою або H або разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані: утворюють циклоалкіл, такий як циклопропіл.

Винахід також забезпечує способи лікування проліферативного захворювання, такого як рак, шляхом введення виду ссавця, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули I або Формули II, як визначено вище. В іншому втіленні винахід забезпечує спосіб лікування проліферативного захворювання шляхом модулювання кінзи Met шляхом введення виду ссавця,

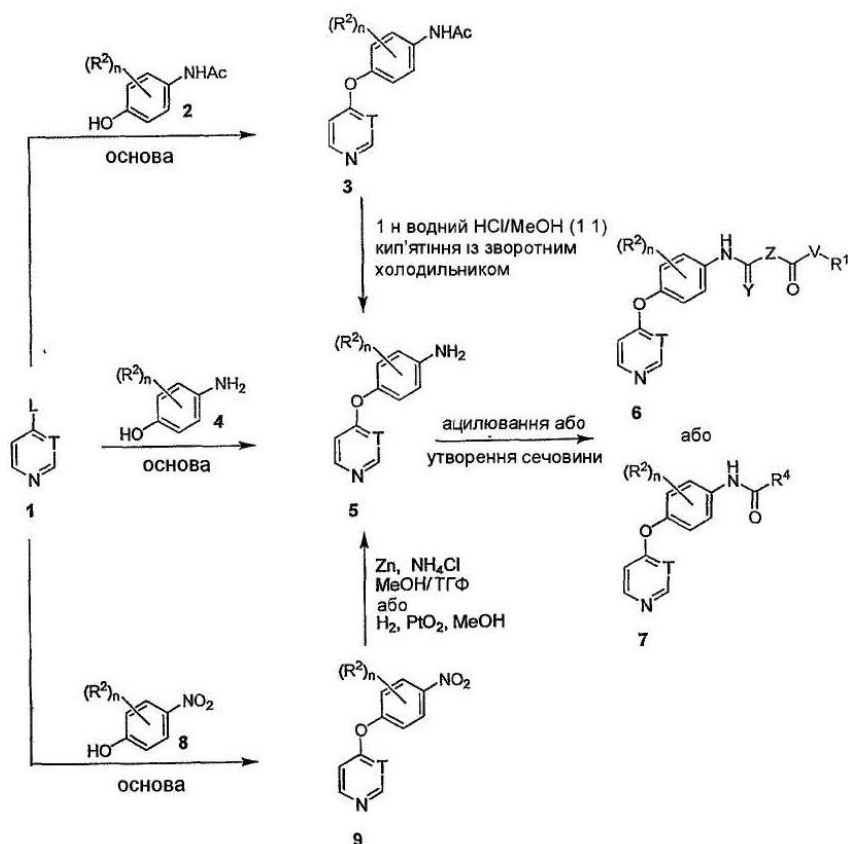
який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формул I або II, як визначено вище, в сполученні (одночасно або послідовно) з щонайменше одним іншим протираковим агентом. В переважному варіанті проліферативне захворювання являє собою рак.

Деякі сполуки Формули I та Формули II загалом можуть бути одержані у відповідності до наступних Схема 1-14. Сполуки легко синтезуються з використанням методів синтезу, відомих фахівцю в даній галузі. Сольвати (наприклад, гідрати) сполук Формули I та Формули II також знаходяться в межах даного винаходу. Способи сольватації загалом відомі з рівня техніки. Відповідно, сполуки за даним винаходом можуть існувати у вільній або гідратованій формі та можуть бути одержані за способами, приклади яких наведені на схемах нижче.

Загальні шляхи синтезу аналогів піридину та піримідину, описаних у винаході, проілюстровані на Схемі 1. Належним чином заміщений піридин або піримідин 1 може бути оброблений фенолами 2, 4 та 8, що містять функціональні групи, в присутності основи, такої як натрію гідрид, натрію гідроксид або калію карбонат, для одержання цільових ефірів 3, 5 та 9, відповідно. Видалення ацетамідної захисної групи сполуки 3 за допомогою водного HCl в метанолі забезпечує ключовий напівпродукт 5. Альтернативно, анілін 5 може бути одержаний із сполуки 9 шляхом відновлення нітрогрупи за допомогою цинкового пилю та амонію хлориду або каталізатора Адамса (платини (IV) оксид) в умовах гідрогенізації. Аналоги 6 та 7 далі можуть бути одержані шляхом ацилювання аніліну 5, наприклад, з використанням ізоціанатів, галогенангідридів кислот або шляхом обробки карбоною кислотою та реагентом сполучення, таким як: бензотриазол-1-

ілокситрис(триметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (реагент BOP), бромтрипіролідинофосфонію гексафторфосфат (PyBroP), O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (ТБТУ). Утворення ацилтіосечовини 6 (Y=S, Z=NH) може бути здійснене шляхом обробки аніліну 5 відповідним чином заміщеним ізотіоціанатом.

СХЕМА 1

T = CR¹⁹ або NL = група, яка уходить, така як галоген або NO₂

Два різні регіоізомерні аналоги амінопіримідину 14 та 19 можуть бути одержані з використанням шляхів синтезу, змальованих на Схемах 2 та 3. PMB-захиснений амінопіримідин 11, одержаний з комерційно доступного 2,4-дихлорпіримідину (10,

Aldrich), може бути перетворений на ефір 13 через анілін 12 з використанням таких же методів синтезу, як показані на Схемі 1. Видалення групи PMB з 13 може бути здійснене за допомогою трифтороцтової кислоти та анізолу з утворенням сполуки 14.

СХЕМА 2

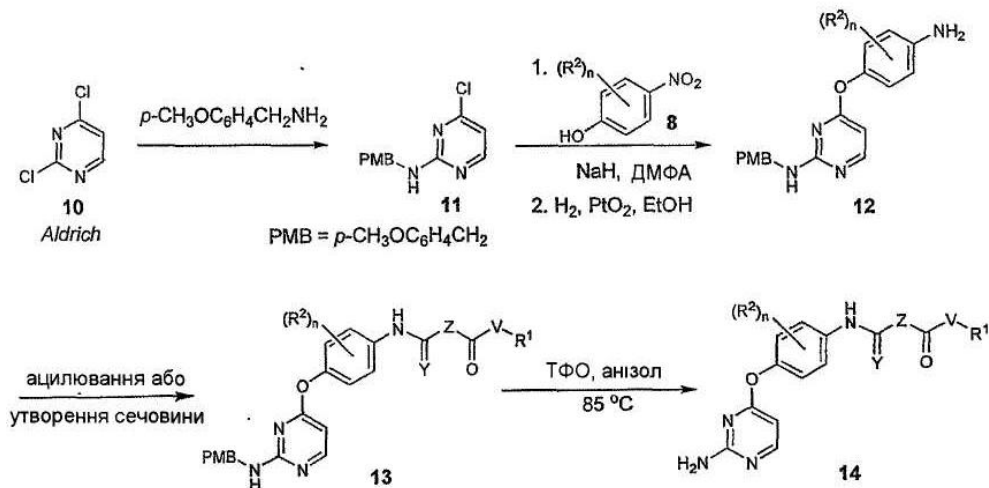
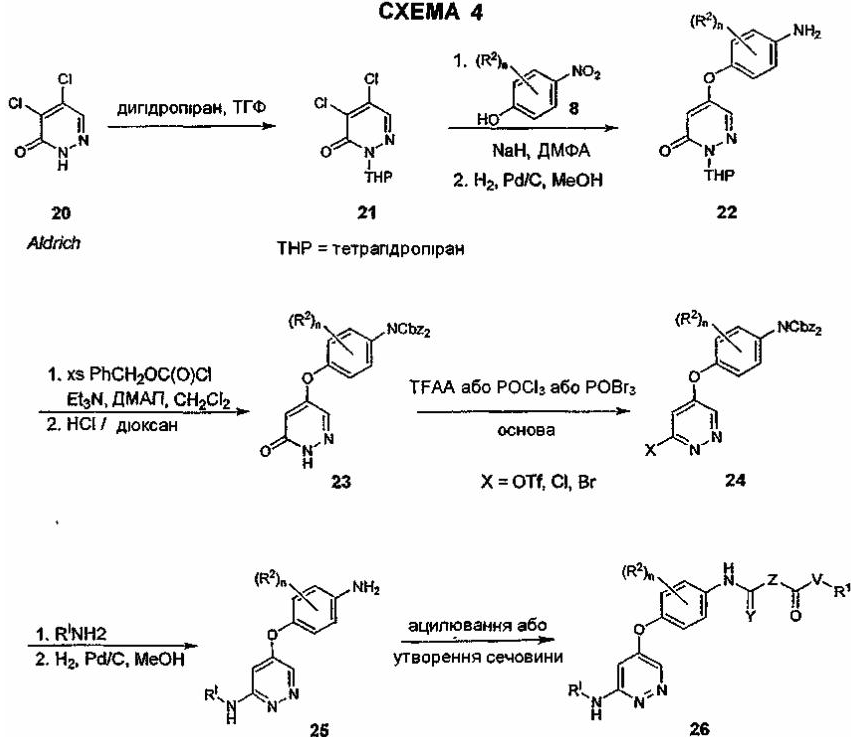


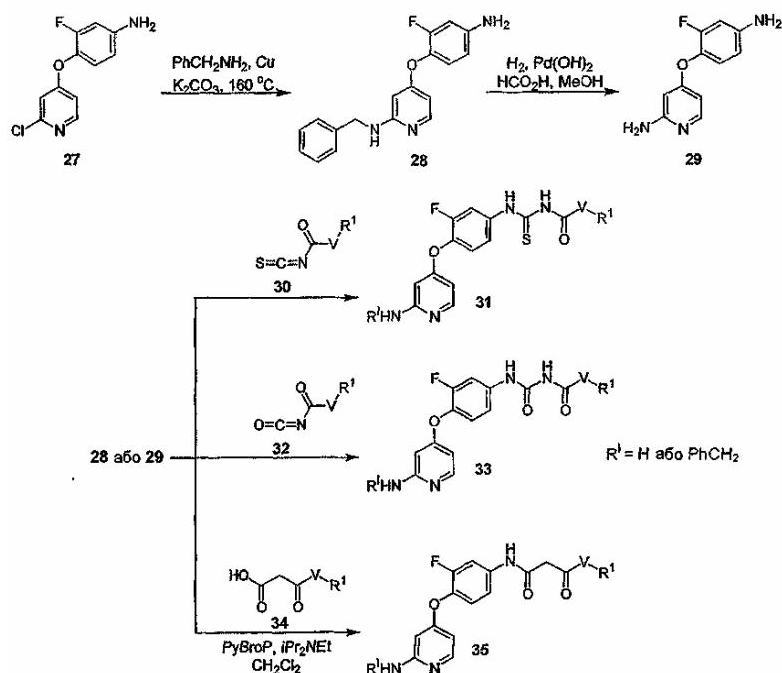
СХЕМА 4



Похідні 2-амінопіридину можуть бути виготовлені з використанням шляхів синтезу, показаних на Схемах 5 та 6. Анілін 27, одержаний за методами синтезу, описаними на Схемі 1, може бути перетворений на напівпродукт 28 при нагріванні з порошком Cu та калію карбонатом в бензиламіні (Схема 5). Видалення бензольної захисної групи

сполуки 28 в умовах каталітичної гідрогенізації з паладієм на вугіллі забезпечує амінопіридин 29. Напівпродукти 28 або 29 можуть бути оброблені ізоціанатами 30, ізоціанатами 32 та карбоновими кислотами 34 в присутності реагенту сполучення з одержанням ацилітїосечовини 31, ацилсечовини 33 та амідів 35, відповідно.

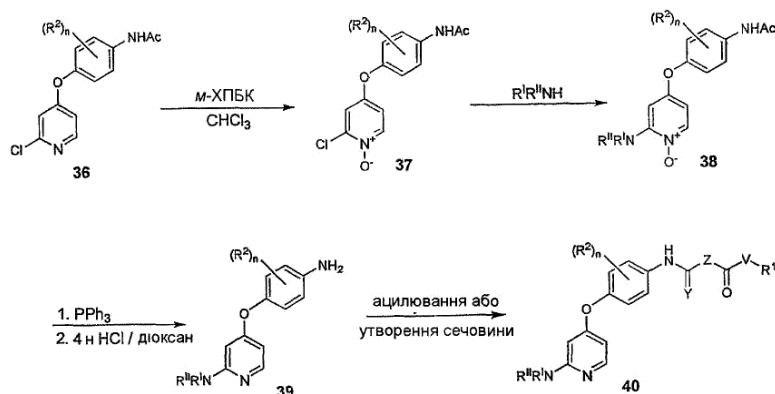
СХЕМА 5



У спорідненому підході 2-хлорпіридиновий напівпродукт 36, одержаний з використанням методів синтезу, описаних на Схемі 1 може бути перетворений на N-оксид 37 з використанням 3-хлорпероксибензойної кислоти (м-ХПБК) в хлороформі [див. WO2004/002410] (Схема 6). Обробка сполуки 37 відповідним чином заміщеним аміном

може давати напівпродукт 38. Відновлення N-оксиду сполуки 38, наприклад трифенілфосфіном, з наступним видаленням ацетамідної захисної групи в кислих умовах може забезпечувати анілін 39. Перетворення аніліну 39 на цільовий аналог 40 може бути здійснене з використанням методів синтезу, раніше описаних на Схемах 1-5.

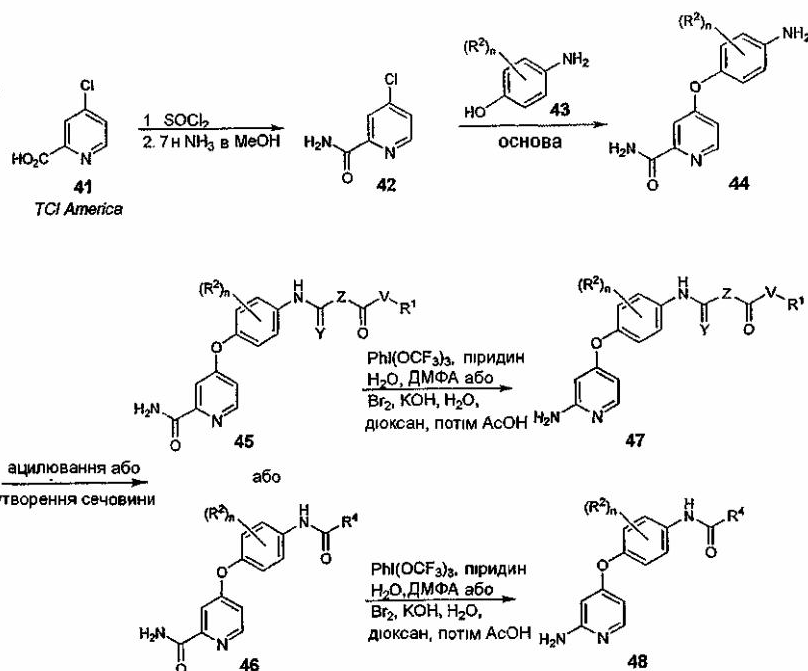
СХЕМА 6



В альтернативному підході до сполук, споріднених із 40, похідні 2-амінопіридину 47 та 48 можуть бути виготовлені у відповідності до послідовності синтезу, проілюстрованої на Схемі 7. До цього кінця 4-хлорпіколінова кислота (41, TCI America) може бути перетворена на 4-хлорпіколінамід (42) з використанням двостадійної методики, що включає тіонілхлорид, з наступним додаванням аміаку в метанолі. Сполучення напівпродукту 42 з похідним 4-амінофенолу 43 в прису-

тності основи, такої як калію трет-бутоксид може давати похідне піколінамиду 44. Ацилювання або утворення ацилсечовини напівпродукту 44 може забезпечувати напівпродукти, такі як 45 та 46. Обробка похідних піколінамиду 45 та 46 біс-(трифторацетокси)-йодбензолом, піридином та водою в ДМФА або бромом, калію гідроксидом у воді сприяє перегрупуванню Гофмана з утворенням цільових похідних 2-амінопіридину 47 та 48.

СХЕМА 7



Тіазолвмісні сполуки 53, 57 та 62 можуть бути одержані з використанням шляхів синтезу, показаних на Схемах 8-10. Витіснення груп, які уходять, із 49 (Схема 8) або 54 (Схема 9) аніліном/фенолом 50 може забезпечувати напівпродукти 51 та 55, відповідно. Продемонстровано, що відновлення

замісників 51 та 55, які містять нітрогрупу, цинковим пилом та амонію хлоридом в суміші ТГФ-МєОН дає аніліни 52 та 56, відповідно. Перетворення анілінів 52 та 56 на цільові сполуки 53 та 57 може бути здійснене з використанням методів синтезу, описаних раніше (див. вище).

СХЕМА 8

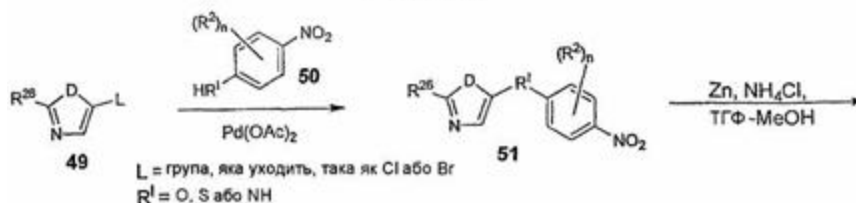
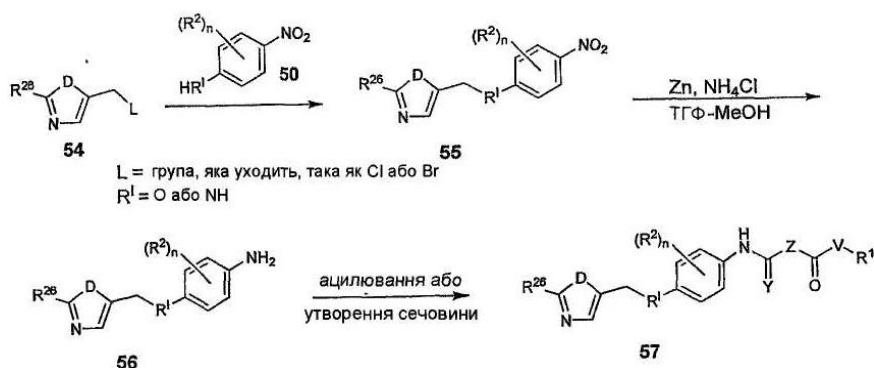


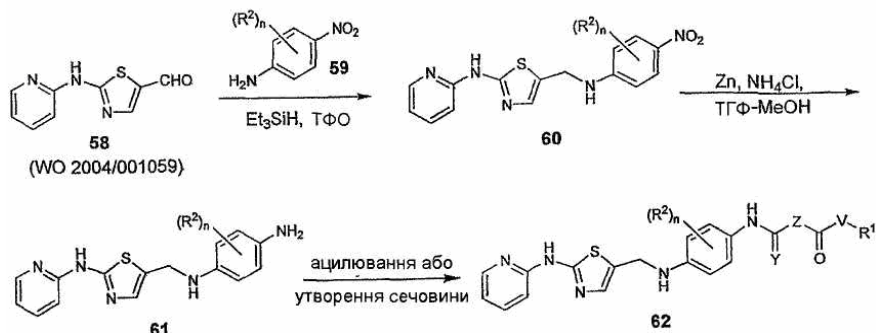
СХЕМА 9



Відновлювальне амінування альдегіду 58, що може бути здійснене з використанням способів, описаних в WO 2004/001059, які включені до даного опису шляхом посилання у всій їх повноті, з використанням відповідним чином заміщеного

аніліну 59 може давати напівпродукт 60, що містить нітрогрупу (Схема 10). Цільове похідне тіазолу 62 далі може бути одержане з використанням методів синтезу, подібних до описаних Схемах 8 та 9.

СХЕМА 10



Введення різних замісників в положення 3 піридинового ядра може бути здійснене з використанням методів синтезу, показаних на Схемі 11. З цією метою 4-хлор-3-йодпіридин [63, Tabanella, S. et al. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 4254-4261] може бути сполучений з 4-нітрофенольним похідним 8 в

присутності основи, такої як дізопропілетиламін (основа Ханіга) з одержанням цільового йодидного напівпродукту 64. Далі можуть бути здійснені численні реакції сполучення, опосередковані металоорганічними сполуками, з прикладами йодидного похідного 64, проілюстрованими на Схемі 11. Йо-

дид 64 може бути оброблений аміном ($R''R'NH$), заміщеними алкінами 66, арилборонатами 67, вінілстананами та α,β -ненасиченими естерами в присутності паладієвого або мідного каталізатора з одержанням напівпродуктів 65, 68-71, відповідно. Нітро-фрагмент сполук 65 та 68-71 може бути відновлений, наприклад з використанням цинкового пилу та амонію хлориду в суміші ТГФ-МеОН та одержані анілінові напівпродукти можуть бути ацильовані з використанням методів синтезу, раніше описаних на Схемах 1-5.

Напівпродукт 71 далі може бути перетворений на α,β -ненасичені аміді 73 (Схема 12). Сполука 72, одержана шляхом гідролізу естеру 71 за сприяння кислоти, може бути сполучена з різними амінами ($R''R'NH$) в присутності реагенту сполучення, такого як, не обмежуючись ними ЕДКІ, ТБТУ, DCC, з одержанням цільового амідного напівпродукту 73. Відновлення нітро-фрагменту 73 та наступне ацилювання необхідного анілінового напівпродукту може бути здійснене з використанням методів синтезу, раніше описаних на Схемах 1-5.

СХЕМА 11

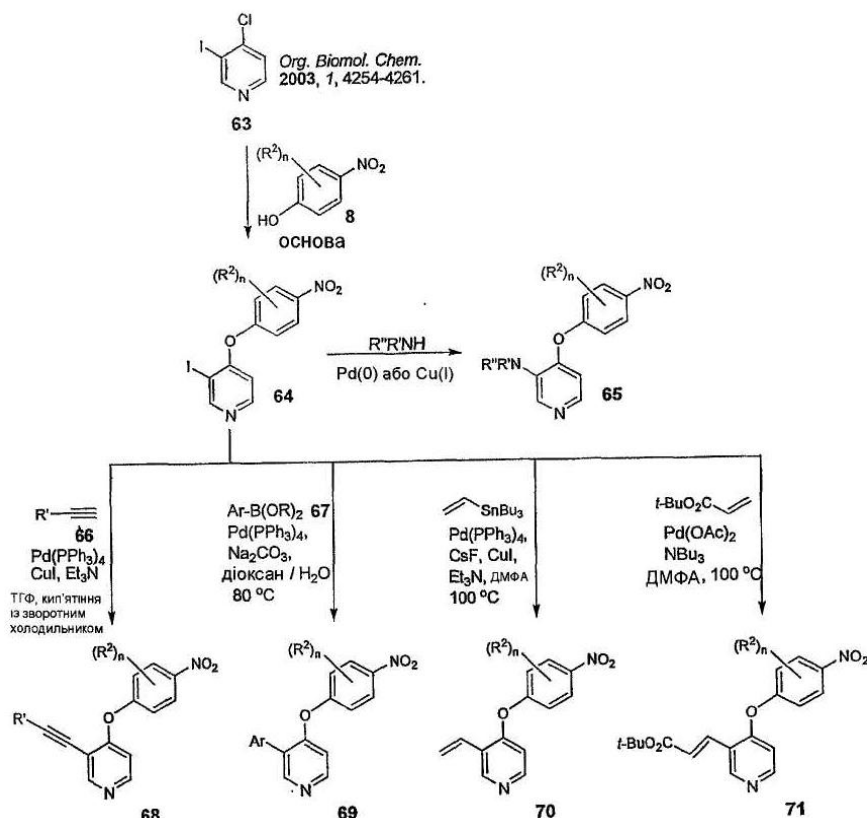
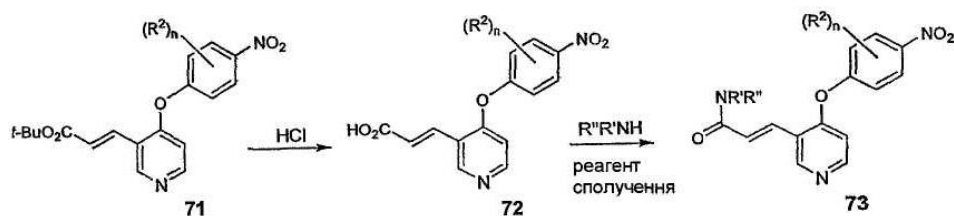


СХЕМА 12

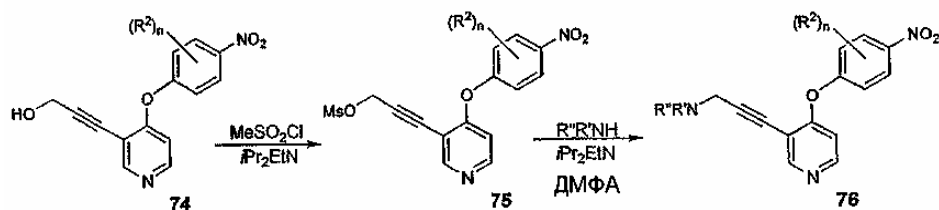


Напівпродукт 74 також може бути додатково модифікований для одержання пропаргілових амінів 76 (Схема 13). Введення мезитильного залишку в пропаргіловий спирт 74 може бути здійснене з використанням метансульфонілхлориду в присутності основи, такої як дізопропілетиламін (основа Ханіа), з одержанням мезилату 75. Витіснення

мезилатної групи сполуки 75 за допомогою різноманітних амінів ($R^{11}R^{12}NH$) може забезпечувати пропаргілові аміни 76.

Відновлення нітро-фрагменту 76 та наступне ацилювання необхідного анілінового напівпродукту може бути здійснене з використанням методів синтезу, раніше описаних на Схемах 1-5.

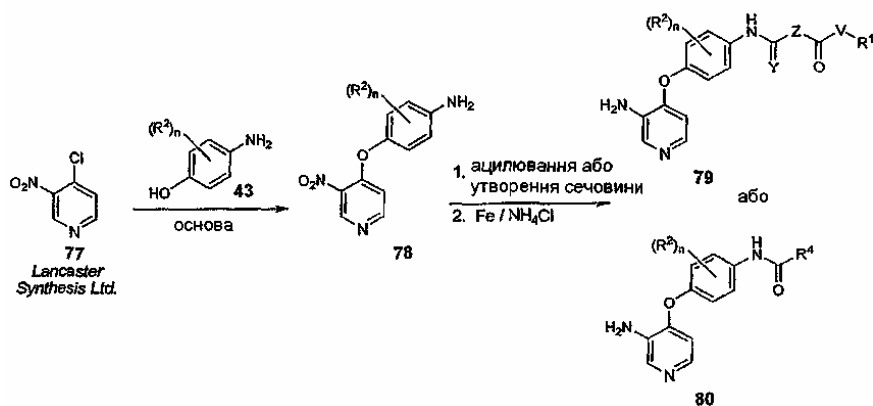
СХЕМА 13



3-Амінопіридинові похідні 79 та 80 можуть бути одержані у відповідності до шляху синтезу, описаного на Схемі 14. З цією метою 4-хлор-3-нітропіридин (77, Lancaster Synthesis Ltd.) може бути сполучений з 4-амінофенолом в присутності основи, такий як натрію гідрид в ДМФА, з одержанням напівпродукту 78, що містить нітрогрупу.

Методи синтезу, описані вище, можуть бути використані для перетворення напівпродукту 78 на цільові сполуки 79 та 80. Амінний замісник у 79 та 80 також може бути додатково модифікований, наприклад, шляхом алкілювання, ацилювання, арилування або сульфонування.

СХЕМА 14



Введення замісників в положення 5- або 3- амінопіридинового кільця може бути здійснене з використанням йодидних напівпродуктів 83 та 86, відповідно (Схеми 15 та 16). 2-Карбоксамідне похідне 81 може бути перетворене на 2-амінопіридинове похідне 82 з використанням протоколу перегрупування Гофмана, раніше описаного на Схемі 7. Йодування положення 5 сполуки 82 може бути здійснене за допомогою N-йодсукциніміду в суміші ацетонітрил/ізопропанол з одержанням цільового йодидного напівпродукту 83. Альтернативно, трет-бутил-4-хлорпіридин-2-ілкарбамат (84, CB Research та Development Inc.) може бути перетворений на трет-бутил-4-хлор-3-

йодпіридин-2-ілкарбамат (85) шляхом двохстадійного процесу з використанням N-бутиллітію в ТГФ при низькій температурі з наступним додаванням йоду. Видалення N-Вос (трет-бутилкарбамат) захисної групи 85 за допомогою киплячого із зворотним холодильником водного гідроброміду з наступним сполученням хлоридного напівпродукту з 4-нітрофенольним похідним 8 в присутності діізопропіламіну (основа Ханіга) в N-метилпіролідині (НМП) при підвищеній температурі може забезпечувати йодидний напівпродукт 86. Йодидні напівпродукти 83 та 86 можуть бути перетворені далі з використанням способів синтезу, подібним до раніше описаних на Схемі 11.

СХЕМА 15

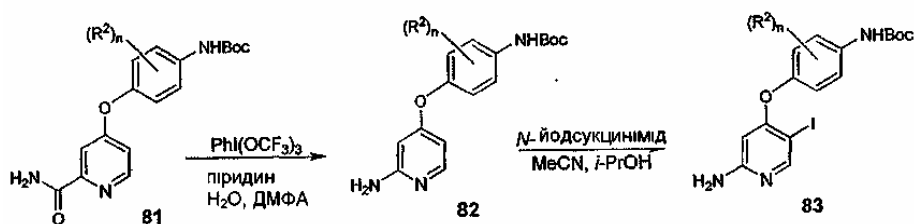
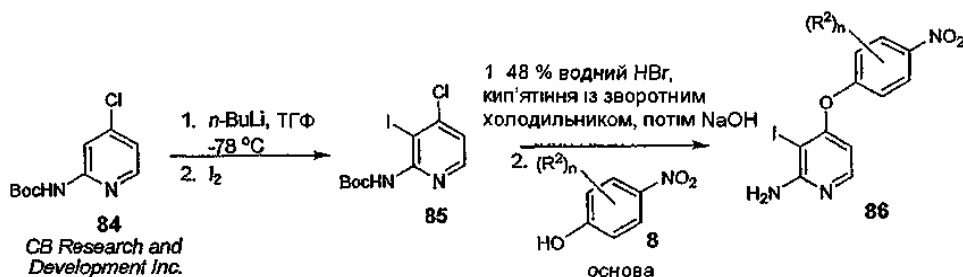


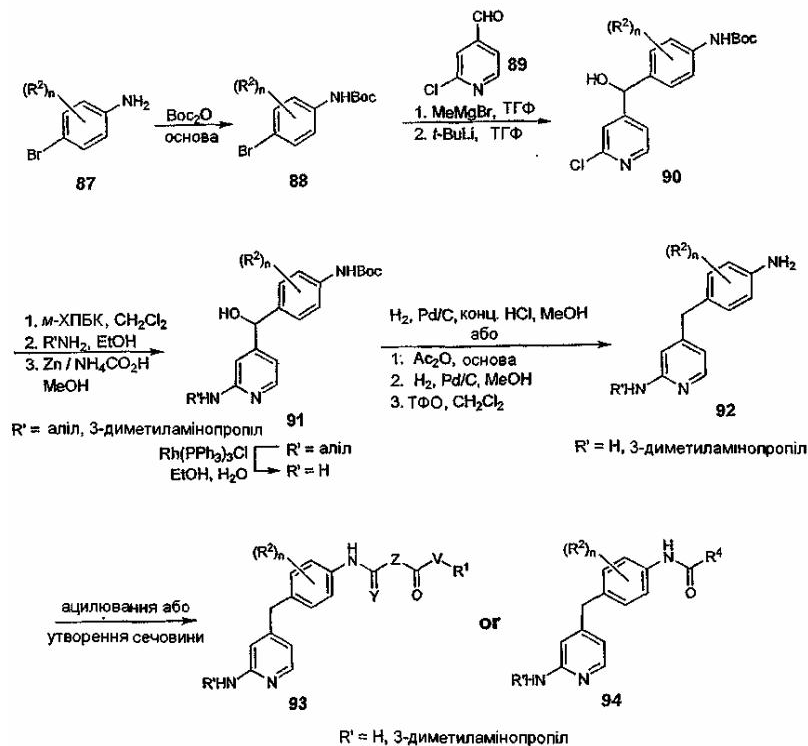
СХЕМА 16



Зв'язані за допомогою метилєну (B=CH₂) аналог 93 та 94 можуть бути одержані у відповідності до послідовності синтезу, показаної на Схемі 17. Сполука 88, одержана в результаті захисту N-Boc 4-броманілінового похідного 87, може бути оброблена метилмагнію бромідом з наступним додаванням трет-бутиллітію та 2-хлорізонікотинальдегід [Frey, L. F. et al. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6815-6818] при низькій температурі з одержанням напівпродукту 90. Окиснення піридинового кільця сполуки 90 за допомогою 3-хлорпероксибензойної кислоти (м-ХПБК) з наступним витісненням хлорного замісника з використанням аміну (R'¹NH₂) та подальшим відновленням N-оксидного напівпродукту з використанням цинку та амонію формиату в метанолі може забезпечувати напівпродукт 91. У випадку використання аліламіну як нуклеофільно-

го аміну (R'¹NH₂), алільна група може бути видалена з аміну 91 з використанням родієвого каталізатора в суміші етанол-вода. Видалення гідроксильної групи сполуки 91 може бути здійснене двома різними способами. Наприклад, гідроліз сполуки 91 в присутності паладієвого каталізатора з наступним зняттям захисту групи N-Boc аніліну в кислих умовах (HCl в метанолі) може давати сполуку 92. Альтернативно, сполука 92 може бути одержана шляхом ацилювання спирту 91 та наступного гідролізу напівпродукту в присутності паладієвого каталізатора та видалення захисної групи N-Boc в кислих умовах (трифтороцтова кислота в метилєнхлориді). Напівпродукт 92 далі може бути ацильований з одержанням цільових сполуки 93 та 94 з використанням методів синтезу, раніше описаних на Схемах 1-5.

СХЕМА 17



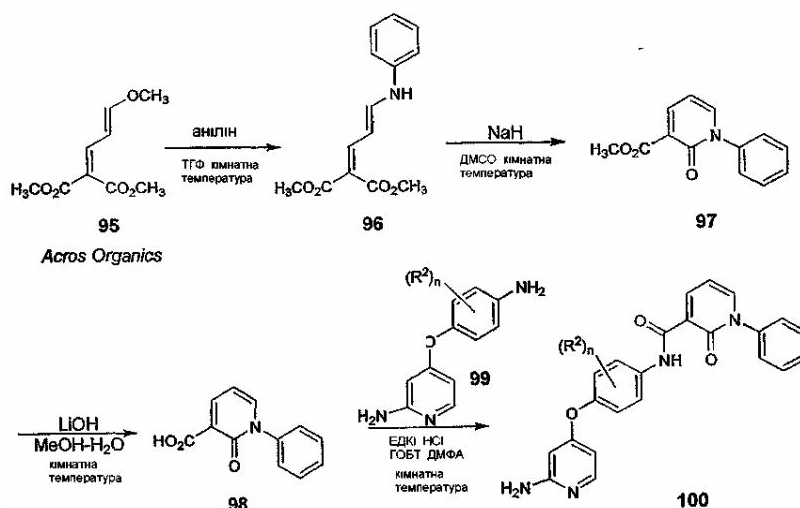
Гетероциклічні амідні похідні 100 та 105 можуть бути одержані у відповідності до шляхів синтезу, показаних на Схемах 18 та 19. З цією метою метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-

карбоксилат (97) може бути одержаний шляхом двостадійного процесу, починаючи з комерційно доступного (Е)-диметил-2-(3-метоксиалілідєн)малонату (95) (Схема 18). Таким чином,

обробка сполуки 95 аніліном при кімнатній температурі може забезпечувати напівпродукт 96, який далі може бути циклізований в присутності основи, такої як натрію гідрид в диметилсульфоксиді, з утворенням 97. Гідроліз напівпродукту 97 в основних умовах може забезпечувати 2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (98). Кар-

бонова кислота 98 далі може бути сполучена з аніліновим похідним 99 в присутності реагенту сполучення, такого як 1-(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду гідрохлорид (ЕДКІ) та гідроксибензотриазол (ГОБТ) в ДМФА з одержанням цільової сполуки 100.

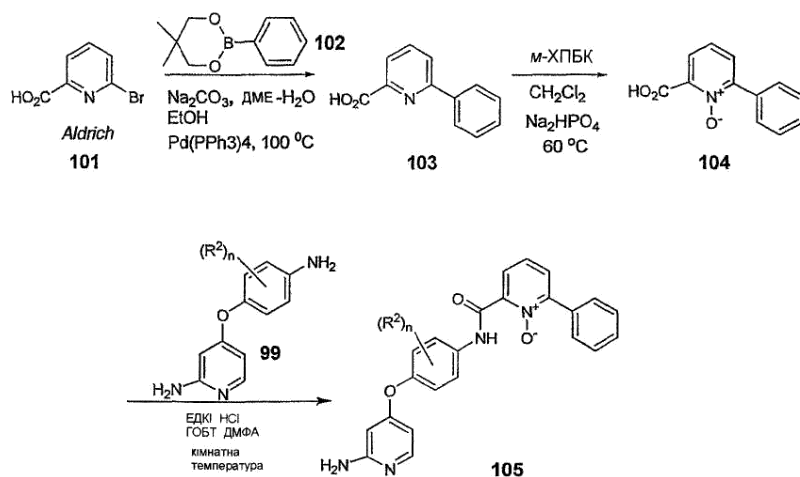
СХЕМА 18



Напівпродукт піридинного N-оксиду 104 (Схема 19) може бути одержаний шляхом двостадійного процесу, в ході якого здійснюють взаємодію комерційно доступної 6-бромпіколінової кислоти (101) з феніл-1,3,2-диоксаборинаном 102

(Aldnch) в присутності каталізатора паладію (0) та натрію карбонату, з наступним окисненням необхідного напівпродукту 103 при підвищеній температурі. Сполучення напівпродукту 104 з аніліновим похідним 99 може давати цільову сполуку 105

СХЕМА 19



Сполуки Формули I та Формули II є корисними в лікуванні численних видів раку, в тому числі, не обмежуючись ними, наступні:

(а) карцинома, в тому числі карцинома сечового міхура, молочної залози, ободової кишки, нирки, печінки, легень, в тому числі мілкоклітинний рак легень, стравоходу, жовчного міхура яєчника, підшлункової залози, шлунку, шийки матки, щитоподібної залози, передміхурової залози та шкіри, в тому числі карцинома лускатих клітин;

(b) пухлині кровотворних органів лімфоїдного походження, в тому числі лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, В-клітинна лімфома, Т-клітинна лімфома, ходжкінська та не-ходжкінська лімфома, волосатоклітинна лімфома та лімфома Буркетта;

(с) пухлині кровотворних органів мієлоїдного походження, в тому числі гостра та хронічна мієлогенна лейкемія, мієлодиспластичний синдром та промієлоцитарна лейкемія;

(d) пухлини мезенхімального походження, в тому числі фібросаркома і рабдіоміосаркома;

(e) пухлини центральної і периферичної нервової системи, в тому числі астроцитомы, нейробластома, гліома і шванноми; та

(f) інші пухлини, в тому числі меланома, семінома, тератокарцинома та остеосаркома, пігментна ксенодерома, ксератоксанта, фолікулярний рак щитоподібної залози та саркома Капоші.

Внаслідок ключової ролі протеїнкіназ в регулюванні проліферації клітин в цілому, інгібітори можуть діяти як оборотні цитостатичні агенти, які можуть бути корисними в лікуванні будь-якого патологічного процесу, який характеризується аномальною проліферацією клітин, наприклад, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, родинний аденоматозний поліпоз, нейрофіброматоз, ретенноз після ангіопластики або судинної хірургії, утворення гіпертрофічних рубців, запальне захворювання кишечника, відторгнення трансплантату, ендотоксичний шок та грибкові інфекції.

Сполуки Формул I та II як модулятори апоптоза, є корисними в лікуванні раку (в тому числі, не обмежуючись ними, види, вказані в будь-якому розділі даного опису), вірусні інфекції (в тому числі, не обмежуючись ними, вірус герпеса, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна-Барра, вірус Синдбіс та аденовірус), профілактики розвитку СНІДу у ВІЛ-інфікованих сполук, аутоімунних захворювань (в тому числі, не обмежуючись ними, системний червоний вовчак, аутоімунно опосередкований гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, запальне захворювання кишечника та цукровий діабет аутоімунного генеза), нейродегенеративні захворювання (в тому числі, не обмежуючись ними, хворобу Альцгеймера, пов'язану із СНІДом деменцію, хворобу Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, пігментний ретиніт, атрофію м'язів спини та мізочкову дегенерацію корінців нервів), мієлодиспластичних синдромів, апластичної анемії, ішемічного пошкодження, асоційованого з інфарктом міокарду, інсультом та пошкодженням внаслідок реперфузії, аритмії, атеросклерозу, індукованих токсинами або пов'язаних з алкоголем захворювань печінки, гематологічних захворювань (в тому числі, не обмежуючись ними, хронічну анемію та апластичну анемію), дегенеративних захворювань скелетно-м'язової системи (в тому числі, не обмежуючись ними, остеопороз та артрит), риносинуситу внаслідок чутливості до аспірину, цистофіброзу, множинного склерозу, захворювань нирок та болю при раку.

Сполуки Формул I та II можуть модулювати рівень синтезу РНК та ДНК в клітині. Вказані агенти, таким чином, мають бути корисними в лікуванні вірусних інфекцій (в тому числі, не обмежуючись ними, ВІЛ, папіломавірус людини, вірус герпеса, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна-Барра, вірус Синдбіс та аденовірус).

Сполуки Формул I та II можуть бути корисними для хіміопрофілактики раку. Хіміопрофілактика визначається як інгібування розвитку інвазійного раку шляхом блокування початкового кроку мутагенезу або шляхом блокування прогресування

перед-злоякісних клітин, які вже страждають на інсульт, або інгібування рецидиву пухлини.

Термін "протираковий" агент включає будь-який відомий агент, що є корисним для лікування раку, в тому числі 17 α -етинілестрадіол, діетилstilbестрол, тестостерон, преднізон, флуоксиместерон, дромостанолон пропіонат, тестолактон, мегестролу ацетат, метилпреднізолон, метилтестостерон, преднізолон, триамцинолон, хлоротрианизон, гідроксипрогестерон, аміноглютетімід, естрамустин, медрохипрогестерону ацетат, лейпролід, флутамід, тореміфен, золадекс, інгібітори металопротеїнази матриксу, інгібітори VEGF, в тому числі анти-VEGF антитіла, такі як Авастин, а також молекули невеликого розміру, такі як ZD6474 та SU6668, ваталаніб, BAY-43-9006, SUI 1248, CP-547632 та CEP-7055 також включені. Анти-Her2 антитіла від Genentech (такі, як Герцептин) також можуть бути використані. Придатні інгібітори. EGFR включають гефітініб, ерлотиніб та цетуксимаб. Інгібітори Pap Her включають канертуніб, EKB-569 та GW-572016. Також включені інгібітори Src, а також Casodex® (бікалутамід, Astra Zeneca), тамоксифен, інгібітори MEK-1 кінази, інгібітори MAPK кінази, інгібітори PI3 та інгібітори PDGF, такі як іматиніб. Також включені анти-ангіогенні та анти-васкулярні агенти, які шляхом переривання току крові до солідних пухлин приводять ракові клітини в стан спокою, позбавляючи їх поживних речовин. Кастрація, яка також залишає андроген-залежні карциноми в не проліферативному стані, також може застосовуватися. Також включені інгібітори IGF1R, інгібітори нерцепторних та рецепторних тирозинкіназ та інгібітори сигналу інтегрину. Додаткові протиракові агенти включають агенти, що стабілізують мікротрубочки, такі як паклітаксел (також відомий як Таксол®), доцетаксел (також відомий як Такотер®), 7-О-метиліометилпаклітаксел [розкритий в U.S. 5,646,176], 4-дезацетил-4-метилкарбонатпаклітаксел, 3'-трет-бутил-3'-N-трет-бутилоксикарбоніл-4-деацетил-3'-дефеніл-S'-N-дебензоіл-4-О-метоксикарбоніл-паклітаксел (розкритий в USSN 09/712,352 поданий 14 листопада 2000), C-4 метилкарбонатпаклітаксел, епотилон А, епотилон В, епотилон С, епотилон D, дезоксиепотилон А, дезоксиепотилон В, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тіазоліл)епотиміл]-4-аза-17 оксабіцикло [14,1,0]гептадекан-5,9-діон [розкритий в WO 99/02514], [1S-[1R*,3R*(E),7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-(амінометил)-4-тіазоліл]-1-метилепотиміл]-7,11-дигідрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-4-17-діоксабіцикло[14,1,0]-гептадекан-5,9-діон [розкритий в USP 6,262,094] та їх похідні; а також агенти, що руйнують мікротрубочки. Також придатними є інгібітори CDK, антипроліферативний інгібітор клітинного циклу епідофілотоксин; антинеопластичний фермент; інгібітор топоізомери; прокарбазин; мітоксантрон; координаційні сполуки платини, такі як цисплатин та карбоплатин; модулятори біологічної реакції; інгібітори росту; антигормональні терапевтичні агенти; лейковарин; тегафур; а також гемопоетичні фактори росту.

Додаткові цитотоксичні агенти включають мексалан, гексаметилмеламін, тіотепа, цитарабін, ідатрексат, триметрексат, дакарбазин, L-аспарагіназу, камптотецин, топотекан, бікалутамід, флутамід, лейпролід, похідні піридобензоїдолу, інтерферони та інтерлейкіни.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, які містять активний інгредієнт, можуть існувати у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, льодяників, водних або масляних суспензій, порошків або гранул, що піддаються диспергуванню, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути виготовлені у відповідності до будь-якого способу, відомого з рівня техніки для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть включати один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджуючих агентів, ароматизаторів, барвників та консервантів, з метою забезпечення фармацевтично досконалих і приємних на смак препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятими допоміжними речовинами, які є придатними для виробництва таблеток. Такі допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розбавлювачі, такі як кальцію карбонат, натрію карбонат, лактоза, кальцію фосфат або натрію фосфат; агенти, що сприяють грануляції та розпаданню, наприклад, мікрокристалічна целюлоза, натрій кроскармелоза, крохмаль кукурудзяний або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, желатин, полівінілпіролідон або акацієва камедь, а також змащувальні агенти, наприклад, магнію стеарат, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття, або можуть мати покриття, нанесене за допомогою відомих технік для маскування неприємного смаку лікарського засобу або затримки розпадання та абсорбції в шлунково-кишковому тракті, і таким чином, забезпечувати подовжену дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний водорозчинний матеріал для маскування смаку, такий як гідроксипропілметилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза, або матеріал для затримки вивільнення, такий як етилцелюлоза, целюлози ацетат бутират.

Рецептури для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розбавлювачем, наприклад, кальцію карбонатом, кальцію фосфатом або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водорозчинним носієм, таким як поліетиленгліколь або масляне середовище, наприклад, арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії містять активний матеріал в суміші з допоміжними речовинами, придатними для виробництва водних суспензій. Такі допоміжні речовини являють собою суспендувальні агенти, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова

камедь та акацієва камедь; диспергувальні або зволожувальні агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад, лецитин, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліоксиетилену стеарат; або продуктами конденсації етиленоксиду з аліфатичними спиртами з довгим ланцюгом, наприклад, гептадекаетиленоксиетанол, або продуктам конденсації етиленоксиду з частковими ефірами, одержаними з жирних кислот і гекситолу, такого як поліоксиетилен сорбітол моноолеат, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими ефірами, одержаними з жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад, поліетиленсорбітан моноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів, та один або більше підсолоджуючих агентів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можуть бути виготовлені суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, сезамовій олії або кокосовому маслі, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загущувальний агент, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджуючі агенти, такі як наведені вище, та ароматизатори можуть бути додані для забезпечення приємного на смак препарату для перорального застосування. Вказані композиції можуть зберігати стабільність завдяки додаванню антиоксиданту, такого як бутильований гідроксисанізол або альфа-токоферол.

Порошки та гранули, що піддаються диспергуванню, придатні для виготовлення водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт в суміші з диспергувальним або зволожувальним агентом, суспендувальним агентом та одним або більше консервантами. Прикладами придатних диспергувальних або зволожувальних агентів та суспендувальних агентів є ті, які були наведені вище. Додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджувальні агенти, ароматизатори і барвники, також можуть бути присутні. Такі композиції можуть зберігати стабільність завдяки додаванню антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть існувати у формі емульсій масло-у-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або суміші цих компонентів. Придатні емульгуючі агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад, соєвий лецитин, а також ефірами або частковими ефірами жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад, сорбітан моноолеат, а також продуктами конденсації вказаних часткових ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксиетилен сорбітан моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувальні агенти, ароматизатори, консерванти та антиоксиданти.

Сиропи та еліксири можуть бути створені з підсолоджуючими агентами, наприклад, гліцерин,

пропіленгліколь, сорбітол або сахароза. Такі рецептури також можуть містити емульгатори, консерванти, ароматизатори та барвники, а також антиоксидант.

Фармацевтичні композиції можуть існувати у формі стерильних ін'єкційних водних розчинів. Серед придатних розчинників і носіїв, які можуть використовуватися, - вода, розчин Рингера та ізотонічний розчин натрію хлориду.

Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильну ін'єкційну мікроемульсію масло-у-воді, в якій активний інгредієнт розчинений в масляній фазі. Наприклад, активний інгредієнт може бути спочатку розчинений у суміші соєвої олії і лецитину. Далі масляний розчин вводять в суміш води і гліцерину та обробляють для утворення мікроемульсії.

Ін'єкційні розчини або мікроемульсії можуть бути введені в кровотік пацієнта за допомогою ін'єкції місцевого болюсу. Альтернативно, може бути переважним введення розчину або мікроемульсії таким чином, щоб підтримувати постійну концентрацію розчиненої речовини в кровотоці. Для підтримання такої постійної концентрації можуть застосовуватися пристрої для безперервного внутрішньовенного введення. Прикладом такого пристрою є внутрішньовенний насос Delfec-CADD-PLUS, модель 5400.

Фармацевтичні композиції можуть існувати у формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії для внутрішньом'язового або підшкірного введення. Така суспензія може бути виготовлена у відповідності до рівня техніки з використанням придатних диспергувальних або зволожувальних агентів і суспендувальних агентів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному розбавлювачі або розчиннику, придатному для парентерального введення, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. Крім того, як розчинник або середовище суспендування традиційно використовують стерильні нелеткі масла. З цією метою будь-яке легке нелетке масло може бути використане, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у виготовленні ін'єкційних лікарських форм використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки формули I також можуть вводитися у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засоби. Такі композиції можуть бути виготовленні змішуванням лікарського засобу з придатною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при звичайних температурах, але рідкою при температурі прямої кишки, 1, таким чином, буде плавитися в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі матеріали включають кокосове масло, гліцеринований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетиленгліколів з різною молекулярною масою і ефіри жирних кислот та поліетиленгліколю.

Для місцевого застосування використовують креми, мазі, гелі, розчини або суспензії, і т. п., які містять сполуку формули I. (З метою такого застосування місцевого застосування буде включати полоскання для рота і горла.)

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в інтраназальній формі шляхом місцевого застосування придатних інтраназальних розчинників і пристроїв для введення, або трансдермально, з використанням форми трансдермальних шкірних пластрів, добре відомих спеціалістам в даній галузі. Для введення у вигляді системи трансдермальної доставки введення дози скоріше буде безперервним, ніж переривчастим, протягом курсу лікування. Сполуки за даним винаходом також можуть бути введені у вигляді супозиторію з використанням таких основ, як масло какао, гліцеринізований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетиленгліколів з різною молекулярною масою і ефіри жирних кислот та поліетиленгліколю.

Якщо сполуки за даним винаходом вводять суб'єкту-людині, добова доза звичайно буде визначатися лікарем причому дози будуть звичайно варіювати в залежності від віку, маси тіла, статі та відповіді конкретного пацієнта, а також вираженості симптомів у пацієнта.

Якщо рецептура містить фіксовану дозу, в таких комбінованих продуктах використовують сполуки за винаходом в інтервалі доз, описаному вище, а також інший фармацевтично активний агент або засіб лікування в придатному для нього інтервалі доз. Сполуки формули I також можуть бути введенні послідовно з відомими протираковими або цитотоксичними агентами, якщо комбінована рецептура є непридатною. Винахід не обмежується послідовністю введення; сполуки формули I можуть бути введені до або після введення відомого протиракового або цитотоксичного агента(ів).

Аналізи

Фармакологічні властивості сполук за даним винаходом можуть бути підтверджені за допомогою численних фармакологічних аналізів. Наведені далі приклади фармакологічних аналізів здійснювалися з використанням сполук у відповідності до винаходу та їх солей.

Аналіз Met кінази

Реактиви	Кінцева концентрація в суміші субстрату
Запасний розчин	
Трис-HCl (1M, pH7,4)	20mM
MnCl ₂ (1M)	1mM
DTT (1M)	1mM
BSA (100мг/мл)	0,1мг/мл
PolyGlu:Tyr (10мг/мл)	0,1мг/мл
АТФ (1мм)	1мкм
γ-АТФ (10мкМ/мкл)	0,2мкМ/мл

Буфер	Суміш ферментів
20мкл 1M DTT	4мкл ферменту GST/Met (3,2мг/мл)=10нг/рхл
200мкл 1M Трис-HCl, pH7,4	Необхідна кількість буферу до 12мл
20мкл 100мг/мл BSA	
Необхідна кількість H ₂ O до 20мл	

Суміші для інкубації, які використовували для аналізу Met кінази, містили синтетичний субстрат

PolyGlu:Тур (4:1), АТФ, АТФ- γ - ^{32}P та буфер, що містить Mn^{+4} та/або Mg^{+2} , DTT, BSA та Трис буфер. Реакційні суміші інкубували протягом 60хв. при 27°C та зупиняли реакцію додаванням холодної трихлороцтової кислоти (ТСА) до кінцевої концентрації 4%. Осад ТСА збирали на однофільтрові планшети GF/C (Packard Instrument Co, Meriden, CT) з використанням універсального пристрою для збирання Filtermate (Packard Instrument Co, Meriden, CT) та фільтри кількісно вимірювали з використанням TopCount-well підинного сцинтиляційного лічильника (Packard Instrument Co, Meriden, CT). Криві "доза-реакція" будували для визначення концентрації, необхідної для інгібування 50% активності кінрази (IC_{50}). Сполуки розчиняли з концентрацією 10мМ в диметилсульфоксиді (ДМСО) та оцінювали при шести концентраціях, кожна в чотириразовому повторенні. Кінцева концентрація диметилсульфоксиду в аналізах становила 1%. Значення IC_{50} одержували за допомогою нелінійного регресивного аналізу з коефіцієнтом варіації (стандартне відхилення/середнє значення, $n=6$)=16%.

Переважають сполуки за винаходом інгібують кінразу Met із значеннями IC_{50} від 0,01 до 100мкМ. Для найбільш переважних сполук значення IC_{50} становлять менше 0,5мкМ.

Додатковий об'єкт винаходу також включає фармацевтичні засоби для застосування, описаного вище, в тому числі для контролю раку, запалення та артриту, які містять щонайменше одну сполуку Формули I та Формули II, як визначено вище, або щонайменше одну з її фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, а також застосування сполуки Формули I та Формули II, як визначено вище, для одержання фармацевтичного засобу, який володіє активністю проти проліферативних захворювань, як описано вище, в тому числі проти раку, запалення та/або артриту.

Наступні Приклади та Способи одержання описують спосіб та процес виготовлення з використанням винаходу та є ілюстративними, а не обмежувачими. Слід розуміти, що можуть існувати інші варіанти, які знаходяться в дусі і межах винаходу, як визначено доданими пунктами формули.

Приклади

Винахід далі буде описаний за допомогою наступних робочих прикладів, що являють собою переважні варіанти винаходу. Всі реакції здійснювали при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки в атмосфері сухого азоту або аргону. Всі операції упарювання та випарювання здійснювали на ротаторному випарювачі при зниженому тиску. Комерційні реагенти використовували в тому вигляді, в якому вони надійшли, без додаткового очищення. Розчинники було комерційної якості та використовувалися без додаткового сушіння або очищення. Флеш-хроматографію здійснювали з використанням силікагелю (EMerck Kiesegel 60, 0,040-0,060мм).

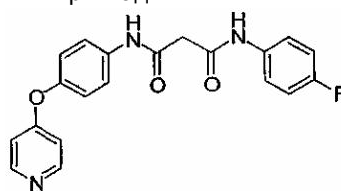
Аналітичну обернено-фазну (RP) ВЕРХ здійснювали з використанням колонки Phenomenex Luna Cl 8 S5 4,6мМ×50мм або колонки YMC S5 ODS 4,6×50мм. В кожному випадку 4хв. застосовували лінійний градієнт (від 100% А. 0% В до 0%

А: 100% В) з наступною системою рухомої фази: А=90% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}+0,2\% \text{H}_3\text{PO}_4$; В=90% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}+0,2\% \text{H}_3\text{PO}_4$ із швидкістю потоку=4мл/хв. та детектуванням на довжині хвилі 220нм.

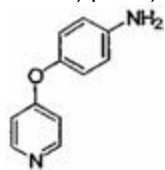
Препаративну обернено-фазну (RP) ВЕРХ здійснювали шляхом елюації з лінійним градієнтом з використанням 10% метанолу, 90% води, 0,1% ТФО (розчинник А) та 90% метанолу, 10% води, 0,1% ТФО (розчинник В) та детектуванням на довжині хвилі 220нм на одній з наступних колонок: колонка А-Shimadzu S5 ODS-VP 20×100мм із швидкістю потоку 20мл/хв; колонка В-YMC S5 ODS 30×100мм із швидкістю потоку 20мл/хв; колонка С-Phenomenex 30×250мм із швидкістю потоку 10мл/хв, колонка D-YMC S5 ODS 20×250мм із швидкістю потоку 10мл/хв; колонка Е-YMC S10 ODS 50×500мм із швидкістю потоку 50мл/хв; або колонка F-YMC S10 ODS 30×500мм із швидкістю потоку 20мл/хв.

Всі кінцеві продукти описували за допомогою ^1H ЯМР, RP ВЕРХ, мас-спектрометрія з іонізацією розпилюванням електронів (ESI MS) або іонізацією атмосферного тиску (API MS). ^1H ЯМР спектри реєстрували на інструменті 500МГц JEOL або 400МГц Bruker. ^{13}C ЯМР спектри реєстрували при 100 або 125МГц. Напруження поля, виражені в одиницях δ (частини на мільйон, проміле) відносно піків розчинника та множинність піків позначені наступним чином: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетів; дм, дублет мультиплетів; т, триплет; к, кватрет; ш с, широкий синглет; м, мультиплет. Наступні скорочення використані для широко розповсюджених реагентів: Вос або ВОС: трет-бутилкарбамат; Fmoc: 9H-флуоренілкарбамат; TEA: триетиламін; NMM: N-метилморфолін; Ms: метансульфоніл; ДІЕА або ДІПЕА: діізопропілетиламін або основа Ханіга; НМП: N-метилпіролідінон; ВОР реагент: бензотриазол-1-ілокситрис(триметиламіно)фосфонію гексафторфосфат; ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодіімід; ЕДКІ: 1-(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід; гідрохлорид; RT або rt: кімнатна температура; tR: час утримання; год: година(и); хв: хвилина(и); PyBroP: бромтрипіролідінофосфонію гексафторфосфат; ТБТУ: O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат; ДМАП: 4-N,N-диметиламінопіридин; ГОБТ: гідроксibenзотриазол; Na(OAc) $_3$ BH: натрію триацетоксиборгидрид; HOAc: оцтова кислота; ТФО: трифтороцтова кислота; LiHMDS: літію біс(триметилсиліл)амід; ДМСО: диметилсульфоксид; MeCN: ацетонітрил; MeOH: метанол; EtOAc: етилацетат, ДМФА: диметилформамід; ТГФ: тетрагідрофуран, ДХЕ: 1,2-дихлоретан; Et $_2$ O: діетиловий ефір; ДХМ: дихлорметан або метиленхлорид; м-ХПБК: 4-хлорпероксибензойна кислота.

Приклад 1

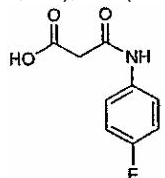


N-(4-Фторфеніл)-N-(4-(піридин-4-ілокси)феніл)малонамід



А) 4-(4-Амінофенокси)піридин

Розчин 4-хлорпіридину гідрохлориду (Aldrich, 3,0г, 20,0ммоль) в диметилсульфоксиді (40мл) обробляють 4-амінофенолом (Aldrich, 2,1г, 20,0ммоль), додають гранули натрію гідроксиду (2,0г, 50,0ммоль) і суміш нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 18год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають на суміш води з льодом (300г) та екстрагують Et₂O (3×150мл). Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють з одержанням 4-(4-амінофенокси)аніліну у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (3,5г, 94%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,38 (дд, 2H, J=5,5, 1,5Гц), 6,83-6,79 (м, 4H), 6,63-6,59 (м, 2H), 5,13 (ш с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 187,2 (M+H)⁺.



В) 3-(4-Фторфеніламіно)-3-оксопропанова кислота

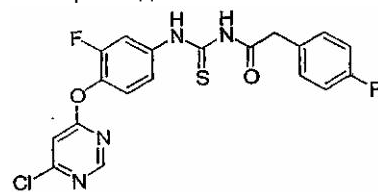
До розчину етил-3-хлор-3-оксопропаноату (Aldrich, 5,0мл, 40ммоль) в метиленхлориді (100мл) при 0°C додають діізопропілетиламін (8,4мл, 48ммоль) з наступним додаванням 4-фтораніліну (Aldrich, 3,6мл, 38ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та після цього гасять за допомогою 100мл насиченого розчину NaHCO₃. Водну фракцію екстрагують хлороформом (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na₂SO₄ та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту у вигляді жовтого масла що затвердіває при стоянні (10г). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,30 (ш с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,05 (т, 2H, J=8,8Гц), 4,28 (к, 2H, J=12Гц), 3,49 (с, 2H), 1,35 (т, 3H, J=7,1Гц); MS (ESI⁺) m/z 226,11 (M+H)⁺.

Одержаний ефір розчиняють в 100мл етанолу та охолоджують до 0°C. Додають 1н водний розчин NaOH (100мл) і реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом для видалення етанолу. Водний розчин екстрагують етилацетатом (50мл) та після цього підкислюють 1н водним розчином HCl. Водний розчин екстрагують етилацетатом (5×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na₂SO₄ та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (6,31г, 84%), яку застосовують без подальшого очищення. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,9 (ш с, 1H), 10,3 (ш с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,16 (т, 2H, J=8,9Гц), 3,34 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 198,43 (M+H)⁺.

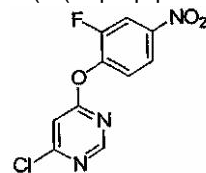
С) N-(4-Фторфеніл)-N-(4-(піридин-4-ілокси)феніл)малонамід

Розчин 4-(4-амінофенокси)піридину (93мг, 0,50ммоль) в ДМФА обробляють 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропановою кислотою (99мг, 0,50ммоль), ДІПЕА (113мкл, 0,65ммоль) та ТБТУ (209мг, 0,65ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш упарюють для видалення ДМФА і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим розчином натрію бікарбонату. Фракцію EtOAc промивають насиченим розчином натрію бікарбонату, розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді майже білої піни (140мг, 76%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,30 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,43 (дд, 2H, J=5,5, 1,5Гц), 7,70 (д, 2H, J=9,1Гц), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,17-7,14 (м, 4H), 6,89 (дд, 2H, J=5,5, 1,5Гц), 3,46 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 365,9 (M+H)⁺.

Приклад 2

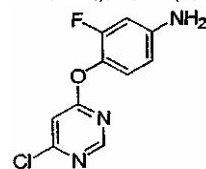


1-(4-(6-Хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина



А) 4-Хлор-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин

Суміш 4,6-дихлорпіримідину (Aldrich, 0,74г, 5,0ммоль), 2-фтор-4-нітрофенолу (Aldrich, 0,79г, 5,0ммоль) та ДМФА (10мл) обробляють калію карбонатом (0,72г, 5,2ммоль) та нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 3год. Суміш охолоджують, розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Етилацетатний екстракт промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сирий продукт розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням 4-хлор-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідину у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,3г, 94%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,51 (дд, 1H, J=8,6, 2,5Гц), 8,31 (д, 1H, J=9,1Гц), 7,87 (д, 1H, J=9,1Гц), 7,84 (с, 1H).



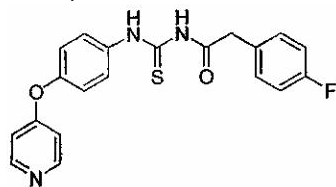
В) 4-Хлор-6-(2-аміно-2-фторфенокси)піримідин

Розчин 4-хлор-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідину (1,3г, 4,8ммоль) в метанолі (120мл) обробляють нікелем Ренея (1,5г, водна суспензія) і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню (з латексного балону) при кімнатній температурі протягом 3год. Каталізатор

відфільтровують, фільтрат упарюють, і залишок розподіляють між CH_2Cl_2 та водою. Метилентхлоридну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO_4) та упарюють. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 1-2% MeOH в CH_2Cl_2 як елюенту з одержанням 4-хлор-6-(2-аміно-2-фторфенокси)піримідину у вигляді білої твердої речовини (600мг, 52%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,64 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H, $J=8,8, 8,8\text{Гц}$), 6,46 (дд, 1H, $J=13,1, 2,5\text{Гц}$), 6,38 (дд, 1H, $J=8,6, 2,5\text{Гц}$), 5,44 (ш с, 2H); MS (ESI^+) m/z 240,04 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С) 1-(4-(6-Хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина 4-Фторфенілацетилхлорид (Lancaster, 0,52г, 3,0ммоль) додають до суміші NaSCN (0,27г, 3,3ммоль) та EtOAc (12мл) та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Одержану суміш додають до розчину 4-хлор-6-(2-аміно-2-фторфенокси)піримідину в суміші $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 (5мл) та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарюють і залишок розподіляють між EtOAc та H_2O . Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють. Продукт очищують флеш-хроматографією з використанням 10-35% EtOAc /гексану як елюенту з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини жовтого кольору (0,85г, 65%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 11,81 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,90 (дд, 1H, $J=12,1, 2,0\text{Гц}$), 7,62 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,17 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 3,81 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 434,98 ($\text{M}+\text{H}^+$).

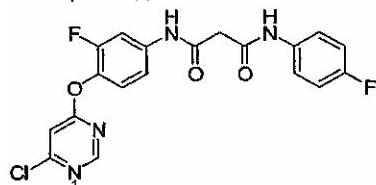
Приклад 3



1-(2-(4-Фторфеніл)ацетил)-3-(4-(піридин-4-ілокси)феніл)тіосечовина

Названу в заголовку сполуку одержують з використанням 4-(4-амінофенокси)піридину (Сполука А Прикладу 1) та методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 2. Вихід: 10%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 12,3 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49 (д, 2H, $J=6,2\text{Гц}$), 7,71 (д, 2H, $J=8,9\text{Гц}$), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 4H), 6,90 (дд, 2H, $J=4,8, 1,4\text{Гц}$), 3,73 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 382,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 4

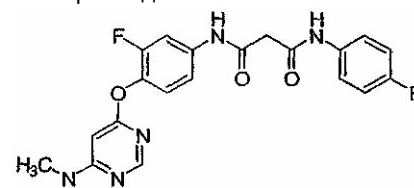


N^1 -(4-(6-Хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід

Розчин 4-хлор-6-(2-аміно-2-фторфенокси)піримідину (29мг, 0,12ммоль, Сполука В Прикладу 2), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (26мг, 0,13ммоль, Сполу-

ка В Прикладу 1) в DMFA (1,5мл) обробляють ДІПЕА (24мкл, 0,14ммоль) та ТБТУ (46мг, 0,14ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють етилацетатом (25мл) та органічну фракцію промивають розсоллом ($3 \times 20\text{мл}$), сушать (MgSO_4) та упарюють. Продукт очищують флеш-хроматографією з використанням 1-3% MeOH в CH_2Cl_2 як елюенту з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (35мг, 78%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,49 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, $J=12,1\text{Гц}$), 7,63-7,57 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,16 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 3,48 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 419,21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

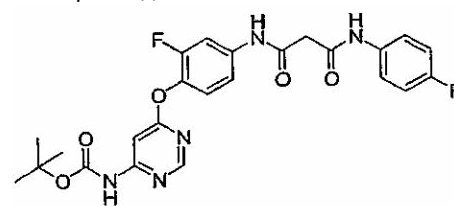
Приклад 5



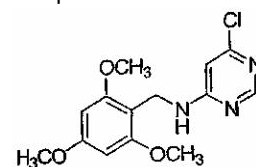
N^1 -(3-Фтор-4-(6-(метиламіно)піримідин-4-ілокси)феніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід

Розчин N^1 -(4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід (100мг, 0,42ммоль, Приклад 4) в H-BuOH (3мл) обробляють сумішшю 2М метиламіну/ТГФ (0,2мл) та нагрівають у флаконі із нагвинчуваною кришкою при 80°C , витримуючи при цій температурі протягом 12год. Суміш упарюють і залишок очищують препаративною ВЕРХ з використанням градієнту $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, що містить 0,1% ТФО. Фракцію, яка містить продукт, ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (60мг, 34%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 10,36 (ш с, 2H), 8,19 (ш с, 1H), 7,76 (д, 1H, $J=12,1\text{Гц}$), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,15 (дд, 2H, $J=8,8, 8,8\text{Гц}$), 5,95 (ш с, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,80 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 414,16 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 6



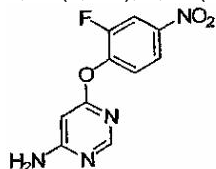
трет-Бутил-6-(2-фтор-4-(3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)фенокси)піримідин-4-ілкарбамат



А) N -(2,4,6-Триметоксибензил)-6-хлорпіримідин-4-амін

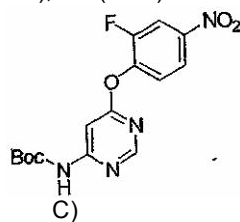
Суміш 4,6-дихлорпіримідину (Aldrich, 1,48г, 10,0ммоль), 2,4,6-триметоксибензиламіну гідрохлориду (2,33г, 10,0ммоль), ДІПЕА (4,8мл, 27,7ммоль) та H-BuOH (50мл) нагрівають до

100°C, витримуючи при цій температурі протягом 2 год. Суміш охолоджують, розбавляють водою (200мл) та осаджений продукт збирають вакуумною фільтрацією на лійці Бюхнера. Продукт промивають холодною водою, ефіром та сушать під вакуумом з одержанням твердої речовини майже білого кольору (2,8г, 90%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,77 (с, 9H).



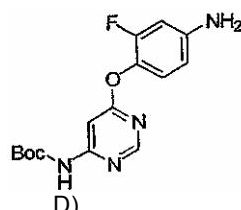
В) 6-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-амін
Суміш

Суміш N-(2,4,6-триметоксибензил)-6-хлорпіримідин-4-аміну (2,2г, 7,11ммоль), 2-фтор-4-нітрофенолу (1,1г, 7,0ммоль) та 2-метоксиетилового ефіру (50мл) нагрівають до 160°C, витримуючи при цій температурі протягом 60 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у H₂O (200мл). Тверду речовину збирають, промивають 2М водним Na₂CO₃ та H₂O, після чого сушать під вакуумом на лійці Бюхнера. Сирий продукт обробляють трифтороцтовою кислотою (20мл) в діоксані (40мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш упарюють, залишок розподіляють між EtOAc та насиченим розчином NaHCO₃. Фракцію EtOAc відокремлюють, сушать (MgSO₄) упарюють та сирого продукту очищують флеш-хроматографією з використанням 1-2% MeOH в CH₂Cl₂ як елюенту з одержанням 6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-аміну (440мг, 31%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,31 (дд, 1H, J=10,4,2,5Гц), 8,14 (дд, 1H, J=9,8,2,0Гц), 8,04 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H, J=8,3,8,3Гц), 7,07 (с, 2H), 6,02 (с, 1H); MS (ESI⁺) m/z 251,15 (M+H)⁺.



трет-Бутил-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-ілкарбамат

Суміш 6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-аміну (439мг, 1,2ммоль), BOC₂O (261мг, 1,2ммоль), ДМАП (10мг) та ТГФ (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Продукт очищують флеш-хроматографією з використанням 1-2% MeOH в CH₂Cl₂ як елюенту з одержанням трет-бутил-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-ілкарбамату у вигляді білої твердої речовини (110мг, 26%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,59 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H, J=8,8,1,1Гц), 8,32 (дд, 1H, J=10,3,2,4Гц), 8,15 (дд, 1H, J=9,1,2,5,1,0Гц), 7,67 (дд, 1H, J=8,8, 8,8Гц), 7,45 (с, 1H), 1,44 (с, 9H); MS (ESI⁺) m/z 349,08 (M-H).



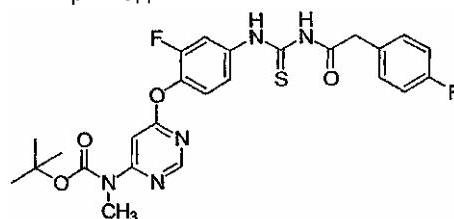
трет-Бутил-6-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-ілкарбамат

Розчин трет-бутил-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-ілкарбамату (11мг, 0,031ммоль) в метанолі (2мл) обробляють PtO₂ і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню (з латексного балону) протягом 2 год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат упарюють з одержанням трет-бутил-6-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-ілкарбамату (8мг, 81%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,43 (д, 1H, J=2,5Гц), 8,36 (дд, 1H, J=9,8,2,5Гц), 8,36 (дд, 1H, J=9,8,2,5Гц), 8,20-8,17 (м, 1H), 7,71 (дд, 1H, J=8,8, 8,8Гц), 7,49 (с, 1H), 1,48 (с, 9H).

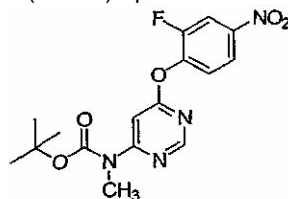
Е) трет-Бутил-6-(2-фтор-4-(3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)фенокси)піримідин-4-ілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-6-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-ілкарбамату (8мг, 0,025ммоль) та (4-фторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (6мг, 0,031ммоль, Сполука В Прикладу 1), ТБТУ (11мг, 0,034ммоль) та ДІПЕА (6мкл, 0,030ммоль) з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С, Приклад 1. Флеш-хроматографія з використанням 1-1,5% MeOH в CH₂Cl₂ як елюенту дає названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (10мг, 80%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,48 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74-7,77 (м, 1H), 7,62 (д, 1H, J=5,5Гц), 7,61 (д, 1H, J=4,9Гц), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); MS (ESI⁺) m/z 500,12 (M+H)⁺.

Приклад 7



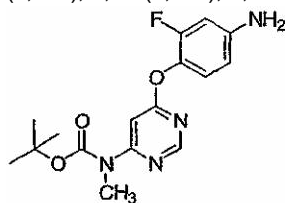
трет-Бутил-6-(2-фтор-4-(3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)фенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамат



А) трет-Бутил-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамат

Розчин трет-бутил-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-ілкарбамату (Сполука С Прикладу 6,44мг, 0,13ммоль) в безводному ДМФА

(1мл) охолоджують на льодяній бані та обробляють 60% NaH (44мг, 0,16ммоль) та перемішують при тій же температурі протягом 30хв. Реакційну суміш обробляють йодметаном (10мкл, 0,15ммоль) та перемішують при 0-5°C, витримуючи при цій температурі протягом 10хв. Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 30хв. Суміш розбавляють H₂O (10мл) та екстрагують етилацетатом (2×10мл). Об'єднані екстракти сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням продукту (35мг, 74%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,57 (д, 1H, J=1,1Гц), 8,37 (дд, 1H, J=9,8, 3,0Гц), 8,19 (ддд, 1H, J=9,1, 2,5, 10Гц), 7,71 (дд, 1H, J=8,8, 8,8Гц), 7,66 (с, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,51 (с, 9H).

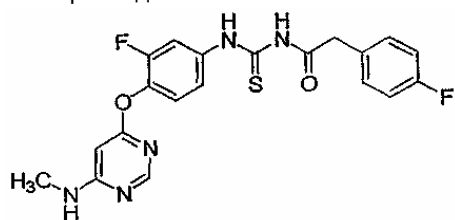


В) трет-Бутил-6-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамат
Суміш трет-бутил-6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамату в суміші EtOH/MeOH 1:1 (2мл) обробляють PtO₂ (10мг) і реакційну суміш перемішують в атмосфері H₂ (з латексного балону) протягом 2год. Реакційну суміш фільтрують та упарюють з одержанням цільового продукту (30мг, 75%) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. MS (ESI⁺) m/z 365,13 (M+H)⁺.

С) трет-Бутил-6-(2-фтор-4-(3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)фенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-6-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамату (30мг, 0,068ммоль), 4-фторфенілацетилхлориду (Lancaster, 15мг, 0,088ммоль) та NaSCN (9мг, 0,11ммоль) в суміші етилацетат/CH₂Cl₂ з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 2. Флеш-хроматографія на SiO₂ з використанням 1-40% етилацетату в гексані як елюенту дає названу сполуку (30мг, 83%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,86 (дд, 1H, J=12,1, 2,5Гц), 7,54 (д, 1H, J=1,1Гц), 7,45-7,35 (м, 4H), 7,20-7,14 (ддд, 2H, J=8,8, 8,8, 2,1Гц), 3,81 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,49 (с, 9H); MS (ESI⁺) m/z 530,09 (M+H)⁺.

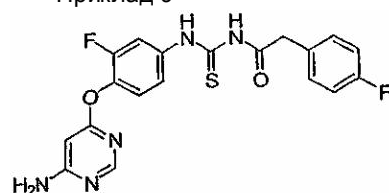
Приклад 8



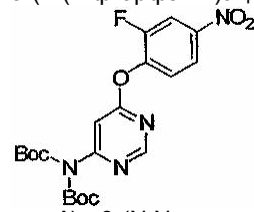
1-(3-Фтор-4-(6-(метиламіно)піримідин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина

трет-Бутил-6-(2-фтор-4-(3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)фенокси)піримідин-4-іл(метил)карбамат (Приклад 7, 25мг, 0,047ммоль) обробляють 4M HCl в 1,4-діоксані (3мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. та упарюють під вакуумом. Залишок розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ та EtOAc. Фракцію EtOAc відокремлюють, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом. Флеш-хроматографія на SiO₂ з використанням 1% MeOH в CH₂Cl₂ як елюенту дає названу сполуку (10мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,37 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (д, 1H, J=11,6Гц), 7,41-7,35 (м, 5H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,78 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 430,07 (M+H)⁺.

Приклад 9

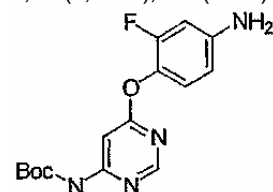


1-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина



А) 6-(N,N-ди-трет-Бутилоксикарбоніл)аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин

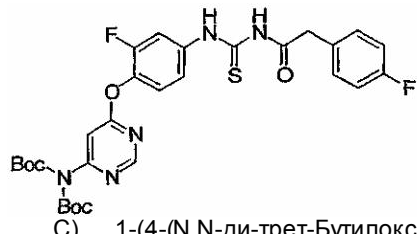
Суміш 6-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-4-аміну (Сполука В Прикладу 6, 150мг, 0,60ммоль), Boc₂O (275мг, 1,26ммоль), DMAP (5мг) та ТГФ (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Флеш-хроматографія на SiO₂ з використанням 5-15% етилацетату в гексані як елюенту дає названу сполуку (180мг, 67%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,62 (д, 1H, J=1,0Гц), 8,42-8,39 (м, 1H), 8,21 (ддд, 1H, J=9,1, 2,5, 1,0Гц), 7,77 (дд, 1H, J=8,8, 8,8Гц), 7,49 (д, 1H, J=1,1Гц), 1,49 (с, 18H); MS (ESI⁺) m/z 451,12 (M+H)⁺.



В) 6-(N,N-ди-трет-Бутилоксикарбоніл)аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин

Суміш 6-(N,N-ди-трет-бутилоксикарбоніл)аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідину (175мг, 0,38ммоль) в толуолі (5мл) та MeOH (3мл) обробляють PtO₂ (35мг) і реакційну суміш перемішують в атмосфері H₂ (з латексного балону) протягом 15год. Каталізатор відфільтровують, фільтрат упарюють під вакуумом

та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з використанням 1-10% MeOH в CH_2Cl_2 як елюенту з одержанням продукту (110мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H, $J=8,8$, 8,8Гц), 6,46 (дд, 1H, $J=12,6,2,5$ Гц), 6,38 (дд, 1H, $J=8,8,2,5$ Гц), 5,40 (с, 2H), 1,89 (с, 18H).



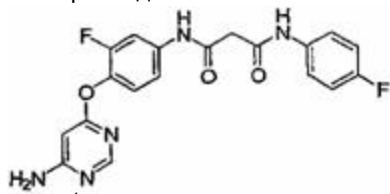
С) 1-(4-(N,N-ди-трет-Бутилоксикарбоніл-6-амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина

Названу в заголовку сполуку одержують з 6-(N,N-ди-трет-бутилоксикарбоніл)аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідину (20мг, 0,048ммоль), 4-фторфенілацетилхлориду (Lancaster, 10мг, 0,062ммоль) та NaSCN (95мг, 0,062ммоль) в суміші етилацетат/ CH_2Cl_2 з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 2. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням 10-20% етилацетату в гексані як елюенту дає названу сполуку (23мг, 77%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,40 (с, 1H), 11,79 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,88 (дд, 1H, $J=12,5,1,8$ Гц), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,38-7,35 (м, 3H), 7,17 (дд, 2H, $J=8,8$, 8,8Гц), 3,81 (с, 2H), 1,47 (с, 18H); MS (ESI^+) m/z 616,12 ($\text{M}+\text{H}^+$).

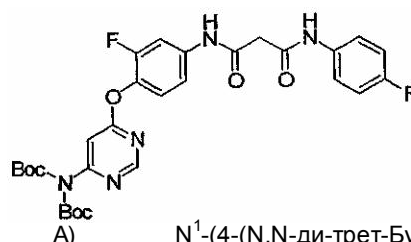
Д) 1-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина

Суміш 1-(4-(N,N-ди-трет-бутилкарбоніл-6-амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовини (18мг, 0,029ммоль) та 4М HCl в діоксані (1,5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 18год., після чого упарюють з одержанням сирого продукту. Сирий продукт розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc відокремлюють, сушать (MgSO_4), упарюють під вакуумом та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з використанням 1-2% MeOH в CH_2Cl_2 з одержанням названої в заголовку сполуки (12мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,38 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (дд, 1H, $J=12,3,1,8$ Гц), 7,41-7,35 (м, 3H), 7,31 (дд, 2H, $J=8,8$, 8,8Гц), 7,17 (т, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,02 (с, 2H), 5,89 (с, 1H), 3,81 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 416,06 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 10



Н¹-1-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід



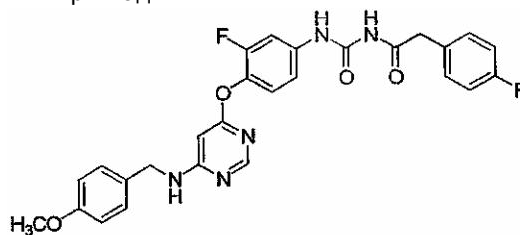
Н¹-(4-(N,N-ди-трет-Бутилкарбоніл-6-амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

Названу в заголовку сполуку одержують з суміші 6-(N,N-ди-трет-бутилоксикарбоніл)аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідину (Сполука В Прикладу 9, 20мг, 0,048ммоль), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (Сполука В Прикладу 1, 14мг, 0,072ммоль), ДІПЕА (12мкл, 0,069ммоль) в ДМФА з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 1. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням 15-50% етилацетату в гексані як елюенту дає названу сполуку (23мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,47 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,58 (д, 1H, $J=1$ Гц), 7,77 (дд, 1H, $J=12,9,1,8$ Гц), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,37-7,36 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (т, 2H, $J=8,8$ Гц), 1,47 (с, 18H); MS (ESI^+) m/z 600,17 ($\text{M}+\text{H}^+$).

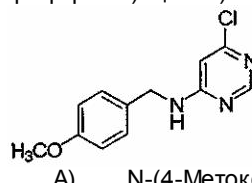
В) Н¹-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

Названу в заголовку сполуку одержують з Н¹-(4-(N,N-ди-трет-бутилкарбоніл-6-амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід (20мг, 0,032ммоль) з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки Д Прикладу 9, з одержанням названої в заголовку сполуки (13мг, 98%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, $J=11,0$ Гц), 7,61 (дд, 2H, $J=9,2$, 4,9Гц), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,89 (с, 2H), 5,80 (с, 1H), 3,47 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 400,09 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 11



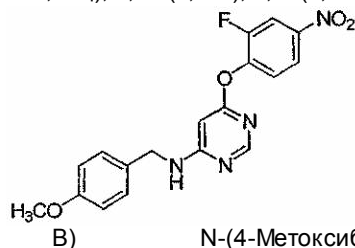
1-(4-(6-(4-Метоксибензиламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



А) N-(4-Метоксибензил)-6-хлорпіримідин-4-амін

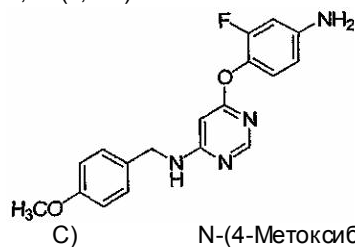
Суміш 4,6-дихлорпіримідину (Aldrich, 3,6г, 24,2ммоль), 4-метоксибензиламіну (2,7г, 19,7ммоль), DEPEA (5мл, 28,8ммоль) та H-BuOH

кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш упарюють і залишок обробляють H_2O (150мл) та EtOAc (175мл). Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють з одержанням названої в заголовку сполуки (4,5г), яку застосовують без подальшого очищення. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,13 (ш с, 1H), 7,25 (д, 2H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,90 (д, 2H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,56 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).



В) N-(4-Метоксибензил)-6-(2-фтор-4-нітрофеноксипіримідин-4-амін

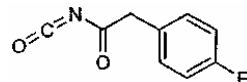
Суміш N-(4-метоксибензил)-6-хлортримідин-4-аміну (2,3г, 9,2ммоль), 2-фтор-4-нітрофенолу (1,45г, 9,2ммоль), ДІПЕА (15мл) та 2-метоксиетилового ефіру (75мл) нагрівають до 160°C в закупореній пляшці, призначеній для роботи під тиском, протягом 50 год. Суміш охолоджують, виливають на подрібнений лід (200г), обробляють етилацетатом (200мл). Після енергійного перемішування протягом 10 хв., нерозчинний матеріал відфільтровують. Фракцію EtOAc промивають насиченим водним розчином Na_2CO_3 (100мл), розсолем ($3 \times 100\text{мл}$), сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Одержану смолисту тверду речовину розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (1,75г, 76%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,32 (дд, 1H, $J=10,2,2,0\text{Гц}$), 8,15 (д, 2H, $J=9,2\text{Гц}$), 8,05 (ш с, 1H), 7,61 (дд, 1H, $J=8,4, 8,4\text{Гц}$), 7,26 (д, 2H, $J=8,5\text{Гц}$), 6,91 (д, 2H, $J=8,5\text{Гц}$), 6,14 (ш с, 1H), 4,48 (ш с, 2H), 3,74 (с, 3H).



С) N-(4-Метоксибензил)-6-(4-аміно-2-фторфеноксипіримідин-4-амін

Розчин N-(4-метоксибензил)-6-(2-фтор-4-нітрофеноксипіримідин-4-амін (150мг, 0,41ммоль) в 1:1 MeOH/ТГФ (20мл) обробляють амонію хлориду (0,22г, 4,1ммоль) та цинковий пил ($<20\text{мкм}$, 0,27г, 4,2ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Додаткову порцію цинкового пилу (150мг) додають до суміші і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. та нагрівають до 70°C , витримуючи при цій температурі протягом 20 хв. Суміш фільтрують для видалення неорганічних твердих речовин, упарюють під вакуумом, і залишок розподіляють між EtOAc і розсолем. Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсолем, су-

шать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (145мг, 99%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,10 (ш с, 1H), 7,76 (ш с, 1H), 7,21 (д, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,88 (д, 3H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,44 (дд, 1H, $J=12,7, 2,0\text{Гц}$), 6,36 (дд, 1H, $J=8,3,2,3\text{Гц}$), 5,79 (с, 1H), 4,41 (ш с, 2H), 3,73 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 341,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



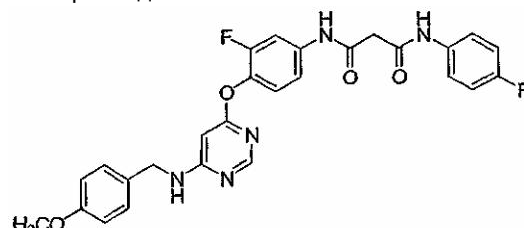
Д) 2-(4-Фторфеніл)ацетилізоціанат

Срібла ціанат (0,912г, 6,08ммоль, 1,05екв.) додають до розчину 4-фторфенілацетилхлориду (Lancaster, 0,794мл, 5,79ммоль, 1,0екв.) в толуолі (16мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш захищають від світла та нагрівають до кипіння із зворотним холодильником. Після проходження 60 хв., суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують (Acrodisc, політетрафторетилен 0,2мкм) з одержанням 0,36М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі, який застосовують без подальшого очищення.

Е) 1-(4-(6-(4-Метоксибензиламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин N-(4-метоксибензил)-6-(4-аміно-2-фторфеноксипіримідин-4-амін (88мг, 0,26ммоль) в ТГФ (2мл) обробляють 0,36М 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанатом в толуолі (0,72мл, 0,26ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш упарюють під вакуумом та одержану тверду речовину розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (125мг, 93%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (ш с, 0,5 H), 7,66 (д, 1H, $J=12,6\text{Гц}$), 7,36-7,15 (м, 9,5 H), 6,88 (д, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 5,91 (с, 1H), 4,42 (ш с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,71 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 520,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 12

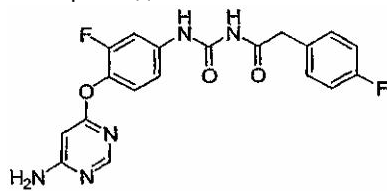


N^1 -(4-(6-(4-Метоксибензиламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід

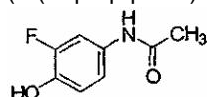
Названу в заголовку сполуку одержують з N-(4-метоксибензил)-6-(4-аміно-2-фторфеноксипіримідин-4-аміну (Сполука С Прикладу 11,200мг, 0,59ммоль), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (Сполука В Прикладу 1, 128мг, 0,65ммоль), ТБТУ (228мг, 0,71ммоль) та ДІПЕА (123мкл, 0,71ммоль) в ДМФА з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 1. Сирий продукт очищують розтиранням з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (250мг, 82%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,43 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72

(дд, 1H, J=| 9,1, 5,0Гц), 7,62 (дд, 2H, J=8,8, 5,0Гц), 7,31-7,21 (м, 4H), 7,15 (дд, 2H, J=8,8, 8,8Гц), 6,88 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,42 (ш с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,46 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 520,14 (M+H)⁺.

Приклад 13

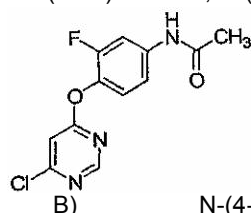


1-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



А) N-(3-Фтор-4-гідроксифеніл)ацетамід

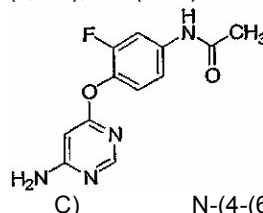
Названу в заголовку сполуку одержують з комерційно доступного 2-фтор-4-нітрофенолу у відповідності до методики Burckhalter, J. H. et al. [J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1363]. Нітрофенол (5,73г, 36,5ммоль) та оцтовий ангідрид (3,72г, 36,5ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (20мл) та далі додають PtO₂ (150мг). Реакційну суміш струшують в атмосфері водню (50фунт/дюйм²) при кімнатній температурі протягом 24год. Утворений залишок збирають вакуумною фільтрацією та фільтрувальний папір промивають оцтовою кислотою (25мл). Об'єднані фільтрат та змиви упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (2,0г). Тверду речовину, що залишилася на фільтрувальному папері, обробляють метанолом до розчинення продукту та Pt₂O відфільтровують. Фільтрат упарюють під вакуумом та одержану тверду речовину розтирають з сумішшю етилацетат/гексан 1:1 (200мл) з одержанням другої порції названої в заголовку сполуки (1,8г, загальний вихід 62%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,83 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H, J=13,6,2,5Гц), 7,03 (д, 1H, J=8,5Гц), 6,84 (дд, 1H, J=9,3, 9,3Гц), 1,98 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 170,23 (M+H)⁺.



В) N-(4-(6-Хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетамід

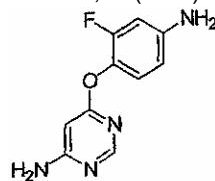
Суміш 4,6-дихлорпіримідину (1,50г, 10,0ммоль), N-(3-фтор-4-гідроксифеніл)ацетаміду (1,70г, 10,0ммоль), K₂CO₃ (1,8г, 13,0ммоль) та ДМФА (15мл) нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,5год. Суміш упарюють до половини початкового об'єму та охолоджують на льодяній бані. Суміш обробляють H₂O (100мл) до осадження продукту, який збирають вакуумною фільтрацією. Продукт промивають H₂O та сушать під вакуумом на лійці протягом ночі з одержанням названої в заголовку сполуки (2,0г, 71%) у вигляді твердої речовини сірого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,78 (дд, 1H,

J=12,6,2,0Гц), 7,56 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 2,08 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 282,10 (M+H)⁺.



С) N-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетамід

Суміш N-(4-(6-амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (1,0г, 3,5ммоль) та са. 7M NH₃ в метанолі (5мл) нагрівають до 100°C в закупореній пляшці, призначеній для роботи під тиском, протягом 2год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃. Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють. Флеш-хроматографія на SiO₂ з використанням спочатку 50% етилацетату в гексані, після чого 5% MeOH в CH₂Cl₂ як елюент дає названу сполуку (175мг, 20%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,17 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H, J=13,2, 2,2Гц), 7,26 (дд, 1H, J=8,8,2,2Гц), 7,22 (дд, 1H, J=8,8, 8,8Гц), 6,89 (ш с, 2H), 2,05 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 263,15 (M+H)⁺.



Д) 6-(4-Аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-амін

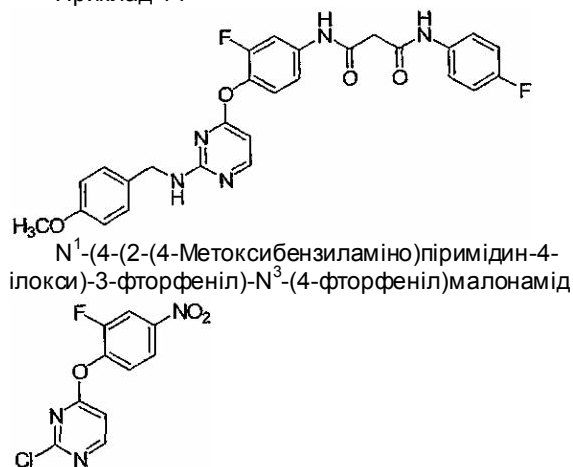
Суміш N-(4-(6-амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (175мг, 0,67ммоль), 1M HCl (6мл) та MeOH (2мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну суміш охолоджують, підключають (pH8) водним розчином Na₂CO₃ та екстрагують етилацетатом (2×25мл). Об'єднані екстракти сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (140мг, 96%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,02 (с, 1H), 6,89 (дд, 1H, J=9,0, 9,0Гц), 6,80 (ш с, 2H), 6,43 (дд, 1H, J=12,7,2,8Гц), 6,35 (дд, 1H, J=8,8, 2,2Гц), 5,67 (с, 1H), 5,34 (ш с, 2H).

Е) 1-(4-(6-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

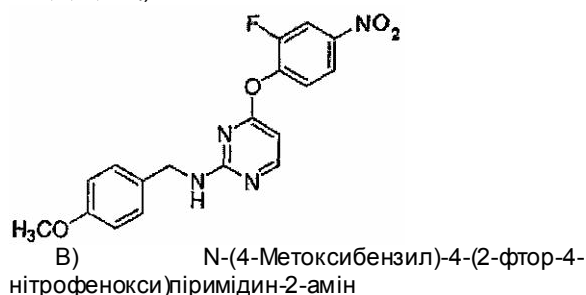
Названу в заголовку сполуку одержують з 6-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-4-аміну (92мг, 0,42ммоль) та 0,36M 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 1,3мл, 0,45ммоль) в ТГФ, як описано вище, для Прикладу 11. Сирий продукт очищують розтиранням з використанням суміші EtOH/H₂O 1:1 з наступним додаванням абсолютного EtOH. Продукт сушать під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (100мг, 60%). Другу порцію продукту з дещо нижчою чистотою (45мг, 27%) одержують шляхом екстракції об'єднаних фільтратів та змивів етилацетатом. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H, J=12,6,2,1Гц), 7,33 (дд, 2H, J=8,1, 6,0Гц), 7,28 (дд,

^1H , $J=8,6$, $2,0\text{Гц}$), $7,22$ (дд, 1H , $J=8,8$, $8,8\text{Гц}$), $7,17$ - $7,12$ (м, 2H), $6,89$ (ш с, 2H), $5,80$ (с, 1H), $3,71$ (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 400,09 (M+H)⁺.

Приклад 14

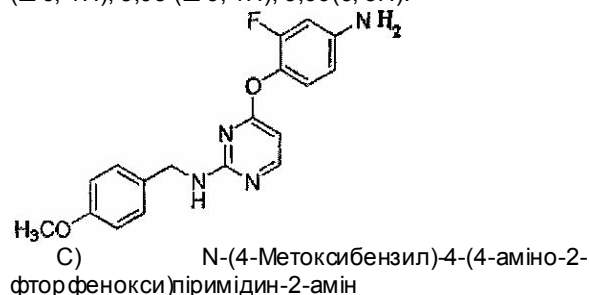


А) 2-Хлор-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин
Суміш 2,4-дихлорпіримідину (Aldrich, 0,74г, 5,0ммоль), 2-фтор-4-нітрофенолу (Avacado, 0,79г, 5,0ммоль), K_2CO_3 (0,76г, 5,5ммоль) та ДМФА (50мл) нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 2год. Суміш охолоджують і розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (100мл) та екстрагують етилацетатом. EtOAc екстракт промивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням суміші регіоізомерів 2-фенокси- та 4-феноксіпіримідину у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Регіоізомери відокремлюють флеш-хроматографією з використанням 10-40% етилацетату в гексані як елюенту з одержанням названої в заголовку сполуки (0,71г, 53%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,76 (дд, 1H , $J=6,0$, $1,6\text{Гц}$), 8,43 (дт, 1H , $J=9,8$, $2,2\text{Гц}$), 8,23 (дд, 1H , $J=8,8$, $1,6\text{Гц}$), 7,80 (дт, 1H , $J=9,8$, $2,2\text{Гц}$), 7,48 (дд, 1H , $J=6,0$, $2,2\text{Гц}$).



Суміш 2-хлор-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідину (0,66г, 2,44ммоль), 4-метоксибензиламіну (0,34г, 3,45ммоль), K_2CO_3 (0,37г, 2,66ммоль) та ДМФА (15мл) нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 1год. Суміш охолоджують, розбавляють H_2O (100мл) та екстрагують етилацетатом (100мл). Органічну фракцію двічі промивають, кожного разу насиченим розчином NaHCO_3 і розсолем. Органічні фракції сушать (MgSO_4) та упарюють з одержанням сирого продукту. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням 1-3% MeOH в CH_2Cl_2 як елюенту дає названу сполуку (275мг, 29%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H

ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,40-8,21 (м, 2H), 8,16 (дд, 1H , $J=8,8$, $1,7\text{Гц}$), 7,98 (ш с, $0,5\text{H}$), 7,73-7,55 (м, $1,5\text{H}$), 7,16 (ш с, 1H), 6,85-6,71 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 4,43 (ш с, 1H), 3,95 (ш с, 1H), 3,69 (с, 3H).

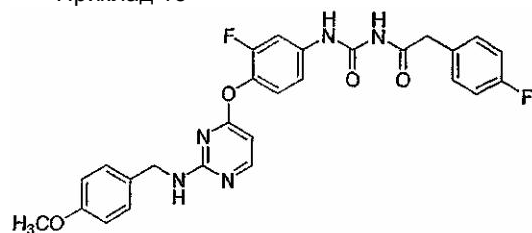


Названу в заголовку сполуку одержують відновленням N-(4-метоксибензил)-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піримідин-2-аміну (270мг, 0,73ммоль) з цинковим пилом (475мг, 7,3ммоль) та NH_4Cl (387мг, 7,3ммоль) в суміші в ТГФ/MeOH 1:1 (20мл) з використанням методики, подібної до описаної для Сполуки С Прикладу 11. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням 1-3% MeOH в CH_2Cl_2 як елюенту дає названу сполуку (235мг, 95%) у вигляді плівки коричневого кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,01 (с, 1H), 7,65 (ш с, $0,5\text{H}$), 7,49 (ш с, $0,5\text{H}$), 7,08 (ш с, 1H), 6,83 (ш с, 2H), 6,81 (м, 1H), 6,69 (ш с, 2H), 6,39 (ш с, $0,5\text{H}$), 6,31 (ш с, $0,5\text{H}$), 6,01 (м, 1H), 5,26 (ш с, 2H), 4,24 (ш с, 1H), 3,95 (ш с, 1H), 3,61 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 341,16 (M+H)⁺.

Д) N¹-(4-(2-(4-метоксибензиламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

Названу в заголовку сполуку одержують з N-(4-метоксибензил)-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-2-аміну (34мг, 0,10ммоль), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксoproпанової кислоти (Сполука В Прикладу 1, 22мг, 0,11ммоль), ТБТУ (39мг, 0,12ммоль) та ДІПЕА (23мл, 0,17ммоль) з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 1. Сирий продукт розтирають з сумішшю ізопропілового ефіру/EtOAc 3:1 з одержанням названої в заголовку сполуки (35мг, 61%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,47 (ш с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,61 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,15 (дд, 2H , $J=8,8$, $8,8\text{Гц}$), 6,81-6,73 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,32 (ш с, 1H), 3,96 (ш с, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,48 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 520,14 (M+H)⁺.

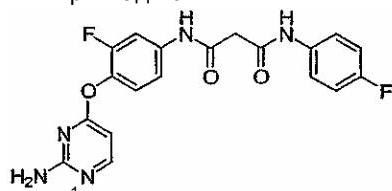
Приклад 15



1-(4-(2-(4-метоксибензиламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина
Розчин N-(4-метоксибензил)-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піримідин-2-аміну (Сполука С При-

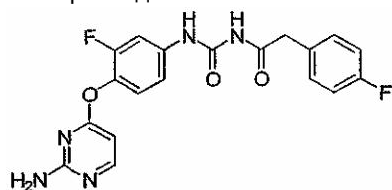
кладу 14, 34мг, 0,10ммоль) в ТГФ (1мл) обробляють 0,36М 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,31мл, 0,11ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш упарюють під вакуумом та одержану тверду речовину розтирають спочатку із сумішню ізопропілового ефіру/EtOAc 3:1, потім з CH_2Cl_2 з одержанням названої в заголовку сполуки (32мг, 62%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,47 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, $J=12,6\text{Гц}$), 7,61 (дд, 3H, $J=9,1, 5,0\text{Гц}$), 7,29 (с, 2H), 7,31-7,21 (м, 3H), 6,81 (с, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,48. 520,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 16



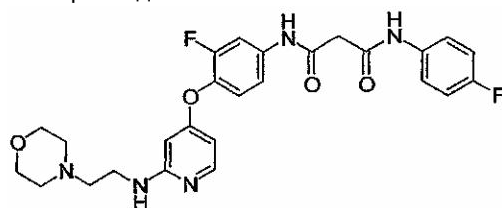
Суміш N^1 -(4-(2-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід (Приклад 14, 25мг, 0,048ммоль), анізолу (52мг, 0,48ммоль) в трифтороцтовій кислоті (1мл) нагрівають до 85°C , витримуючи при цій температурі протягом 6год. ТФО видаляють під вакуумом та залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc промивають розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням EtOAc, далі 1-2% MeOH в CH_2Cl_2 як елюентів дає названу сполуку (12мг, 63%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,66 (дд, 1H, $J=12,6, 2,0\text{Гц}$), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,23 (т, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,16 (т, 2H, $J=9,1\text{Гц}$), 6,91 (с, 2H), 3,73 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 400,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 17

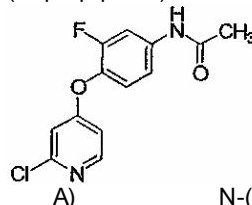


Суміш N^1 -(4-(2-Амінопіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід (Приклад 14, 25мг, 0,048ммоль), анізолу (52мг, 0,48ммоль) в трифтороцтовій кислоті (1мл) нагрівають до 85°C , витримуючи при цій температурі протягом 6год. ТФО видаляють під вакуумом та залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc промивають розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням EtOAc, далі 1-2% MeOH в CH_2Cl_2 як елюентів дає названу сполуку (10мг, 62%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,01 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 7,70 (дд, 1H, $J=12,1, 2,0\text{Гц}$), 7,36-7,30 (м, 6H), 7,16 (дд, 2H, $J=8,8, 8,8\text{Гц}$), 6,45 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 3,73 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 400,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 18

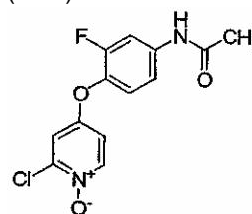


Суміш N^1 -(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід гідрохлорид



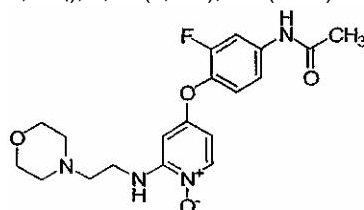
Суміш N -(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетамід

Суміш N -(3-фтор-4-гідроксифеніл)ацетаміду (Сполука А Прикладу 13, 1,33г, 7,87ммоль), 2-хлор-4-нітропіридину (Aldrich, 1,24г, 7,87ммоль), K_2CO_3 (1,6г, 11,8ммоль) та ДМФА (25мл) нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 9год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc промивають розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють. Флеш-хроматографія з використанням 30-80% етилацетату в гексані як елюенту дає названу сполуку (1,6г, 73%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,89-7,64 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46-7,19 (м, 2H), 2,06 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 281,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



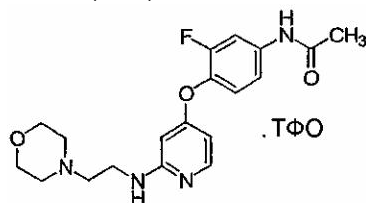
Суміш N -(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси-1-оксид)-3-фторфеніл)ацетамід

Суміш N -(4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (0,98г, 3,5ммоль), m -хлорпероксибензойної кислоти (>90%, 1,3г, 7,6ммоль) та CHCl_3 (50мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 60год. Суміш упарюють і залишок розтирають з Et_2O ($2 \times 100\text{мл}$) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,89г, 87%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,25 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,80 (д, 1H, $J=13,2\text{Гц}$), 7,49 (д, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 7,33 (д, 2H, $J=4,9\text{Гц}$), 7,02 (дд, 1H, $J=7,1, 3,3\text{Гц}$), 2,06 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 295,04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



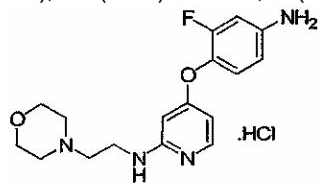
С) N-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси-1-оксид)феніл)ацетамід

Суміш N-(4-(2-хлорпіридин-4-ілокси-1-оксид)-3-фторфеніл)ацетаміду (205мг, 0,62ммоль), 4-(2-аміноетил)морфоліну (Aldrich, 169мг, 1,30ммоль) та абсолютного EtOH кип'ятять із зворотним холодильником 16год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, залишок обробляють H₂O (3мл) та наносять на 10г картридж Varian C-18. Картридж елюють спочатку H₂O далі 30% MeOH в H₂O. Фракції, які містять цільовий продукт, об'єднують, упарюють до об'єму 5мл та екстрагують тричі етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (MgSO₄) та упарюють з одержанням названої в заголовку сполуки (100мг, 40%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,22 (с, 1H), 7,84 (д, 1H, J=6,1Гц), 7,77 (дд, 1H, J=13,2, 2,2Гц), 7,31 (дд, 1H, J=8,8, 2,2Гц), 7,24 (т, 1H, J=8,8Гц), 6,41 (м, 1H), 6,13 (дд, 1H, J=5,5, 2,2Гц), 5,81 (д, 1H, J=2,2Гц), 3,60-3,52 (м, 4H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,38 (т, 2H, J=7,1Гц), 2,34 (м, 4H), 2,06 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 405,22 (M+H)⁺.



D) N-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)ацетамід, сіль трифтороцтової кислоти

Суміш N-(3-фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси-1-оксид)феніл)ацетаміду (100мг, 0,26ммоль) та трифенілфосфінового полімеру (1,4-2,0ммоль/г) на основі з полістиролу (500мг) та ДМФА (2мл) перемішують при 135°C, витримуючи при цій температурі протягом 15год. Суміш фільтрують для видалення смоли та смолу промивають ДМФА та EtOAc. Фільтрат та змиви об'єднують та упарюють. Сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ (Shimadzu S5 VP-ODS 20×100мм) з одержанням названої в заголовку сполуки (45мг, 46%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=6,6Гц) 7,84 (дд, 1H, J=13,2, 2,0Гц), 7,39-7,31 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,83 (ш с, 4H), 3,64 (м, 2H), 3,28 (м, 6H), 2,08 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 375,12 (M+H)⁺.



E) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-(2-морфоліноетил)піридин-2-аміну гідрохлорид

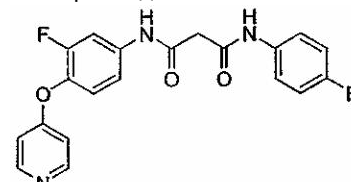
Суміш N-(3-фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)ацетаміду трифторацетату (40мг), MeOH (1мл) та 6M HCl (0,2мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну суміш упарюють на ротаторному випарювачі і залишок

ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (30мг, 76%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,12 (ш с, 1H), 8,85 (ш с, 1H), 7,95 (д, 1H, J=7,2Гц), 7,08 (дд, 1H, J=8,8, 8,8Гц), 6,65-6,63 (м, 2H), 6,54 (д, 1H, J=8,3Гц), 6,31 (ш с, 1H), 3,85 (м, 6H), 3,33 (м, 6H); MS (ESF) m/z 373,14 (M-H).

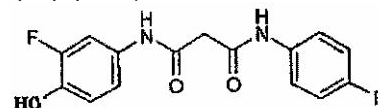
F) N¹-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

Названу в заголовку сполуку одержують з суміші 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-(2-морфоліноетил)піридин-2-аміну гідрохлориду (15мг, 0,043ммоль), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (Сполука В Прикладу 1,10мг, 0,052ммоль), ТБТУ (17мг, 0,052ммоль), ДІПЕА (30мкл) та ДМФА (1мл) з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 1. Сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ (Shimadzu S5 VP-ODS 20×100мм). Продукт, одержаний в результаті очищення за допомогою ВЕРХ, обробляють 1 M HCl та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (10мг, 40%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,37 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,90 (ш с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=6,1Гц), 7,75 (д, 1H, J=13,2Гц), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,40 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,24 (т, 1H, J=8,8Гц), 7,08-7,03 (м, 3H), 6,39 (д, 1H, J=6,1Гц), 6,11 (с, 1H), 3,80-3,81 (м, 4H), 3,67-3,65 (м, 2H), 3,47 (ш с, 2H), 3,20 (ш с, 4H); MS (ESI⁺) m/z 512,12 (M+H)⁺.

Приклад 19



N¹-(3-Фтор-4-(піридин-4-ілокси)феніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід



A) N¹-(3-Фтор-4-гідроксифеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

До розчину 2-фтор-4-нітрофенолу (Avacado, 1,00г, 6,37ммоль) в 4мл тетрагідрофурану та 6мл метанолу при 0°C додають цинковий пил (2,08г, 31,8ммоль, (10мкм) з наступним додаванням амонію хлориду (1,70г, 31,8ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Гетерогенну суміш фільтрують крізь тонкий шар бромнілєриту з метанолом і фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням 4-аміно-2-фторфенолу у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку застосовують без подальшого очищення (656мг, 81%).

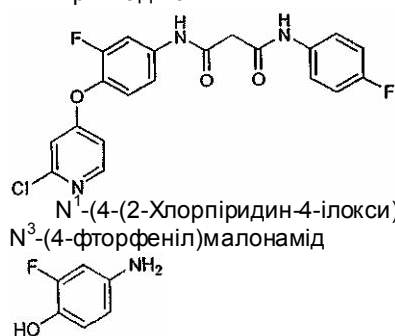
3-(4-Фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука В Прикладу 1,197мг, 1,00ммоль) розчиняють в диметилформаміді (4мл). Додають триетиламін (140мкл, 1,00ммоль) та розчин охолоджують до 0°C. Додають 4-аміно-2-фторфенол (Стадія А Прикладу 19,127мг,

1,00ммоль) з наступним додаванням бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (BOP реагент, 442мг, 1,00ммоль). Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури та далі перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш упарюють для видалення метиленхлориду та додають воду до осадження продукту. Фільтрація та розтирання з водою дає названу сполуку (211мг, 69%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,61-7,57 (м, 2H), 7,51 (дд, 1H, $J=13$, 2,5Гц), 7,08-6,99 (м, 3H), 6,88 (т, 1H, $J=9,4$ Гц), 3,51 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 307,44 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В) N^1 -(3-Фтор-4-(піридин-4-ілокси)феніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід.

N^1 -(3-Фтор-4-гідроксифеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід (31мг, 0,10ммоль), міді (II) ацетат (27мг, 0,15ммоль), піридин-4-ілборну кислоту (25мг, 0,20ммоль) та піридин (16мкл, 0,20ммоль) у вказаному порядку вміщують в пробірку для роботи під тиском. В пробірку вміщують метиленхлорид (0,5мл) та закупорюють. Реакційну суміш перемішують при 120°C , витримуючи при цій температурі протягом 5год. Реакційну суміш фільтрують крізь силікагель з використанням 5% метанол/етилацетат. Після упарювання сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ. Відповідну фракцію упарюють для видалення метанолу та одержаний водний розчин підлучують до лужної реакції насиченим розчином NaHCO_3 (5мл). Водний розчин екстрагують етилацетатом ($3 \times 10\text{мл}$) та об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Продукт обробляють 4 н HCl в діоксані та упарюють. Ліофілізація з води дає названу сполуку (8мг, 21%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,31 (д, 2H, $J=6,1$ Гц), 7,72 (дд, 1H, $J=12,7,2,4$ Гц), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,15 (т, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,97 (т, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,85 (дд, 2H, $J=5,1$, 1,2Гц), 3,46 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 384,21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 20

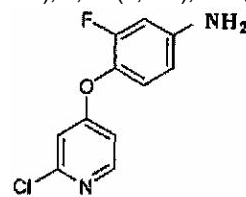


N^1 -(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід

А) 2-Фтор-4-амінофенол

Суміш платини оксиду (0,010г) та 2-фтор-4-нітрофенолу (Aldrich, 1,24г, 7,78ммоль, 1,0екв.) в метанолі (100мл) перемішують в атмосфері водню при 50фунт/дюйм² при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують крізь броунмілерит і фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (1,00г, 100%) у вигляді твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,57 (с, 1H),

6,46-6,47 (м, 1H), 6,33-6,46 (м, 1H), 6,19-6,21 (м, 1H), 4,79 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 128 ($\text{M}+\text{H}^+$).



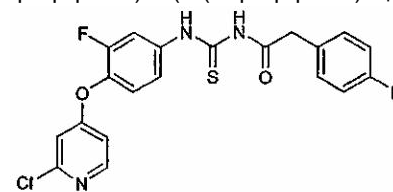
В) 4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламін

Натрію гідрид (60%, 0,104г, 2,60ммоль, 1,1екв.) додають до розчину 2-фтор-4-амінофенолу (0,30г, 2,36ммоль, 1,0екв.) в ДМФА (6,5мл) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 30хв. Додають 2-хлор-4-нітропіридин (Aldrich, 0,374г, 2,36ммоль, 1,0екв.) і реакційну суміш нагрівають до 90°C , витримуючи при цій температурі протягом 12год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять насиченим водним розчином NaCl та екстрагують етилацетатом ($3 \times 70\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивають 10% водним розчином LiCl ($3 \times 70\text{мл}$), сушать над натрію сульфатом, фільтрують і фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,430г, 76%), яку застосовують без подальшого очищення. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,27 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 6,90-7,04 (м, 3H), 6,42-6,54 (м, 2H), 5,54 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 239 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI^+) обчислено: 239,0387, знайдено: 239,0391.

С) N^1 -(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід

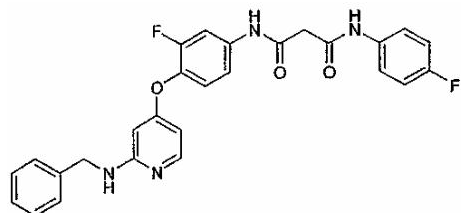
Діізопропілетиламін (0,091мл, 0,525ммоль, 2,5екв.) додають до розчину 4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламіну (0,050г, 0,21ммоль, 1,0екв.), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксипропанову кислоту (Сполука В Прикладу 1, 0,041г, 0,21ммоль, 1,0екв.) та PyBrOP (0,117г, 0,252ммоль, 1,2екв.) в CH_2Cl_2 (1,0мл) при 0°C . Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 12год. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NaCl , і суміш екстрагують CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і фільтрат упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck, 40-63нМ, 230-240меш, з елюванням 3/1 етилацетат/гексан) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,056г, 64%) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,36-8,38 (м, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 7,67-7,71 (м, 2H), 7,46-7,48 (м, 2H), 7,04-7,26 (м, 4H), 3,56 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI^+) обчислено: 418,0770, знайдено: 418,0767.

Приклад 21 1-(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина

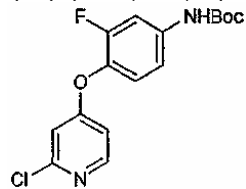


4-Фторфенілацетилхлорид (Aldrich, 0,072мл, 0,525ммоль, 2,5екв.) додають до розчину натрію тіоціанату (0,056г, 0,695ммоль, 3,3екв.) в етилацетаті (2,0мл) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. з одержанням розчину 2-(4-фторфеніл)етаноїл ізотіоціанат (0,263М). Розчин 4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламіну (0,050г, 0,21ммоль, 1,0екв.) в CH_2Cl_2 (1,0мл) додають по краплях до розчину 2-(4-фторфеніл)етаноїл ізотіоціанату і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом та одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck, 40-63рМ, 230-240меш, з елюванням сумішшю гексан/етилацетат 3:1) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,058г, 64%) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,46 (с, 1H), 11,84 (с, 1H), 8,35-8,33 (м, 1H), 8,02-8,33 (м, 1H), 6,99-7,52 (м, 8H), 3,84 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 434 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI^+) обчислено: 434,0542, знайдено: 434,0547.

Приклад 22

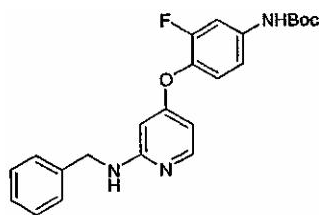


N^1 -(4-(2-(Бензиламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід



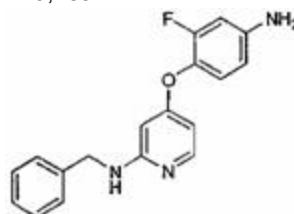
А) трет-Бутил-4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

Ди-терт-бутилдикарбонат (0,920г, 4,22ммоль, 4,5екв.) додають до розчину 4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламіну (Сполука В Прикладу 20, 0,224г, 0,939ммоль, 1,0екв.) та триетиламіну (0,391мл, 3,00ммоль, 3,0екв.) в ТГФ (10мл) і реакційну суміш нагрівають до 55°C , витримуючи при цій температурі протягом 14год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та гасять за допомогою 1н HCl . Розчин екстрагують CH_2Cl_2 ($3 \times 70\text{мл}$), об'єднані органічні екстракти промивають 1н NaOH (100мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck, 40-63мкм, 230-240меш, з елюванням сумішшю гексан/етилацетат 4:1) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,270г, 85%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,35-8,36 (м, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 7,45-7,46 (м, 1H), 7,21-7,24 (м, 1H), 6,96-6,97 (м, 2H), 1,40 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 339 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI^+) обчислено: 339,0912, знайдено: 339,0915.



В) трет-Бутил-4-(2-(бензиламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

трет-Бутил-4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат (0,100г, 0,295ммоль, 1,0екв.) додають до дегазованого розчину dppf.PdCl_2 (Matrix Scientific, 0,011г, 0,0148ммоль, 0,05екв.), dppf (0,012г, 0,022ммоль, 0,075екв.) та NaO-Bu (0,040г, 0,414ммоль, 1,4екв.) в толуолі при кімнатній температурі. Бензиламін (0,045мл, 0,414ммоль, 1,4екв.) додають до реакційної суміші та одержаний розчин перемішують при 80°C , витримуючи при цій температурі протягом 4год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять за допомогою 1н HCl та розчин екстрагують CHCl_3 ($3 \times 50\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивають 1н NaOH (70мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck, 40-63мкм, 230-240меш, з елюванням сумішшю гексан/етилацетат 2:1) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,020г, 17%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,80-7,90 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,19-7,24 (м, 3H), 6,91-6,93 (м, 2H), 6,59 (ш м, 1H), 6,10-6,20 (м, 1H), 5,75 (ш м, 1H), 5,30-5,40 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI^+) обчислено: 410,1880, знайдено: 410,1884.



С) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-бензилпіридин-2-аміну гідрохлорид

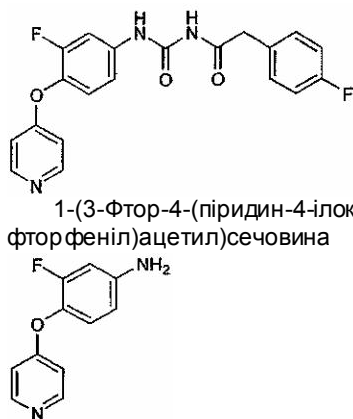
Безводний HCl в діоксані (4Н, 2,00мл, 8,00ммоль, 165екв.) додають до трет-бутил-4-(2-(бензиламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамату (0,020г, 0,0489ммоль, 1,0екв.) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,017г, 100%) у вигляді твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення. MS (ESI^+) m/z 310 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI^+) обчислено: 310,1356, знайдено: 310,1364.

Д) N^1 -(4-(2-(Бензиламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)- N^3 -(4-фторфеніл)малонамід

Диізопропілетиламін (0,014мл, 0,081ммоль, 3,5екв.) додають до розчину 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-бензилпіридин-2-аміну гідрохлориду (0,008г, 0,023ммоль, 1,0екв.), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (Сполука В Прикладу 1, 0,005г, 0,023ммоль, 1,0екв.) та PyBrOP (0,013г, 0,028ммоль, 1,2екв.) в CH_2Cl_2 (1,0мл) при 0°C . Реакційну суміш нагрівають до

кімнатної температури та перемішують протягом 16 год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом та залишок очищують обернено-фазною ВЕРХ хроматографією (YMC-ODS-A, C-18, S10, 30×500мм, з елюванням 20-90% водний MeOH з 0,1% ТФО, 30хв. градієнт). Відповідну фракцію упарюють під вакуумом, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ і суміш екстрагують хлороформом (3×10мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,0025г, 45%) у вигляді твердої речовини. MS (ESI⁺) m/z 489 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 489,1738, знайдено: 489,1743.

Приклад 23



1-(3-Фтор-4-(піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

А) 3-Фтор-4-(піридин-4-ілокси)бензоламін

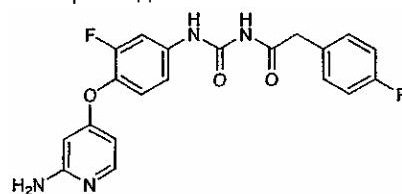
Калію гідрид (30%, 0,520г, 3,90ммоль, 3,0екв.) додають до розчину 2-фтор-4-амінофенолу (Сполука А Прикладу 20, 0,254г, 2,00ммоль, 1,5екв.) в ДМФА (5,0мл) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 15хв. Додають 4-хлор-піридин (Aldrich, 0,200г, 1,30ммоль, 1,0екв.) і реакційну суміш нагрівають до 150°C, витримуючи при цій температурі протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять за допомогою 1н NaOH та розчин екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 1н водним NaOH (2×30мл) з наступним додаванням 10% водного LiCl (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,44-8,46 (м, 2H), 6,89-7,03 (м, 1H), 6,87-6,88 (м, 2H), 6,44-6,56 (м, 2H), 5,51 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 205 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 205,0777, знайдено: 205,0775.

В) 1-(3-Фтор-4-(піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

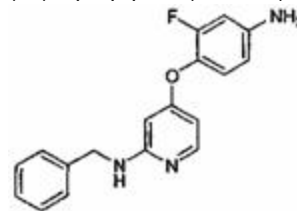
Срібла ціанат (0,912г, 6,08ммоль, 1,05екв.) додають до розчину 4-фторфенілацетилхлориду (Aldrich, 0,794мл, 5,79ммоль, 1,0екв.) в толуолі (16мл) при кімнатній температурі, захищаючи від світла. Реакційну суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 60хв., після чого охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують (Acrodisc, політетрафтортиленовий 0,2мкм) та одержаний 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанат розчин (0,36М, 0,75мл, 0,27ммоль, 1,1екв.) додають до розчину 3-фтор-4-

(піридин-4-ілокси)бензоламіну (0,050г, 0,245ммоль, 1,0екв.) в CH₂Cl₂ (2,0мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., гасять насиченим водним розчином NaCl і суміш екстрагують CH₂Cl₂ (3×30мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck, 40-63мкм, 230-240меш, з елюванням 0-5% MeOH в хлороформі) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,043г, 46%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,77-7,80 (м, 1H), 6,92-7,48 (м, 8H), 3,75 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 384 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 384,1160, знайдено: 384,1147.

Приклад 24



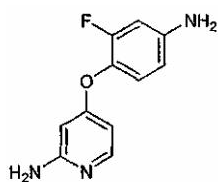
1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



А)

4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-бензилпіридин-2-амін

Бензіламін (9,1мл, 83,8ммоль, 20екв.) додають до 4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламіну (Сполука В Прикладу 20, 1,0г, 4,19ммоль, 1,0екв.), порошок міді (0,266г, 4,19ммоль, 1,0екв.) та K₂CO₃ (0,578г, 4,19ммоль, 1,0екв.) і реакційну суміш нагрівають в закупореній пробірці до 160°C, витримуючи при цій температурі протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та гасять насиченим водним розчином NaCl. Розчин екстрагують етилацетатом (3×100мл), об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують препаративною обернено-фазною ВЕРХ (YMC C-18 ODS-A S10 50×500мм, з елюванням 10-90% водний MeOH з 0,1% ТФО, 30хв. градієнт) та відповідні фракції упарюють під вакуумом. Концентрат нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагують CH₂Cl₂ (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,675г, 52%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,78-7,80 (м, 1H), 7,28-7,30 (м, 5H), 6,80-6,90 (м, 1H), 6,52-6,55 (м, 2H), 6,18-6,20 (м, 1H), 5,87-5,88 (м, 1H), 4,40 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 310 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 310,1356, знайдено: 310,1360.

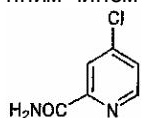


В) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2-амін

Паладію гідроксид на вугіллі (10%, 0,050г) додають до розчину 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-¹бензилпіридин-2-аміну (0,245г, 0,790ммоль, 1,0екв.) в 5% HCO₂H-МеОН (10мл) в атмосфері водню (з балону) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год., фільтрують крізь броммилерит і фільтрат упарюють під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазною препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A S10 30×500мм, 10-90% водний МеОН з 0,1% ТФО, 30хв. градієнт) та відповідні фракції упарюють під вакуумом. Концентрат нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ і суміш екстрагують хлороформом (3×35мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,045г, 26%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,62-7,63 (м, 1H), 6,77-6,82 (м, 1H), 6,38-6,47 (м, 2H), 6,09-6,11 (м, 1H), 5,83-5,84 (м, 1H); MS (ESI⁺) m/z 220 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 220,0886, знайдено: 220,0877.

С) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина
2-(4-Фторфеніл)ацетилізоціанат (Сполука D Прикладу 11, 0,362М, 0,351мл, 0,127ммоль, 1,3екв.) додають до розчину 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (0,022г, 0,100ммоль, 1,0екв.) в CH₂Cl₂ (2,0мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 13год. при кімнатній температурі, після чого упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck gel 40-63нМ, 230-240меш, суміш етилацетат/гексан 1:1) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,025г, 64%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,62-7,67 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,07-7,12 (м, 2H), 6,95-6,99 (м, 2H), 6,12-6,14 (м, 1H), 5,86-5,87 (м, 1H), 3,61 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 399 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 399,1269, знайдено: 399,1269.

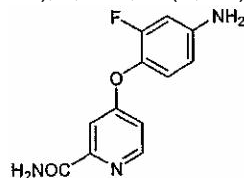
Альтернативно, Приклад 24 одержують наступним чином:



А') 4-Хлорпіколінамід

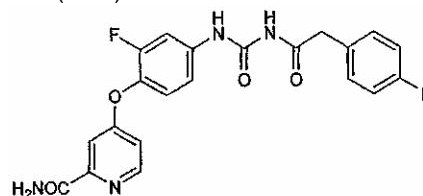
Гетерогенну суміш 4-хлорпіколінової кислоти (TCI Амеріса, 5,4г, 34,2ммоль, 1,0екв.) та тіонілхлорид (30мл) нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та упарюють під вакуумом. Залишок обробляють аміаком в метанольному розчині (7н, 45мл) на льодяній бані і реакційну суміш перемішують протягом 15хв. Льодяну баню далі забирають та реакційну суміш

нагрівають до кімнатної температури, після чого перемішують протягом 3год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом і залишок очищують перекристалізацією з EtOAc з одержанням продукту (5,14г, 96%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,61-8,63 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,03-8,04 (м, 1H), 7,76-7,83 (м, 2H); MS (ESI⁺) m/z 157 (M+H)⁺.



В') 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піколінамід

Розчин 4-аміно-2-фторфенолу (Сполука А Прикладу 20, 0,81г, 6,4ммоль, 1,0екв.) в ДМФА (6,5мл) обробляють калію трет-бутоксидом (0,79г, 7,1ммоль, 1,1екв.) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 1год. Додають 4-хлорпіколінамід (1,0г, 6,4ммоль, 1,0екв.) і реакційну суміш нагрівають до 110°C, витримуючи при цій температурі протягом 8год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і реакційну суміш гасять водою. Одержаний гетерогенний розчин фільтрують та твердий матеріал промивають водою. Тверду речовину розтирають з невеликою кількістю МеОН з наступним додаванням Et₂O. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом з одержанням продукту (1,3г, 82%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,49-8,50 (м, 1H), 8,12 (ш с, 1H), 7,71 (ш с, 1H), 7,35-7,36 (м, 1H), 7,14-7,16 (м, 1H), 7,01-7,06 (м, 1H), 6,44-6,47 (м, 2H), 5,53 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 248 (M+H)⁺.



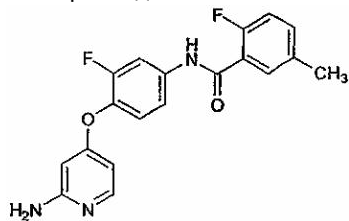
С) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанат (Сполука D Прикладу 11, 0,29М в толуолі, 54,9мл, 15,9ммоль, 2,1екв.) додають до 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піколінамід (1,86г, 7,53ммоль, 1,0екв.) в ДХМ/ДМФА 10:3 (65мл) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 17год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом і залишок знову розчиняють в CHCl₃. Органічну фракцію промивають насиченим розчином водний NaCl, органічну фракцію відокремлюють, сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (з елюванням 1/3 гексан/EtOAc, далі до елювання продукту 5% МеОН в CHCl₃) та відповідні фракції упарюють під вакуумом з одержанням продукту (2,2г, 69%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,54 (д, 1H, J=5,60Гц), 8,16-8,19 (м, 1H), 7,76-7,84 (м, 2H), 7,35-7,49 (М, 5H), 7,16-7,23 (м, 3H), 3,76 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 427 (M+H)⁺. HRMS (ESI⁺) обчислено: 427,1218, знайдено: 427,1214.

D) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Біс-(трифторацетокси)-йодбензол (Aldrich, 3,09г, 7,20ммоль, 1,4екв.) додають до розчину 1-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (2,19г, 5,14ммоль, 1,0екв.), води (0,241мл, 13,4ммоль, 2,6екв.) та піридину (1,62мл, 20ммоль, 3,9екв.) в ДМФА (20мл) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 5год. Реакційну суміш гасять за допомогою 1н HCl та водний розчин екстрагують Et₂O, відкидаючи органічну фракцію. Водну фракцію нейтралізують з 1н NaOH та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають 10% водним LiCl, сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (з елюванням 0-5% MeOH в CHCl₃) та відповідні фракції упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в ТГФ (50мл) охолоджують до 0°C та обробляють безводним HCl (4N, 10мл, 40ммоль, 7,8екв.). Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 2год., що веде до утворення гетерогенного розчину. Розчин фільтрують і тверду речовину промивають Et₂O та сушать під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (1,38г, 63%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,09 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 7,97-8,00 (м, 1H), 7,83-7,90 (м, 3H), 7,35-7,48 (м, 4H), 7,15-7,21 (м, 2H), 6,70-6,72 (м, 1H), 6,16-6,17 (м, 1H), 3,77 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 399 (M+H)⁺. HRMS (ESI⁺) обчислено: 399,1269; знайдено: 399,1258. Елементний аналіз для C₂₀H₁₆N₄O₃F₂·1,0 HCl·0,22 H₂O Обчислено: C; 54,75, H; 4,01, N; 12,77, Cl; 8,08. Знайдено: C; 54,75, H; 4,35, N; 4,35, Cl; 8,06.

Приклад 25

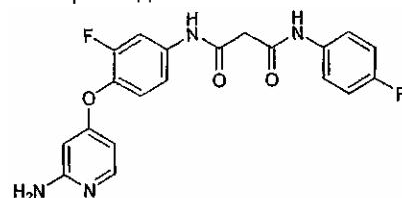


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-фтор-5-метилбензамід

Діізопропілетиламін (0,035мл, 0,200ммоль, 2,0екв.) додають до розчину 4-(4-аміно-2-фторфеноксипіридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 0,022г, 0,100ммоль, 1,0екв.), 2-фтор-5-метилбензойної кислоти (Aldrich, 0,015г, 0,100ммоль, 1,0екв.), ЕДКІ (0,021г, 0,11ммоль, 1,1екв.) та ГОБТ (0,014г, 0,100ммоль, 1,0екв.) в ДМФА (0,700мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 8год., гасять насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагують CHCl₃ (3×10мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазною препаративною ВЕРХ (УМС ODS-A S10 30×500мм, 30-90% водний MeOH з 0,1% ТФО, 30хв. градієнт) та відповідні фракції упарюють під вакуумом. Концентрат нейт-

ралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ і суміш екстрагують CHCl₃ (3×30мл). Об'єднані органічні фракції сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,014г, 40%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,67-7,80 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 3H), 7,03-7,14 (м, 2H), 6,14-6,16 (м, 1H), 5,89-5,90 (м, 1H), 2,29 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 356 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 356,1203, знайдено: 356,1203.

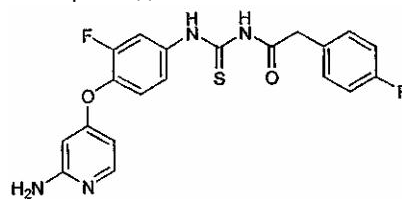
Приклад 26



N'-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

Діізопропілетиламін (0,105мл, 0,604ммоль, 3,3екв.) додають до розчину 4-(4-аміно-2-фторфеноксипіридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 0,040г, 0,183ммоль, 1,0екв.), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксипропанову кислоту (Сполука В Прикладу 1, 0,054г, 0,274ммоль, 1,5екв.) та PyBrOP (0,139г, 0,298ммоль, 1,6екв.) в CH₂Cl₂ (2,0мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 18год. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NaHCO₃ та розчин екстрагують CHCl₃ (3×10мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck 40-63мкм, 230-240меш, з елюванням 0-6% MeOH в хлороформі з одержанням названої в заголовку сполуки (0,056г, 77%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,67-7,68 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,13-7,25 (м, 1H), 7,10-7,12 (м, 1H), 6,94-6,99 (м, 2H), 6,16-6,17 (м, 1H), 5,88-5,89 (м, 1H), 3,30 (с, 2H); MS (ESI) m/z 399 (M-H)⁺; HRMS (ESI⁺) обчислено: 399,1269, знайдено: 399,1261.

Приклад 27

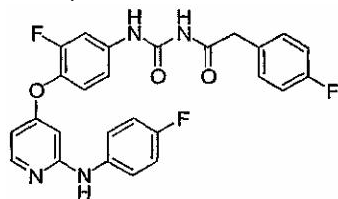


1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)тіосечовина

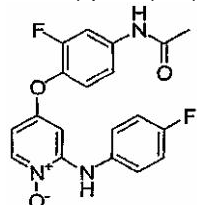
4-Фторфенілацетилхлорид (Aldrich, 0,017мл, 0,126ммоль, 2,5екв.) додають до розчину натрію тіоціанату (0,014г, 0,176ммоль, 3,5екв.) в етилацетаті (1,0мл) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. з одержанням розчину 2-(4-фторфеніл)етаноїлізотіоціанату (0,126М) 4-(4-Аміно-2-фторфеноксипіридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 0,011г, 0,050ммоль, 1,0екв.) розчиняють в CH₂Cl₂ (1,0мл), додають 2-(4-фторфеніл)етаноїлізотіоціанат (0,126М, 0,50мл, 0,063ммоль, 1,3екв.) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20год.

Реакційну суміш упарюють під вакуумом та одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Merck, 40-63мкм, 230-240меш, з елюванням 0-6% MeOH в хлороформі) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,008г, 38%) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,85-7,95 (м, 1H), 7,67-7,69 (м, 1H), 7,13-7,28 (м, 4H), 6,95-7,00 (м, 2H), 6,05-6,15 (м, 1H), 5,90-5,91 (м, 1H), 3,65 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, HRMS (ESI^+) обчислено: 415,1040, знайдено: 415,1041.

Приклад 28

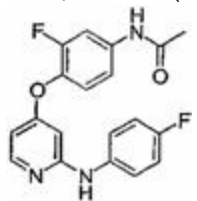


1-(3-Фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



А) N-(3-Фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піридин-4-ілокси-1-оксид)феніл)ацетамід

Суміш N-(4-(2-хлорпіридин-4-ілокси-1-оксид)-3-фторфеніл)ацетаміду (Сполука В Прикладу 18, 62мг, 0,21ммоль), 4-фтораніліну (47мг, 0,42ммоль) та 2-метоксиетилового ефіру (91мл) нагрівають до 140°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (20мл), промивають насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом (кілька разів), сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням суміші названої в заголовку сполуки та початкового піридину 4:1 у вигляді світло-коричневого масла (45мг, 58%). Продукт застосовують на наступній стадії без додаткового очищення. MS (ESI^+) m/z 372,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



В) N¹-(3-Фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піридин-4-ілокси)феніл)ацетамід

Суміш N-(3-фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піридин-4-ілокси-1-оксид)феніл)ацетаміду (45мг), трифенілфосфін на основі з полімеру (~3ммоль/г) на полістиролі (200мг, Fluka) та ДМФА (3мл) нагрівають до 135°C, витримуючи при цій температурі протягом 48год. Смола відфільтровують, промивають ДМФА та EtOAc. Фільтрат та змиви об'єднують та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією з використанням 30-80% етилацетату в гексані як елюенту з одержанням назва-

ної в заголовку сполуки (22мг, 51%) у вигляді твердої речовини рожевого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, $J=6,3\text{Гц}$), 7,80 (дд, 1H, $J=13,0,2,1\text{Гц}$), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,05 (дд, 1H, $J=9,1, 8,6\text{Гц}$), 6,44 (дд, 1H, $J=5,5, 2,2\text{Гц}$), 6,09 (д, 1H, $J=2\text{Гц}$), 2,07 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 356,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



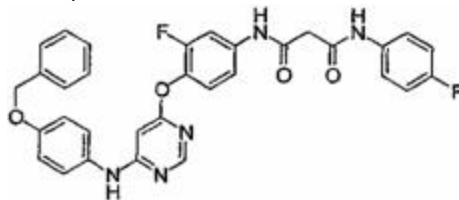
С) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-(4-фторфеніл)піридин-2-амін

Суміш N-(3-фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піридин-4-ілокси)феніл)ацетаміду (18мг, 0,051ммоль), 6 M HCl (0,1мл, 0,60ммоль) та MeOH (1,5мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок підлучують водним насиченим розчином NaHCO_3 розчин далі екстрагують етилацетатом. Екстракт сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (14мг, 88%) у вигляді червоної смоли. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,97 (с, 1H), 7,98 (д, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,05 (дд, 2H, $J=9,1, 8,8\text{Гц}$), 6,97 (дд, 1H, $J=9\text{A}$, 8,8Гц), 6,51 (дд, 1H, $J=13,3, 2,6\text{Гц}$), 6,40 (ддд, 2H, $J=9,0, 6,2,2,1\text{Гц}$), 6,08 (д, 1H, $J=2,0\text{Гц}$), 5,44 (ш с, 2H); MS (ESI^+) m/z 314,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

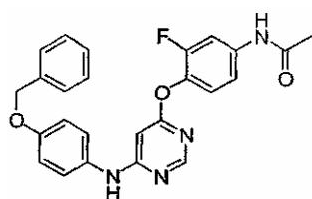
Д) 1-(3-Фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-(4-фторфеніл)піридин-2-амін (11мг, 0,035ммоль) в ТГФ (1мл) охолоджують на льодяній бані та обробляють розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 250мкл, 0,070ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (11мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,04 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,77 (дд, 1H, $J=13,3, 2,0\text{Гц}$), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,41-7,31 (м, 5H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,05 (дд, 1H, $J=9,1, 8,5\text{Гц}$), 6,43 (дд, 1H, $J=6,2,2,1\text{Гц}$), 6,10 (д, 1H, $J=2,1\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 493,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 29



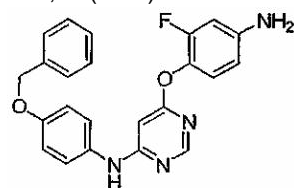
N¹-(4-(6-(4-(бензилокси)феніламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід



A)

N-(4-(6-(4-(бензилокси)феніламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетамід

Суміш N-(4-(6-(4-хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (Сполука В Прикладу 13, 281мг, 1,00ммоль), 4-бензилоксианіліну (Aldrich, 398мг, 2,00ммоль) та 2-метоксиетилового ефіру (2мл) нагрівають до 160°C, витримуючи при цій температурі протягом 45хв. Охолоджену суміш обробляють H₂O (50мл) та екстрагують етилацетатом (100мл). EtOAc екстракт промивають розсолом (3×25мл), сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (200мг, 22%) у вигляді твердої речовини пурпурового кольору. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10,19 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H, J=12,5,2,0Гц), 7,44-7,42 (м, 4H), 7,38 (дд, 2H, J=8,0, 6,9Гц), 7,33-7,23 (м, 3H), 6,98 (д, 2H, J=9,0Гц), 6,07 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 2,05 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 445,13 (M+H)⁺.



B)

6-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-(4-(бензилокси)феніл)піримідин-4-амін

Суміш N-(4-(6-(4-(бензилокси)феніламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (150мг, 0,34ммоль), 6M HCl (0,5мл) та MeOH (3мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш упарюють для видалення MeOH і залишок обробляють насиченим розчином NaHCO₃ та екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (123мг, 90%) у вигляді твердої речовини рожевого кольору. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 5,937 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,46-7,31 (м, 7H), 6,99-6,92 (м, 3H), 6,48 (дд, 1H, J=12,5,2,7Гц), 6,39 (дд, 1H, J=8,6,2,7Гц), 5,97 (с, 1H), 5,39 (ш с, 2H), 5,08 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 403,09 (M+H)⁺.

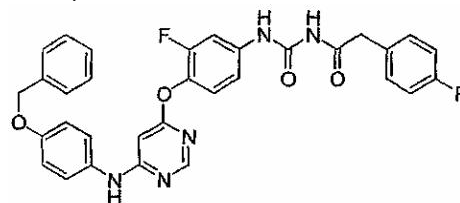
C)

N¹-(4-(6-(4-(бензилокси)феніламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-(4-фторфеніл)малонамід

Названу в заголовку сполуку одержують з суміші 6-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-(4-(бензилокси)феніл)піримідин-4-аміну (45мг, 0,11ммоль), 3-(4-фторфеніламіно)-3-оксипропанової кислоти (Сполука В Прикладу 1, 24мг, 0,12ммоль), ТБТУ (48мг, 0,15ммоль), ДІПЕА (0,26мл, 0,15ммоль) та ДМФА (1мл) з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки С Прикладу 1. Сирий продукт розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (56мг, 88%) у вигляді

твердої речовини рожевого кольору. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,47 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H, J=12,7, 2,0Гц), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,46 (д, 4H, J=7,3Гц), 7,40 (дд, 2H, J=7,6, 7,3Гц), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,17 (дд, 2H, J=9,0, 8,3Гц), 7,00 (д, 2H, J=9,0Гц), 6,09 (с, 1H), 5,09 (с, 2H) 3,49 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 582,3 (M+H)⁺.

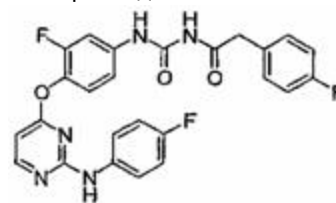
Приклад 30



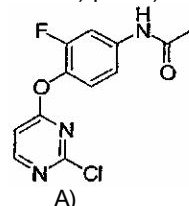
1-(4-(6-(4-(бензилокси)феніламіно)піримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Названу в заголовку сполуку одержують з 6-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-(4-(бензилокси)феніл)піримідин-4-аміну (Сполука В Прикладу 29, 45мг, 0,11ммоль) та розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,13ммоль) в ТГФ з використанням методики, подібної до описаної для одержання сполуки Е Прикладу 11. Сирий продукт розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (58мг, 90%) у вигляді твердої речовини рожевого кольору. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,02 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H, J=12,7,2,4Гц), 7,46-7,26 (м, 9H), 7,18 (дд, 2H, J=9,6, 8,3Гц), 7,00 (д, 2H, J=9,6Гц), 6,11 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,75 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 582,3 (M+H)⁺.

Приклад 31



1-(3-Фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

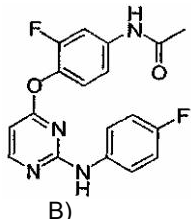


A)

N-(4-(2-Хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетамід

Суміш 2,4-дихлорпіримідину (Aldrich, 1,5г, 10,0ммоль), N-(3-фтор-4-гідроксифеніл)ацетаміду (0,85г, 5,0ммоль), K₂CO₃ (0,76г, 5,5ммоль) та CH₃CN (100мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш упарюють і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим розчином NaHCO₃. Фракцію EtOAc промивають насиченим розчин NaHCO₃, розсолом, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією з використанням градієнту від 30% етилацетату в гексані до 100% EtOAc з

одержанням названої в заголовку сполуки (1,1г, 78%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,22 (с, 1H), 8,63 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,74 (дд, 1H, $J=12,6, 2,4\text{Гц}$), 7,34-7,26 (м, 3H), 2,01 (с, 3H).



B)

N-(3-Фтор-4-(2-(4-

фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси)феніл)ацетамід

Суміш N-(4-(2-хлорпіримідин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (100мг, 0,36ммоль), 4-фтораніліну (Aldrich, 40мг, 0,36ммоль) та 1,4-діоксану (3мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розтирають з ефіром з одержанням сірої твердої речовини. Продукт розчиняють в метанолі, обробляють силікагель (150мг) і суміш упарюють до сухого стану. Сполуку концентрують на силікагелі, наносять на колонку з силікагелем та елюють спочатку етилацетатом, далі 100:1 MeOH / NH_4OH в CH_2Cl_2 з одержанням названої в заголовку сполуки (40мг, 31%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,19 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,71 (д, 1H, $J=12,7\text{Гц}$), 7,40 (с, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,86 (дд, 2H, $J=8,3, 8,3\text{Гц}$), 6,50 (д, 1H, $J=5,4\text{Гц}$), 2,05 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 357,13 ($\text{M}+\text{H}^+$).



C)

4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-(4-

фторфеніл)піримідин-2-амін

Суміш N-(3-фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси)феніл)ацетаміду (32мг, 0,09ммоль), 6M HCl (0,2мл) та MeOH (2мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш охолоджують, розбавляють етилацетатом (20мл), промивають насиченим розчином NaHCO_3 і розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Флеш-хроматографія на SiO_2 з використанням 30-40% етилацетату в гексані, що містить 1% Et_3N , дає названу сполуку (15мг, 46%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,55 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$), 7,43 (ш с, 2H), 6,92-6,85 (м, 3H), 6,45 (дд, 1H, $J=13,5, 2,1\text{Гц}$), 6,38-6,35 (м, 2H), 5,35 (ш с, 2H). MS (ESI^+) m/z 315,17 ($\text{M}+\text{H}^+$).

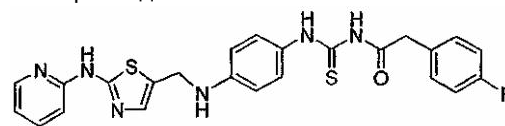
D)

1-(3-Фтор-4-(2-(4-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

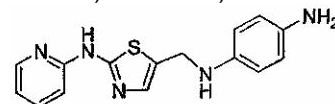
Розчин 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-(4-фторфеніл)піримідин-2-аміну (10мг, 0,032ммоль) в ТГФ (1мл) охолоджують на льодяній бані та обробляють розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D

Прикладу 11, 228мкл, 0,064ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом і залишок розтирають з ізопропіловим ефіром з одержанням названої в заголовку сполуки (15мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,39 (д, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 7,76 (дд, 1H, $J=13,5, 2,1\text{Гц}$), 7,43 (ш с, 2H), 7,46-7,35 (м, 6H), 7,18 (дд, 2H, $J=8,8, 8,8\text{Гц}$), 6,57 (д, 1H, $J=5,4\text{Гц}$), 3,76 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 492,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 32



1-(2-(4-Фторфеніл)ацетил)-3-(4-((2-(піридин-2-іламіно)тіазол-5-іл)метиламіно)феніл)тіосечовина



A)

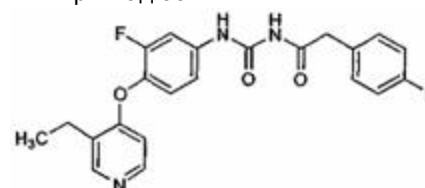
N¹-((2-(Піридин-2-іламіно)тіазол-5-іл)метил)бензол-1,4-діамін

Розчин 2-(піридин-2-іламіно)-тіазол-5-карбальдегіду (0,10г, 0,49ммоль, [WO2004/001059]), бензол-1,4-діаміну (0,105г, 0,97ммоль) та триетилсилану (0,19мл, 1,2ммоль) в CH_2Cl_2 -ТФО (3:1, 4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між CH_2Cl_2 та насиченим водним розчин NaHCO_3 . Органічну фракцію промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт, який містить названу сполуку, разом з початковим альдегідом та бензол-1,4-діаміном, використовували безпосередньо на наступній стадії.

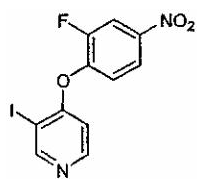
В) 1-(2-(4-Фторфеніл)ацетил)-3-(4-((2-(піридин-2-іламіно)тіазол-5-іл)метиламіно)феніл)тіосечовина

4-Фторфенілацетилхлорид (7,4мл, 0,053ммоль) додають до суспензії NaSCN (4,5мг, 0,055ммоль) в етилацетаті (0,5мл) та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Одержану суміш далі додають до розчину суміші 1, одержаної в А (14,5мг) в CH_2Cl_2 (0,5мл) та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO_2 шляхом елюації 2-5% MeOH- CHCl_3 з градієнтом з одержанням названої в заголовку сполуки (2мг) у вигляді оранжевої плівки. MS (ESI^+) m/z 493,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 33

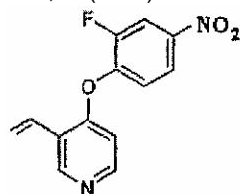


1-(4-(3-Етилпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин

Суміш 4-хлор-3-йодпіридину (1,50г, 6,30ммоль, одержаного у відповідності до [Tabanella, S. et al. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 4254-4261]), 2-фтор-нітрофенолу (Lancaster, 2,0г, 12,7ммоль), ДІПЕА (5мл) та НМП (10мл) нагрівають до 150°C. Після проходження 12год. додають ще 2-фтор-нітрофенол (0,50г, 3,18ммоль) до реакційної суміші та продовжують нагрівання протягом 4год. Більшість летких компонентів видаляють під вакуумом при 75°C, залишок обробляють насиченим водним розчином NaHCO_3 (150мл) та екстрагують етилацетатом (2×100мл). Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі, з використанням 0-100% CH_2Cl_2 /гексану далі 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ дає названу сполуку (1,0г, 43%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,47 (д, 2H, $J=5,5\text{Гц}$), 8,44 (дд, 1H, $J=2,7, 9,2\text{Гц}$), 7,49 (дд, 1H, $J=8,8, 8,2\text{Гц}$), 7,07 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$); MS (ESI^+): m/z 361,05 ($\text{M}+\text{H}^+$).

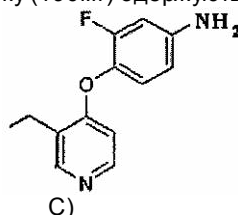


В) 4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)-3-вінілпіридин

Розчин 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (200мг, 0,56ммоль), трибутилвінілола (212мг, 0,67ммоль) в ДМФА (1мл) обробляють CsF (169мг, 1,12ммоль) з наступним додаванням $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (36мг, 0,031ммоль) та CuI (10мг, 0,056ммоль) і суміш нагрівають до 45°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год. Суміш охолоджують, розбавляють CH_2Cl_2 (15мл) та H_2O (10мл), енергійно струшують, після чого фільтрують крізь броммілерит. Розетку фільтра промивають сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1 та змиви об'єднують з фільтратом. Розчин змивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням коричневого масла. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з використанням 0-2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням напівчистого продукту. Продукт обробляють 2М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (10мл) та осаджений гідрохлорид похідного відокремлюють фільтрацією і промивають Et_2O та EtOAc з одержанням жовтої твердої речовини (145мг, 87%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,11 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,51-8,48 (м, 1H), 8,24 (д, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,28 (д, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,24 (д, 1H, $J=17,6\text{Гц}$), 5,68 (д, 1H, 11,5Гц); MS (ESI^+): m/z 261,18 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Вказаний вище гідрохлорид перетворюють на вільну основу наступним чином: піридину гідрохлорид (230мг) перемішують з NaHCO_3 (25мл) та

EtOAc (20мл) до гомогенізації та EtOAc фракцію відокремлюють, промивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють. Названу в заголовку сполуку (190мг) одержують у вигляді жовтого масла.



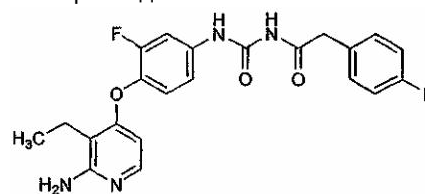
С) 4-(3-Етилпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламін

Розчин 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-вінілпіридину (80мг, 0,30ммоль) в 1:1 EtOAc/MeOH (2мл) гідрогенізують над 10% паладієм на вугіллі (30мг) протягом 1год. з використанням H_2 з латексного балону. Pt_2O (10мг) додають до суміші та здійснюють реакцію протягом 1год. Суміш фільтрують крізь броммілерит та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (50мг, 63%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,33 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,96 (дд, 1H, $J=8,7, 9,1\text{Гц}$), 6,50 (дд, 1H, $J=2,0, 13,7\text{Гц}$), 6,56 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,41 (дд, 1H, $J=2,5, 6,1\text{Гц}$), 2,69 (к, 2H, $J=1,6\text{Гц}$), 1,21 (т, 3H, $J=1,6\text{Гц}$).

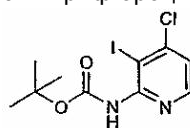
Д) 1-(4-(3-Етилпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Розчин 4-(3-етилпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламіну (23мг, 0,10ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл) обробляють 0,3М розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11,0,33мл, 0,11ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розтирають з 1:1 ізопропіловим ефіром/ EtOAc з одержанням жовтої твердої речовини. Продукт обробляють абсолютного MeOH (1мл) та 2М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (1мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв. та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (15мг, 36%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,04 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,76 (дд, 1H, $J=2,0, 12,7\text{Гц}$), 7,40-7,28 (м, 4H), 7,19-7,14 (м, 3H), 6,54 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,73 (с, 2H), 2,72 (к, 2H, $J=1,6\text{Гц}$), 1,23 (т, 3H, $J=1,6\text{Гц}$); MS (ESI^+): m/z 412,20 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 34

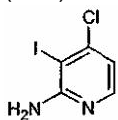


1-(4-(2-Аміно-3-етилпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



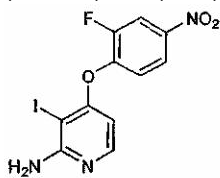
А) (4-Хлор-3-йодпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

Розчин (4-хлор-піридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (CB Research та Development Inc, 5,0г, 22,0ммоль), TMEDA (8мл) в безводному TBOF (100мл) вміщують в атмосферу азоту, охолоджують до -70°C та обробляють по краплях 2,5М H-BuLi в гексані (22,0мл, 54,8ммоль) протягом 30хв. Суміш перемішують при -70°C , витримуючи при цій температурі протягом 1год. далі обробляють по краплях розчином I_2 (14г, 110ммоль) в безводному ТГФ (16мл) при -70°C . Після закінчення додавання реакційну суміш перемішують при -70°C , витримуючи при цій температурі протягом 30хв., після чого дозволяють нагрітись до кімнатної температури. Суміш обробляють розчином натрію гідросульфиту (16г) в H_2O (100мл) та перемішують протягом 30хв., після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з елюванням 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням названої в заголовку сполуки (5,8г, 78%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,46 (с, 1 H), 8,29 (д, 1H, $\text{J}=5,6\text{Гц}$), 7,46 (д, 1H, $\text{J}=5,0\text{Гц}$), 1,44 (с, 9H); MS (ESI $^-$): m/z 352,99 (M-H) $^-$.



В) 4-Хлор-3-йодпіридин-2-амін

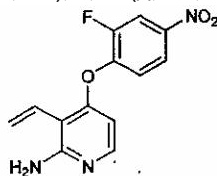
Суспензію (4-хлор-3-йод-піридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (5,6г, 15,8ммоль) в 48% кислоті бромоводневій нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 10хв. з одержанням прозорого розчину. Суміш охолоджують, обробляють подрібненим льодом та підключають 6М NaOH . Залишковий продукт збирають вакуумною фільтрацією, промивають H_2O та частково відсмоктують на лійці з одержанням білої твердої речовини. Продукт розчиняють в ТГФ та розчин сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (3,7г, 93%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 7,84 (д, 1H, $\text{J}=5,1\text{Гц}$), 6,73 (д, 1H, $\text{J}=5,6\text{Гц}$), 6,51 (ш с, 2H), MS (ESI $^+$): m/z 254,97 (M+H) $^+$.



С) 4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-амін

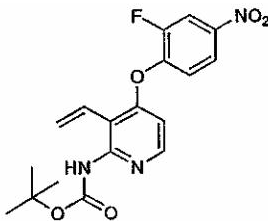
Суміш 4-хлор-3-йодпіридин-2-аміну (3,6г, 14,2ммоль) та 2-фтор-4-нітрофенолу (Lancaster, 4,5г, 28,4ммоль), ДІПЕА (3,6мл, 20,7ммоль) та НМП (8мл) вміщують в скляну судину для роботи під тиском та швидко нагрівають до 170°C , продовжуючи нагрівання протягом 18год. Леткі компоненти відганяють при зниженому тиску та в'язкий залишок виливають у суміш льоду та води (150мл). Суміш обробляють ультразвуком протягом 15хв. з метою руйнування смолистої твердої

речовини та рН суміші доводять до 7,5 насиченим водним розчином NaHCO_3 . Тверду речовину збирають вакуумною фільтрацією, промивають H_2O , частково відсмоктують та сушать на лійці. Частково висушену тверду речовину суспендують в толуолі (150мл) і суміш упарюють під вакуумом та процес повторюють тричі з одержанням коричневої твердої речовини. Продукт розчиняють в метанолі (150мл), обробляють сумішшю 4М $\text{HCl}/1,4$ -діоксан (8мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв., після чого суміш упарюють під вакуумом. Одержаний таким чином гідрохлорид промивають та розтирають з етилацетатом і розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсолем, після чого сушать (MgSO_4) EtOAc розчин обробляють активованим вугіллям, перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. та вугілля відфільтровують. Розчин упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (3,9г, 74%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,39 (дд, 1H, $\text{J}=2,5,10,7\text{Гц}$), 8,12 (дд, 1H, $\text{J}=1,5,9,2\text{Гц}$), 7,86 (д, 1H, $\text{J}=5,6\text{Гц}$), 7,32 (дд, 1H, $\text{J}=8,6, 8,6\text{Гц}$), 6,40 (ш с, 2H), 6,18 (д, 1H, $\text{J}=5,6\text{Гц}$).



Д) 4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)-3-вінілпіридин-2-амін

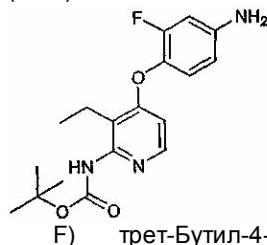
Названу в заголовку сполуку одержують з 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміном та трибутилвінілолом шляхом реакції сполучення за Штілле за способом, подібним до описаного для Стадії В Прикладу 33. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,35 (дд, 1H, $\text{J}=10,7, 3,1\text{Гц}$), 8,09 (д, 1H, $\text{J}=9,2\text{Гц}$), 7,85 (д, 1H, $\text{J}=5,6\text{Гц}$), 7,31-7,15 (м, 1H), 6,54 (дд, 1H, $\text{J}=17,8,11,7\text{Гц}$), 6,24 (ш с, 2H), 6,20 (д, 1H, $\text{J}=5,6\text{Гц}$), 5,71 (д, 1H, $\text{J}=17,8\text{Гц}$), 5,46 (д, 1H, $\text{J}=11,7\text{Гц}$); MS (ESI $^+$): m/z 276,17 (M+H) $^+$.



Е) трет-Бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-вінілпіридин-2-ілкарбамат

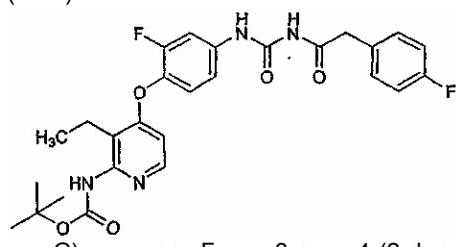
Розчин 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-вінілпіридин-2-аміну (60мг, 0,22ммоль) в 1,4-діоксані (0,5мл) та трет-бутиловий спирт (1,5мл) обробляють BOC_2O (140мг, 0,64ммоль) та нагрівають до 65°C , витримуючи при цій температурі протягом 5год. Суміш охолоджують, розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з одержанням названої в заголовку сполуки (50мг, 60%) у вигляді твердої

речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,37 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H, $J=10,7,2,5\text{Гц}$), 8,22 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,15 (д, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,42 (т, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,86 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,58 (дд, 1H, $J=17,8,11,7\text{Гц}$), 5,82 (д, 1H, $J=16,3\text{Гц}$), 5,52 (д, 1H, $J=11,7\text{Гц}$), 1,42 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 376,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Ф) трет-Бутил-4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-етилпіридин-2-ілкарбамат

Розчин γ -бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-вінілпіридин-2-ілкарбамату (48мг, 0,13ммоль) гідрогенізують над 10% паладієм на вугіллі (10мг) та Pt_2O (5мг) протягом 1,5год. з використанням H_2 з гумового балону. Суміш фільтрують крізь бромнілперит і фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (40мг, 89%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,04 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,95 (дд, 1H, $J=8,6, 8,6\text{Гц}$), 6,50 (дд, 1H, $J=2,5,13,2\text{Гц}$), 6,41 (дд, 1H, $J=2,5,9,4\text{Гц}$), 6,36 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 5,44 (с, 2H), 2,67-2,62 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,11 (т, 3H, $J=7,1\text{Гц}$); MS (ESI^+): m/z 348,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Г) трет-Бутил-3-етил-4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-2-ілкарбамат

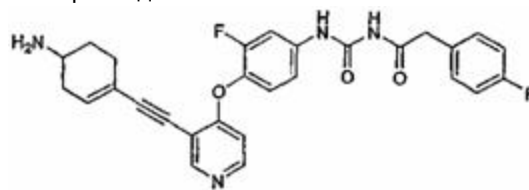
Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-етилпіридин-2-ілкарбамату (20мг, 0,058ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (232мкл, 0,070ммоль) в ТГФ за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33 MS (ESI^+): m/z 527,31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Н) 1-(4-(2-Аміно-3-етилпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

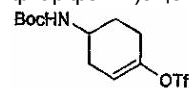
Розчин трет-бутил-3-етил-4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-2-ілкарбамату (16мг, 0,03ммоль) розчиняють в безводному ТГФ (0,5мл) та обробляють 4М HCl /1,4-діоксан (1,5мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш упарюють під вакуумом та продукт очищують препаративною ВЕРХ спосіб А з одержанням названої в заголовку сполуки (5мг, 36%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,6 (с, 1H), 7,80-7,79 (м, 4H), 7,43- 7,33 (м, 4H), 7,16 (дд, 2H, $J=8,9, 8,9\text{Гц}$), 6,19 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 3,73 (с, 2H),

2,71-2,66 (м, 2H), 1,10 (т, 3H, $J=7,1\text{Гц}$); MS (ESI^+): m/z 427,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 35

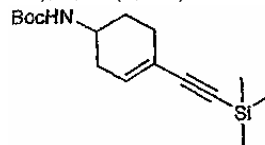


1-(4-(3-(2-(4-Аміноциклогекс-1-еніл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



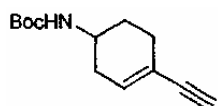
А) 4-(трет-Бутоксикарбоніл)циклогекс-1-енілтрифторметансульфонат

Розчин N-Вос-4-аміноциклогексанону (Astatech Inc, 213мг, 1,0ммоль) в ТГФ (7мл) охолоджують до -70°C та обробляють розчином 0,5 М KHMDS в толуолі (2,4мл, 1,2ммоль). Суміш перемішують при -70°C , витримуючи при цій температурі протягом 20хв., обробляють по краплях розчином фенілтрифторметансульфоніліміду (392мг, 1,1ммоль) в ТГФ (4мл) та перемішують при -70°C , витримуючи при цій температурі протягом 25хв. Суміш гасять насиченим водним розчином NH_4Cl , розбавляють етилацетатом, промивають 10% NaHCO_3 і розсолом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з елюванням 10-25% EtOAc в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (180мг, 52%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 5,68 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,82 (с, 1H), 2,68-2,25 (м, 3H), 2,22-1,89 (м, 2H), 1,87-1,63 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).



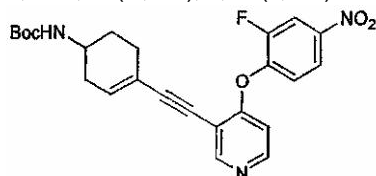
В) трет-Бутил-4-(2-(триметилсиліл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамат

Суміш 4-(трет-бutoксикарбоніл)циклогекс-1-еніл трифторметансульфонату (170мг, 0,49ммоль), триметилсилілацетилену (138мкл, 0,98ммоль), Et_3N (0,68мл) та ТГФ (8мл) в реакційній колбі продувають аргонном та, в свою чергу, обробляють CuI (14мг, 0,072ммоль) та $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (27мг, 0,024ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25хв., після чого розбавляють етилацетатом (50мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з елюванням 0 -25% EtOAc в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (116мг, 81%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,06 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,76 (с, 1H), 2,46 (д, 1H, $J=18,8\text{Гц}$), 2,36-2,14 (м, 2H), 2,00-1,78 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,27-0,05 (м, 9H).



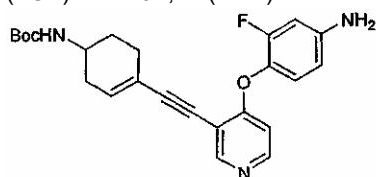
C) трет-Бутил-4-етинілциклогекс-3-енілкарбамат

Розчин трет-бутил-4-(2-(триметилсиліл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамат (112мг, 0,38ммоль) в ТГФ охолоджують до -15°C , обробляють 1,0М тетрабутиламінонію фторидом в ТГФ (Aldrich, 440мкл, 0,44ммоль) і суміш перемішують при -15°C , витримуючи при цій температурі протягом 40хв. Суміш обробляють 5% Na_2CO_3 (25мл) та екстрагують ефіром. Ефірний екстракт промивають 5% Na_2CO_3 і розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (83мг, 99%) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,09 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,77 (с, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,47 (д, 1H, $J=18,3\text{Гц}$), 2,35-2,16 (м, 2H), 2,04-1,79 (м, 2H), 1,72-1,51 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).



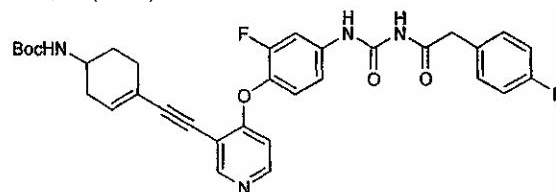
D) трет-Бутил-4-(2-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамат

Розчин 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33,130мг, 0,36ммоль) та N-Бос-етинілциклогекс-5-енаміну (80мг, 0,36ммоль) в безводному ТГФ (2мл) обробляють Et_3N (2мл) та дегазують вакуумом/продуванням азотом. Розчин обробляють тетракістрифенілфосфін паладієм (20мг, 0,0018ммоль) та CuI (10мг, 0,054ммоль), після чого нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш охолоджують та розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO_3 та EtOAc . Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 0-40% EtOAc в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (124мг, 76%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,51 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,43 (дд, 1H, $J=2,5,10,7\text{Гц}$), 8,15 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,49 (дд, 1H, $J=8,6,8,6\text{Гц}$), 7,14 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,85 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 6,04-6,00 (м, 1H), 3,48-3,35 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,46-1,35 (м, 1H), 1,36 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 454,27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



E) трет-Бутил-4-(2-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамат

Суміш трет-бутил-4-(2-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамату (110мг, 0,24ммоль), порошку заліза -325меш (150мг, 2,7ммоль), NH_4Cl (280мг, 5,3ммоль), ДМФА (1мл), H_2O (1мл) та EtOH (1мл) нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 30хв. Суміш фільтрують крізь шар броунмілериту з використанням ДМФА для промивання розетки фільтру і фільтрат підключають до рН8 насиченим водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують двічі етилацетатом та сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (105мг), яку застосовують без будь-якого додаткового очищення. MS (ESI^+): m/z 424,27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



F) трет-Бутил-4-(2-(4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамат

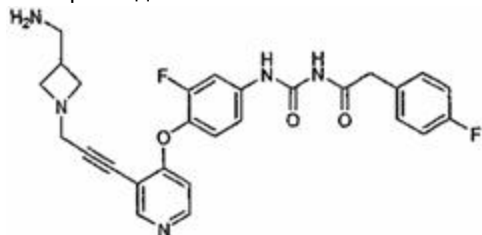
Розчин трет-бутил-4-(2-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамату (50мг, 0,12ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (2мл) обробляють 0,3М розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,8мл, 0,24ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Розчинники випарюють під вакуумом і залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 10-60% EtOAc в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (50мг, 69%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,36 (д, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 7,78 (дд, 1H, $J=1,8,13,1\text{Гц}$), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,16 (дд, 3H, $J=8,6,8,6\text{Гц}$), 6,85 (д, 1H, $J=8,3\text{Гц}$), 6,70 (д, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 6,13-6,08 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,51-3,41 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,54-1,28 (м, 2H), 1,37 (с, 9H); ESI MS: m/z 603,24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

G) 1-(4-(3-(2-(4-Аміноциклогекс-1-еніл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

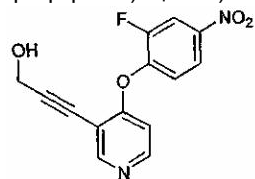
Розчин трет-бутил-4-(2-(4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)етиніл)циклогекс-3-енілкарбамату (40мг, 0,066ммоль) в безводному 1,4-діоксані (2мл) охолоджують до -10°C та обробляють сумішшю 4М $\text{HCl}/1,4$ -діоксан (4мл) суміш перемішують при -5°C , витримуючи при цій температурі протягом 2,5год. далі при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш упарюють під вакуумом без будь-якого нагрівання з одержанням названої в заголовку сполуки (32мг, 84%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,44 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 8,06 (д, 1H, $J=2,0\text{Гц}$), 7,80 (дд, 1H, $J=12,7,2,0\text{Гц}$), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,35 (дд, 1H, $J=8,6,5,6\text{Гц}$), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,82 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,17 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 2,31 (с, 1H), 1,99-1,96 (м,

1H), 1,71-1,66 (м, 1H); MS (ESI⁺). m/z 503,12 (M+H)⁺.

Приклад 36

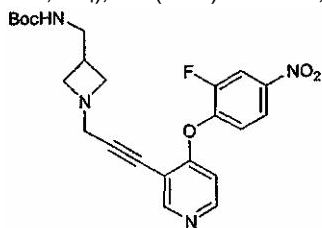


1-(4-(3-(3-(3-(Амінометил)азетидин-1-іл)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид



А) 3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-ол

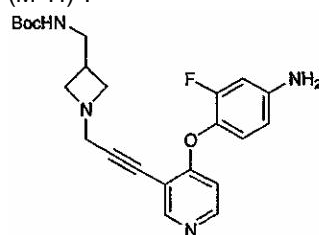
Розчин 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33, 300мг, 0,83ммоль), пропаргілового спирту (Aldrich, 145мкл, 2,50ммоль), Et₃N (2мл) та безводного ТГФ (2мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом та обробляють Pd(Ph₃P)₄ (31мг, 0,027ммоль) та CuI (10мг, 0,054ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 10хв., охолоджують до кімнатної температури та розбавляють етилацетатом (25мл) та H₂O (20мл). Фракцію EtOAc промивають водою і розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 0-3% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням цільового продукту (185мг, 77%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, J=5,6Гц), 8,43 (дд, 1H, J=10,7,2,5Гц), 8,17 (д, 1H, J=9,2Гц), 7,57 (т, 1H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=5,6Гц), 5,40 (т, 1H, J=6,1), 4,28 (д, 2H, J=6,1Гц); MS (ESI⁺): m/z 289,13 (M+H)⁺.



В) трет-Бутил(1-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)азетидин-3-іл)метилкарбамат

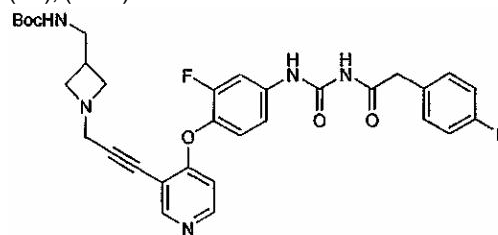
Розчин 3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу (43мг, 0,15ммоль) та ДІПЕА (45мкл, 0,26ммоль) в безводному ТГФ (1,5мл) охолоджують до 0°C та обробляють метансульфонілхлоридом (15мг, 0,11ммоль) частинами. Після перемішування при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год., суміш упарюють при зниженому тиску. Залишок обробляють ДМФА (1,0мл), ДІПЕА (45мкл, 0,26ммоль) та азетидин-5-ілметилкарбаминової кислоти трет-бутиловим

ефіром (Beta Pharma Inc, 145мг, 0,78ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃ та EtOAc фракцію відокремлюють, промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 1-5% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням названої в заголовку сполуки (33мг, 48%) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,51 (д, 1H, J=5,6Гц), 8,41 (дд, 1H, J=10,7,2,5Гц), 8,15 (д, 1H, J=9,2Гц), 7,53 (т, 1H, J=8,6Гц), 7,09 (д, 1H, J=6,1Гц), 6,86 (т, 1H, J=5,6Гц), 3,39 (с, 2H), 3,24-3,14 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,37-2,26 (м, 1H), 1,33 (с, 9H); MS (ESI⁺): m/z 401,20 (100), [(M-C₄H₉)]⁺; m/z 457,20 (25), (M+H)⁺.



С) трет-Бутил(1-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)азетидин-3-іл)метилкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують відновленням трет-бутил (1-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)азетидин-3-іл)метилкарбамату (30мг, 0,66ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 35, з використанням порошку Fe (50мг, 0,091ммоль) та NH₄Cl (96мг, 1,82ммоль). Продукт застосовують в наступних реакціях без будь-якого очищення. MS (ESI⁺): m/z 371,24 (100), [(M-C₄H₉X)]⁺; m/z 427,27 (25), (M+H)⁺.



Д) трет-Бутил(1-(3-(4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)азетидин-3-іл)метилкарбамат

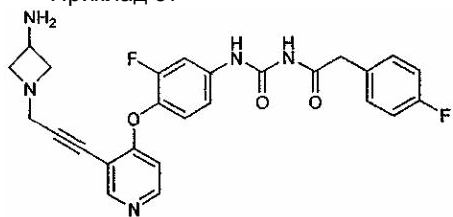
Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил (1-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)азетидин-3-іл)метилкарбамату (25мг, 0,059ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука Д Прикладу 11,0,37мл, 0,11ммоль) за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (20мг, 57%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,04 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, J=5,5Гц), 7,78 (д, 1H, J=12,6Гц), 7,40-7,33 (м, 4H), 7,16 (дд, 2H, J=8,8, 8,9Гц), 6,89-6,87 (м, 1H), 6,68 (д, 1H, J=5,5Гц), 3,73 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,26-3,24 (м, 2H), 3,07-3,04 (м, 2H), 2,98-

2,96 (м, 2H), 2,38-2,35 (м, 2H), 1,32 (с, 9H); MS (ESI⁺): m/z 606,26 (M+H)⁺.

Е) 1-(4-(3-(3-(3-(Амінометил)азетидин-1-іл)проп-1-іл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид трет-Бутил (1-(3-(4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)проп-2-іл)азетидин-3-іл)метилкарбамат (20мг, 0,033ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (2мл) та обробляють і трифтороцтовою кислотою (0,5мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш упарюють під вакуумом та очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням ТФО солі, сіль ТФО розчиняють в абсолютному MeOH та обробляють сумішню 1М HCl/ефір, перемішують протягом 5хв. та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (9мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,96 (м, 1H), 8,61-8,52 (м, 1H), 8,36-8,25 (с, 2H), 7,82 (д, 1H, J=12,2Гц), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,92 (д, 1H, J=Гц), 4,48 (с, 2H), 4,27-3,98 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,16-3,00 (м, 2H); MS (ESI⁺): m/z 506,18 (M+H)⁺.

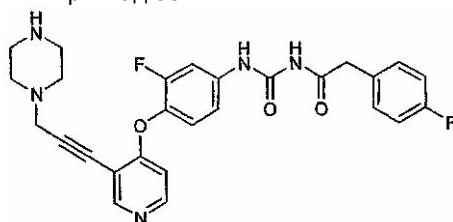
Приклади 37-40 одержують за способом, подібним до способу, описаного у Прикладі 36.

Приклад 37



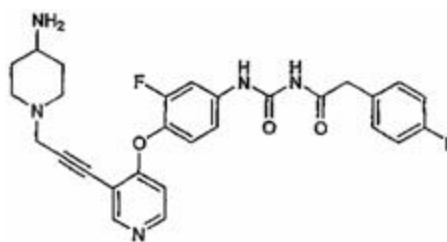
1-(4-(3-(3-(3-(Аміноазетидин-1-іл)проп-1-іл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид MS (ESI⁺): m/z 492,17 (M+H)⁺

Приклад 38



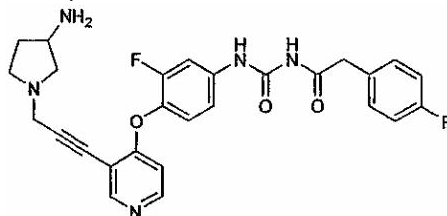
1-(3-Фтор-4-(3-(3-(піперазин-1-іл)проп-1-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, J=6,2Гц), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,16 (т, 2H, J=8,8Гц), 6,85 (д, 1H, J=6,2Гц), 4,26 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,34 (ш с, 4H), 2,49 (ш с, 4H); MS (ESI⁺): m/z 506,23 (M+H)⁺.

Приклад 39



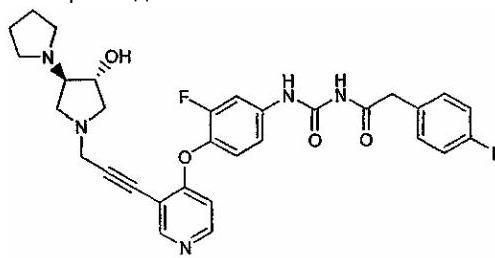
1-(4-(3-(3-(3-(Амінопіперидин-1-іл)проп-1-іл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,48 (д, 1H, J=6,1Гц), 8,31 (с, 2H), 7,80 (дд, 1H, J=2,2,12,7Гц), 7,44-7,33 (м, 4H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,78 (д, 1H, J=5,7Гц), 4,40 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H); MS (ESI⁺): m/z 506,23 (M+H)⁺.

Приклад 40

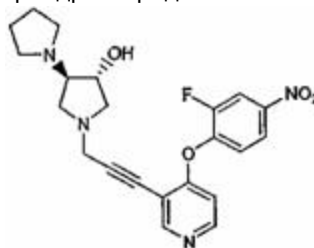


(±)-1-(4-(3-(3-(3-(Амінопіролідин-1-іл)проп-1-іл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,54 (д, 1H, J=6,1Гц), 7,83 (д, 1H, J=12,7Гц), 7,43 (с, 2H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,16 -7,14 (м, 2H), 6,90 (д, 1H, J=5,6Гц), 4,62 (с, 2H), 4,06-3,87 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,70-3,55 (м, 3H), 3,49-3,44 (м, 2H), 2,25-2,08 (м, 1H); MS (ESI⁺): m/z 506,22 (M+H)⁺.

Приклад 41

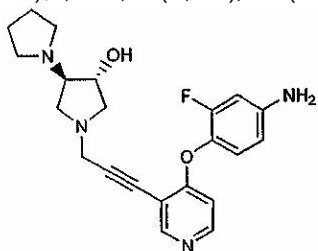


1-(3-Фтор-4-(3-(3-((3R,4R)-3-гідрокс-4-(піролідин-1-іл)піролідин-1-іл)проп-1-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид



А) (3R,4R)-1-(3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокс)піридин-3-іл)проп-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-ол

Розчин 3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу (Сполука А Прикладу 36, 43мг, 0,15ммоль) та ДІПЕА (45мкл, 0,26ммоль) в безводному ТГФ (1,5мл) охолоджують до 0°C та обробляють метансульфонілхлорид (15мг, 0,11ммоль) порціями. Після перемішування при 0°C протягом 1год. суміш упарюють при зниженому тиску. Залишок обробляють ДМФА (1,0мл), ДІПЕА (45мкл, 0,26ммоль) та (3R,4R)-4-(піролідин-4-іл)піролідин-3-олом (Lexicon Pharmaceutical Corp, 94мг, 0,6ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш розподіляють між ЕтОАс та насиченим водним розчином NaHCO_3 та ЕтОАс фракцію відокремлюють, промивають розсолон, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з елюванням 0-1,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням названої в заголовку сполуки (38мг, 59%) у вигляді коричневого масла. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,54 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,40 (дд, 1H, $J=10,7,2,5\text{Гц}$), 8,14 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,43 (т, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,15 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 4,99-4,81 (м, 1H), 4,11-4,10 (м, 0,5H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,59-3,50 (м, 0,5H), 3,16-3,15 (м, 1H), 2,79-2,75 (м, 1H), 2,60-2,32 (м, 4H)₃ 1,70-1,59 (м, 4H); MS (ESI^+): m/z 427,24 ($\text{M}+\text{H}^+$).



В) (3R,4R)-1-(3-(4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-ол

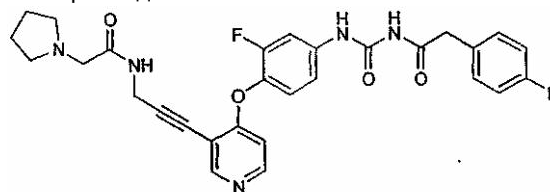
Суміш (3R,4R)-1-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-олу (35мг, 0,082ммоль), ДМФА (1мл)₅ EtOH (1мл) та H_2O (1мл) обробляють порошком Fe (67мг, 1,2ммоль, 2,4ммоль) та нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 45хв. Суміш фільтрують крізь бромніл-ерит, підліджують NaHCO_3 та упарюють під вакуумом. Залишок розподіляють між ЕтОАс та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію ЕтОАс сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого аніліну (16мг, 50%), який використовують безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення. MS (ESI^+): m/z 397,28 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С) 1-(3-Фтор-4-(3-(3-((3R,4R)-3-гідрокси-4-(піролідин-1-іл)піролідин-1-іл)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид

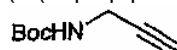
Названу в заголовку сполуку одержують з (3R,4R)-1-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-олу (16мг, 0,04ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,13мл, 0,04ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії D Прикладу 33. Продукт очищують препаративною ВЕРХ (колонка А)

та перетворюють на гідрохлорид за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 36, з одержанням названої в заголовку сполуки (9мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,45 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,81 (д, 1H, $J=12,2\text{Гц}$), 7,45-7,40 (м, 4H), 7,33-7,28 (м, 4H), 7,16 (дд, 2H, $J=9,2, 8,6\text{Гц}$), 6,80 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 4,64 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,84-3,70 (м, 4H), 2,70-3,55 (м, 2H), 3,55-2,98 (м, 3H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 2H); MS (ESI^+) m/z 576,25 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 42

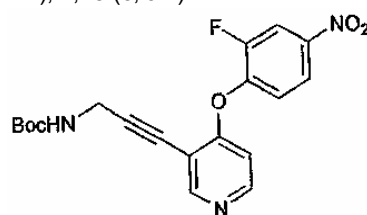


1-(3-Фтор-4-(3-(3-(2-(піролідин-1-іл)ацетамідо)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



А) N-Вос-пропаргіламін

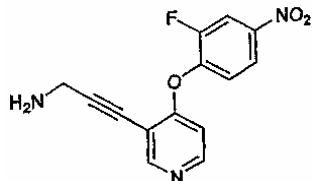
Ди-трет-бутил-дикарбонат (21,8мг, 100,0ммоль) розчиняють в ТГФ (25мл) та розчин охолоджують до 0°C та обробляють по краплях розчином пропаргіламіну (Aldrich, 5,0г, 90,0ммоль), утримуючи температуру нижче 15°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год., після чого упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в гексані та фільтрують крізь колонку з гелем кремнію діоксиду з використанням 0-100% CH_2Cl_2 /гексану для елюації продукту. Елюент, що містить продукт, упарюють під вакуумом з одержанням безбарвного масла, яке розчиняють в гексані (150мл) та охолоджують до 0°C з одержанням білих кристалів. Кристали відокремлюють фільтрацією та сушать під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (10,5г, 75%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,75 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,25-2,24 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).



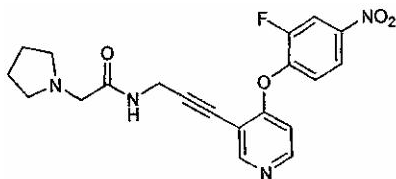
В) трет-Бутил-3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з N-Вос-пропаргіламіну (98мг, 0,63ммоль) та 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33, 150мг, 0,42ммоль) шляхом реакції перехресного сполучення за Сонагашіра з використанням $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (9мг, 0,008ммоль) та CuI (1,5мг, 0,008ммоль) в 1:1 Е'ЧЯГФ (3мл) у відповідності до Стадії С Прикладу 35. Названу в заголовку сполуку (124мг, 76%) одержують у вигляді червоного масла. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,66 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,40 (дд, 1H, $J=2,5, 10,7\text{Гц}$), 8,15 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,52 (дд, 1H, $J=8,1, 8,6\text{Гц}$), 7,33-7,30

(м, 1H), 7,07 (д, 1H, J=5,6Гц), 3,95 (д, 2H, J=5,6Гц), 1,35 (с, 9H); і MS (ESI⁺): m/z 388,21 (M+H)⁺.

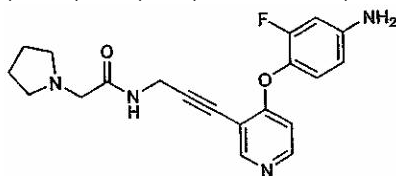


C) 3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-амін
Розчин трет-бутил-3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат (300мг, 0,78ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (2мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 45хв. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃. Фракцію EtOAc відокремлюють і промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (180мг, 80%) у вигляді I червоного масла. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,47 (д, 1H, J=5,6Гц), 8,43 (дд, 1H, J=10,7,2,5Гц), 8,17 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,54 (т, 1H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=5,6Гц), 3,49 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 288,17 (M+H)⁺.



D) N-(3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-іл)2-(піролідин-1-іл)ацетамід

Розчин 3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-аміну (80мг, 0,26ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (2,5мл) охолоджують до 0°C та обробляють хлорацетилхлоридом (40мг, 0,37ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш упарюють під вакуумом для видалення розчинника та надлишку реагентів, і залишок знову розчиняють в CH₃CN (1,5мл), обробляють піроліденом (55мг, 0,78ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Суміш розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃ та органічну фракцію відокремлюють, промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють з одержанням сирого продукту. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням названої в заголовку сполуки (40мг, 39%) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, J=6,1Гц), 8,41 (дд, 1H, J=2,8,10,4Гц), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,51 (дд, 1H, J=8,3, 8,8Гц), 7,06 (д, 1H, J=5,5Гц), 4,10 (д, 2H, J=5,5Гц), 3,01 (с, 2H), 2,47-2,43 (м, 4H), 1,67 -1,63 (м, 4H); MS (ESI⁺): m/z 399,27 (M+H)⁺.



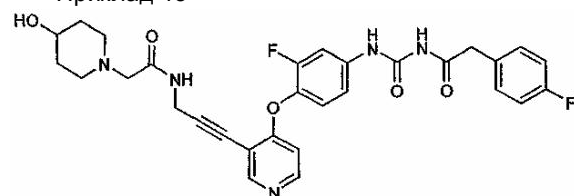
E) N-(3-(4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-іл)2-(піролідин-1-іл)ацетамід

Названу в заголовку сполуку одержують відновленням N-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-іл)2-(піролідин-1-іл)ацетаміду (35мг, 0,088ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії E Прикладу 35 з використанням Fe порошок (67мг, 1,21ммоль) та NH₄Cl (128мг, 2,42ммоль). Продукт застосовують в наступних реакціях без будь-якого очищення. Жовте масло (30мг, 93%). MS (ESI⁺): m/z 319,24 (M+H)⁺.

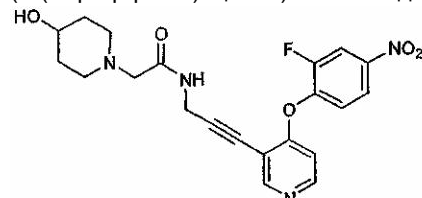
F) 1-(3-Фтор-4-(3-(3-(2-(піролідин-1-іл)ацетамідо)проп-1-ін-1-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з N-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-іл)2-(піролідин-1-іл)ацетаміду (32мг, 0,088ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,40мл, 0,12ммоль) з використанням ТГФ (0,5мл) за способом, подібним до способу із Стадії D Прикладу 33. Продукт очищують препаративно ВЕРХ (колонка В). Фракцію, що містить продукт, обробляють надлишком 1М кислоти хлористоводневої, упарюють під вакуумом та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (30мг, 63%) у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,17-9,14 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,43 (д, 1H, J=5,6Гц), 7,81 (дд, 1H, J=2,5,12,7Гц), 7,44-7,33 (м, 4H), 7,19-7,12 (м, 2H), 4,31 (д, 2H, J=5,6Гц), 4,05 (д, 2H, J=5,6Гц), 3,74 (с, 2H), 3,56-3,51 (м, 2H), 3,05-2,99 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 2H), 1,88 -1,79 (м, 2H); MS (ESI⁺): m/z 548,26 (M+H)⁺.

Приклад 43



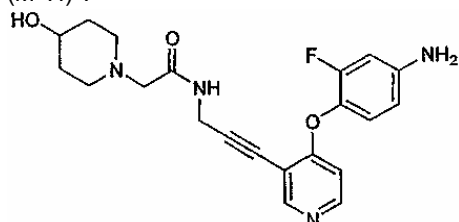
1-(3-Фтор-4-(3-(3-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамідо)проп-1-ін-1-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



A) N-(3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-іл)2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамід

Названу в заголовку сполуку одержують з 3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-аміну (Сполука А Прикладу 36, 80мг, 0,26ммоль), 4-гідроксипіперидину (79ммоль, 0,78ммоль) та хлорацетилхлориду (40мг, 0,36ммоль) за способом, подібним до способу для Стадії D Прикладу 42. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 1-3% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням білої піни (40мг, 36%) ¹H ЯМР

(DMCO-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, J=5,5Гц), 8,41 (дд, 1H, J=10,4,2,7Гц), 8,18-8,12 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,05 (д, 1H, J=6,0Гц), 4,54 (д, 1H, J=3,8Гц), 4,11 (д, 2H, J=6,0Гц), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,64-2,58 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,44-1,36 (м, 2H); MS (ESI⁺): m/z 429,18 (M+H)⁺.

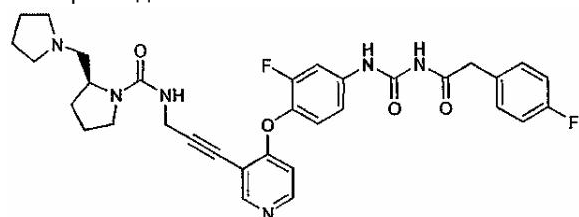


В) N-(3-(4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамід
Названу в заголовку сполуку одержують відновленням N-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетаміду (33мг, 0,077ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії Е Прикладу 35 з використанням Fe (порошок, 67мг, 1,21ммоль), NH₄Cl (128мг, 2,42ммоль). Продукт (30мг, 100%) одержують у вигляді жовтого масла, яке ввикористовують безпосередньо на наступній стадії. MS (ESI⁺): m/z 399,27 (M+H)⁺.

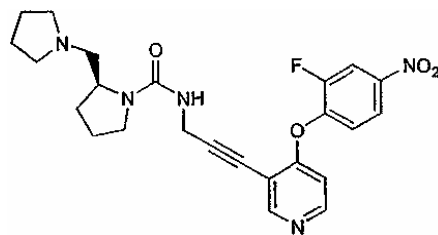
С) 1-(3-Фтор-4-(3-(3-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамідо)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид
Названу в заголовку сполуку одержують з N-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)ацетамід (25мг, 0,063ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,40мл, 0,12ммоль) з використанням ТГФ (0,5мл) за способом, подібним до способу із Стадії D Прикладу 33. Продукт очищують препаративною ВЕРХ (колонка В). Фракцію, що містить продукт, обробляють надлишком 1н хлористоводневу кислоти, упарюють та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (10мг, 30%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 9,83- 9,72 (м, 1H), 9,25-9,20 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,45 (д, 1H, J =6,1Гц), 7,83 (дд, 1H, J=2,0,13,2Гц), 7,46-7,35 (м, 3H), 7,21-7,11 (м, 2H), 6,77 (д, 1H, J=6,1Гц), 4,33-4,31 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 2H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,46 -3,40 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H); MS (ESI⁺): m/z 528,25 (M+H)⁺.

Приклад 44

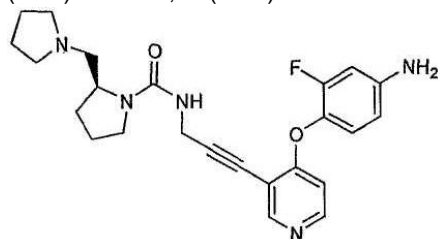


(S)-1-(3-Фтор-4-(3-(3-(2-(піролідин-1-іл метил)піролідин-1-карбоксамідо)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



А) (5)-N-(3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-карбоксамід

3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-амін (Сполука А Прикладу 36, 55мг, 0,19ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (5мл), обробляють 4-нітрофенілхлорформіатом (0,38мг, 0,19ммоль) та піридином (15мл, 0,19ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі. Після 1год., суміш обробляють Et₃N (30мл, 0,20ммоль) та (5)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідіном (Aldrich, 32мг, 0,21ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 15год. Після цього суміш розбавляють CH₂Cl₂ (50мл), промивають 1М NaOH і розсоллом, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням названої в заголовку сполуки (53мг, 60%) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, J=6,1Гц), 8,41 (дд, 1H, J=2,8 Гц, 10,5Гц), 8,16 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,52 (дд, 1H, J=8,3,8,8Гц), 7,05 (д, 1H, J=6,1Гц), 4,11-4,06 (м, 2H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,16-3,11 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 2H), 2,43-2,41 (м, 2H), 3,36 -2,34 (м, 2H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,76 -1,62 (м, 3H); MS (ESI⁺): m/z 468,27 (M+H)⁺.



В) (5)-N¹-(3-(4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-2-(піролідин-1-іл метил)піролідин-1-карбоксамід

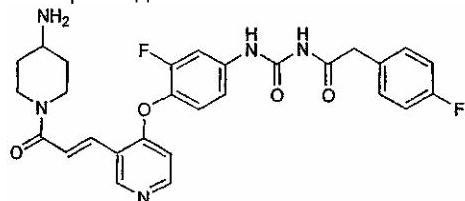
Названу в заголовку сполуку одержують відновленням (E)-N-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ініл)-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-карбоксаміду (50мг, 0,11ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії Е Прикладу 35 з використанням Fe (порошок, 67мг, 1,21ммоль), NH₄Cl (128мг, 2,42ммоль). Продукт (36мг, 75%) одержують у вигляді жовтого масла, яке ввикористовують безпосередньо на наступній стадії. MS (ESI⁺): m/z 438,30 (M+H)⁺.

С) (5)-1-(3-Фтор-4-(3-(3-(2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-карбоксамідо)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

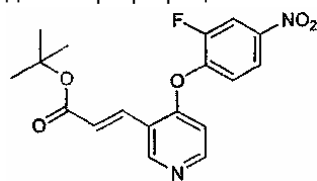
Названу в заголовку сполуку одержують з (S)-N-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-

2-ініл)-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-карбоксаміду (36мг, 0,057ммоль) та 0,3 М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,37мл, 0,11ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 33. Продукт очищують препаративною ВЕРХ (колонка В) та перетворюють на гідрохлорид у відповідності до Стадії С Прикладу 43 з одержанням названої в заголовку сполуки (10мг, 25%) у вигляді масла бурштинового кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,80 (дд, 1H, $J=2,6, 12,7\text{Гц}$), 7,42 (дм, 1H, $J=10,6\text{Гц}$), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 6,69 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 4,26-4,12 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 3H), 3,56 (с, 2H), 3,31-3,18 (м, 2H), 3,17-2,93 (м, 2H), 2,14-2,02 (м, 4H), 2,03-1,76 (м, 5H), 1,71-1,61 (м, 1H); MS (ESI $^+$): m/z 617,20 (M+H) $^+$.

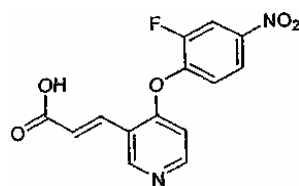
Приклад 45



(E)-1-(4-(3-(3-(4-Амінопіперидин-1-іл)-3-оксипроп-1-еніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, двохосновна дісіль трифтороцтової кислоти

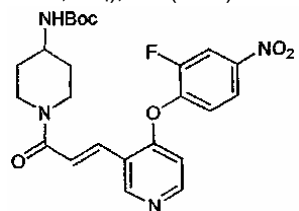


А) (E)-трет-Бутил-3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)акрилат
Суміш 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33, 150мг, 0,42ммоль), трет-бутилакрилату (Aldrich, 107мг, 0,84ммоль), трет-бутиламіну (0,21мл, 0,92ммоль) та ДМФА (2мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом, після чого обробляють $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17мг, 0,078ммоль). Суміш нагрівають до 100-130°C, витримуючи при цій температурі в атмосфері аргону протягом 45хв., далі суміш охолоджують до кімнатної температури, розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчин NaHCO_3 . Фракції відокремлюють та етилацетатні екстракти промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з елюванням 0-20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням названої в заголовку сполуки (118мг, 78%) у вигляді масла блідо-жовтого кольору яке затвердіває при кімнатній температурі. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,02 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$), 8,46 (дд, 1H, $J=2,5, 11,7\text{Гц}$), 8,21 (дм, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,74 (д, 1H, $J=16,3\text{Гц}$), 7,65 (дд, 1H, $J=8,1, 8,6\text{Гц}$), 6,95 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 6,77 (д, 1H, $J=16,3\text{Гц}$), 1,47 (с, 9H); MS (ESI $^+$): m/z 361,15 (M+H) $^+$.



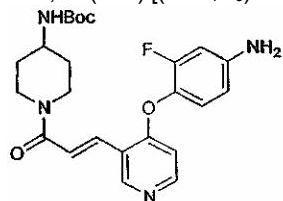
В) (E)-3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)акрилова кислота

(E)-трет-Бутил-3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)акрилат (115мг, 0,32ммоль) обробляють 1:1 ТФО/ CH_2Cl_2 (6мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок обробляють метанолом (5мл) і сумішшю 2М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (15мл) та упарюють під вакуумом. Друга обробка метанолом (5мл) та сумішшю 2М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (15мл) та повторне упарювання дає названу сполуку (120мг). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,17 (с, 1H), 8,62 (д, 1H, $J=6,6\text{Гц}$), 8,50 (дд, 1H, $J=2,6, 10,1\text{Гц}$), 8,25 (д, 1H, $J=9,1\text{Гц}$), 7,78 (д, 1H, $J=16,3\text{Гц}$), 7,74 (дд, 1H, $J=8,1, 8,6\text{Гц}$), 7,17 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 6,87 (д, 1H, $J=16,3\text{Гц}$); MS (ESI $^+$): m/z 305,11 (M+H) $^+$.



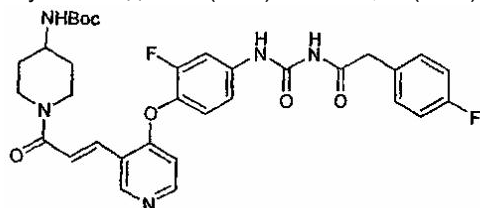
С) (E)-трет-Бутил-1-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)акрилоїл)піперидин-4-ілкарбамат

Розчин (E)-3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)акрилової кислоти (143мг, 0,42ммоль), 4-N-Вос-амінопіперидину (Aldrich, 84мг, 0,42ммоль) в ДМФА (1,5мл) обробляють ДІПЕА (160мкл, 0,92ммоль) та ТБТУ (160мг, 0,50ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням спочатку 30-100% EtOAc в гексані далі 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням названої в заголовку сполуки (110мг, 54%) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,15 (с, 1H), 8,48 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,44 (дд, 1H, $J=2,5, 10,5\text{Гц}$), 8,18 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,69 (д, 1H, $J=15,3\text{Гц}$), 7,58 (дд, 1H, $J=8,6, 8,6\text{Гц}$), 7,50 (д, 1H, $J=15,7\text{Гц}$), 6,97 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,89 (д, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 4,31-4,16 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,83-2,81 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,34-1,18 (м, 2H), 1,37 (с, 9H); MS (ESI $^+$): m/z 431,04 (100) [(M-C $_4\text{H}_9$) $^+$ H] $^+$; m/z 487,10 (90) (M+H) $^+$.



D) (Е)-трет-Бутил-1-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)акрилоїл)піперидин-4-ілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують відновленням (Е)-трет-бутил-1-(3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)акрилоїл)піперидин-4-ілкарбамату (100мг, 0,21ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії Е Прикладу 35 з використанням Fe порошок (55мг, 2,7ммоль), NH_4Cl (280мг, 5,3ммоль). Продукт (90мг, 95%) одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору яку застосовують безпосередньо на наступній стадії. MS (ESI^+): m/z 457,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



E) (Е)-трет-Бутил-1-(3-(4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)акрилоїл)піперидин-4-ілкарбамат

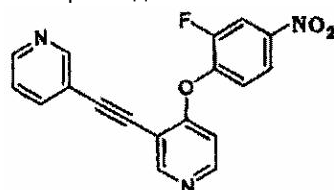
Названу в заголовку сполуку одержують з (Е)-трет-бутил-1-(3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)акрилоїл)піперидин-4-ілкарбамат (42мг, 0,092ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)N,N-ізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,50мл, 0,15ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії D Прикладу 33. Сирий продукт абсорбували на силікагель та очищують флеш-хроматографією з елюванням 0-5% MeOH/EtOAc з одержанням продукту (20мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,82-7,74 (м, 2H), 7,47 (д, 1H, $J=15,8\text{Гц}$), 7,42-7,33 (м, 4H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,89 (д, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,63 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 4,31 (д, 1H, $J=13,7\text{Гц}$), 4,19 (д, 1H, $J=12,7\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,84-2,76 (м, 1H), 1,76 (с, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,32-1,20 (м, 2H); MS (ESI^+): m/z 636,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

F) (Е)-1-(4-(3-(3-(4-Амінопіперидин-1-іл)-3-оксипроп-1-еніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, дисіль трифторової кислоти

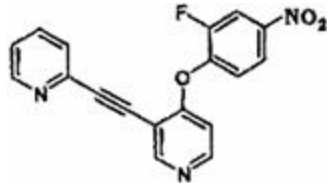
(Е)-трет-Бутил-1-(3-(4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)акрилоїл)піперидин-4-ілкарбамат (15мг, 0,024ммоль) розчиняють в безводному MeOH (0,5мл), обробляють сумішню 4М HCl/1,4-діоксан (1,5мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту, який очищують препаративною ВЕРХ (колонка А). Фракцію, що містить продукт, обробляють надлишком 1М кислоти хлористоводневої, упарюють та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (8мг, 44%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,91 (м, 3H), 7,86-7,69 (м, 2H), 7,55-7,28 (м, 5H), 7,23-7,08 (м, 2H), 6,80-6,72 (м, 1H), 5,61-5,33 (м, 1H), 4,45-4,20 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,39-3,07 (м, 2H), 2,82-2,68 (м,

1H), 1,91-1,51 (м, 2H), 1,50-1,15 (м, 1H); MS (ESI^+): m/z 536,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 46

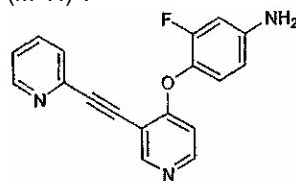


1-(3-Фтор-4-(3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



A) 2-(2-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин

Суміш 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33, 50мг, 0,14ммоль) та 2-етинілпіридину (Aldrich, 57мг, 0,54ммоль), ТФ (1мл) та Et_3N (1мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом та в свою чергу обробляють CuI (3мг, 0,016ммоль) та $(\text{Ph}_3\text{P})\text{Pd}$ (10мг, 0,009ммоль). Суміш нагрівають до 60°C 45хв., охолоджують, розподіляють між EtOAc та насиченим натрію бікарбонатом та EtOAc фракцію сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Очищення залишку флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елюванням 0-1,5% MeOH/ CH_2Cl_2 дає названу сполуку (42мг, 89%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91 (с, 1H), 8,60 (д, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 8,45 (дд, 1H, $J=2,6,10,7\text{Гц}$), 8,19 (д, 1H, $J=9,1\text{Гц}$), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,66 (дд, 1H, $J=8,7, 8,7\text{Гц}$), 7,57 (д, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,45 -7,42 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, $J=4,5\text{Гц}$); MS (ESI^+): m/z 336,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



B) 3-Фтор-4-(3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)бензоламін

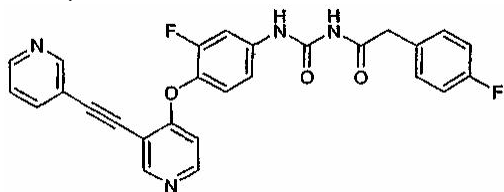
Названу в заголовку сполуку одержують з 2-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридину (30мг, 0,090ммоль) за способом, подібним до способу із Стадії Е Прикладу 35 з одержанням названої в заголовку сполуки (20мг) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS (ESI^+): m/z 306,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

C) 1-(3-Фтор-4-(3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

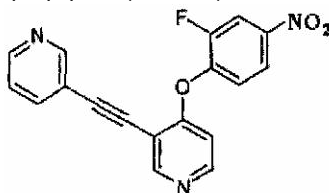
Названу в заголовку сполуку одержують з 3-фтор-4-(3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)бензоламіну (19мг, 0,062ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,50мл, 0,15ммоль) за

способом, подібним до способу із Стадії D Прикладу 33. Очищення реакційної суміші флеш-хроматографією на SiO_2 з елююванням 0-100% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ дає білу тверду речовину, яку перетворюють на гідрохлорид за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33, з одержанням названої в заголовку сполуки (19мг, 60%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,07 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,63 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,47 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,83 (дд, 1H, $J=1,5,12,7\text{Гц}$), 7,67 (д, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,47-7,43 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 6,77 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,75 (с, 2H); MS (ESI^+): m/z 485,17 ($M+H$) $^+$.

Приклад 47

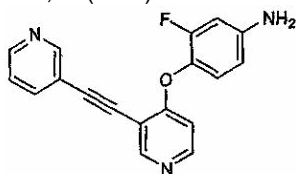


1-(3-Фтор-4-(3-(2-(піридин-3-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



А) 3-(2-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин

Суміш 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33, 50мг, 0,14ммоль) та 3-етинілпіридину (57мг, 0,54ммоль), ТГФ (1мл) та Et_3N (1мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом та в свою чергу обробляють CuI (3мг, 0,016ммоль) та $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (10мг, 0,009ммоль). Суміш нагрівають до 60°C 45хв., охолоджують, розподіляють між EtOAc та насиченим натрію бікарбонатом та EtOAc фракцію сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Очищення залишку флеш-хроматографією на SiO_2 з елююванням 0-1,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ дає названу сполуку (33мг, 77%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,86 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,61-8,57 (м, 2H), 8,45 (дд, 1H, $J=2,6$, 10,7Гц), 8,18 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,90 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,62 (дд, 1H, $J=8,7$, 8,7Гц), 7,46 (дд, 1H, $J=4,6$, 8,1Гц), 7,17 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$); MS (ESI^+): m/z 336,19 ($M+H$) $^+$.



В) 3-Фтор-4-(3-(2-(піридин-3-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)бензоламін

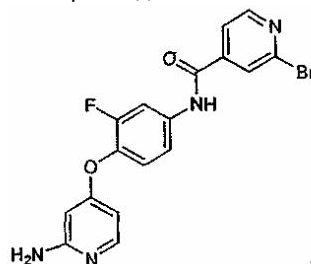
Названу в заголовку сполуку одержують з 3-(2-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридину (30мг, 0,090ммоль) за спосо-

бом, подібним до Стадії Е Прикладу 35, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (25мг, 93%). MS (ESI^+): m/z 306,20 ($M+H$) $^+$.

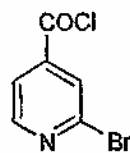
С) 1-(3-Фтор-4-(3-(2-(піридин-3-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 3-фтор-4-(3-(2-(піридин-3-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)бензоламіну (22мг, 0,072ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,50мл, 0,15ммоль) за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33. Очищення реакційної суміші флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елююванням 0-100% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ дає білу тверду речовину яку перетворюють на гідрохлорид за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33, з одержанням названої в заголовку сполуки (15мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,04 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,74 (д, 1H, $J=1,1\text{Гц}$), 8,60 (дд, 1H, $J=5,6,1,1\text{Гц}$), 8,45 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,98 (д, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 7,80 (д, 1H, $J=12,1\text{Гц}$), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,16 (дд, 2H, $J=8,8$, 8,9Гц), 6,78 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H); MS (ESI^+): 485,13 m/z .

Приклад 48



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-бромізонікотинамід, сіль трифтороцтової кислоти



А) 2-Бром-ізонікотинової кислоти хлорид

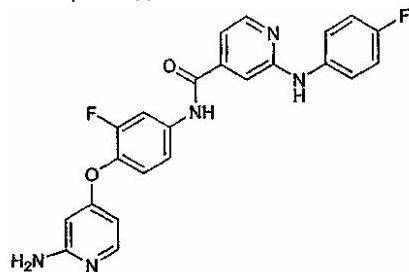
Розчин 2-бром-ізонікотинової кислоти (Lancaster, 70мг, 0,34ммоль) в тіонілхлориді (1,2мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1,5год. Суміш упарюють та сирий продукт 2-бромізонікотиноїлхлориду застосовують безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення.

В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-бромізонікотинамід

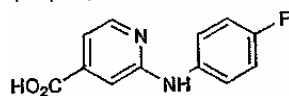
До зазначеного вище залишку додають розчин 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука B Прикладу 24, 70мг, 0,32ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішують протягом 1год. Реакційну суміш упарюють та залишок очищують препаративною ВЕРХ з одержанням названої в заголовку сполуки (75мг, 45%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору (сільТФО). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 8,62

(д, 1H, J=5,0Гц), 8,17 (с, 1H), 7,89-8,04 (м, 4H), 7,71 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,51 (т, 1H, J=9,3Гц), 6,72 (дд, 1H, J=7,1,2,2Гц), 6,18 (д, 1H, J=2,2Гц); MS (ESI⁺) m/z 403,405 (M+H)⁺.

Приклад 49

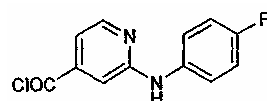


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніламіно) ізонікотинамід, дисіль трифтороцтової кислоти I



А) 2-(4-Фторфеніламіно)ізонікотинова кислота

До суміші 2-фтор-ізонікотинової кислоти (Aldrich, 423мг, 3,0ммоль) та 4-фтораніліну (555мг, 5,0ммоль) в ДМФА (18мл) при кімнатній температурі додають NaH (500мг 60% в маслі), і суміш нагрівають до 85°C, витримуючи при цій температурі протягом 75хв. До реакційної суміші додають оцтову кислоту (0,7мл) та упарюють під вакуумом. До залишку додають EtOAc (100мл) та водою (20мл), перемішують протягом 20хв. та тверду речовину відфільтровують, промивають етилацетатом та сушать з одержанням цільового продукту (600мг, 50%) як щільну тверду речовину. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=4,9Гц), 7,69 (дд, 2H, J=8,8,4,9Гц), 7,24 (с, 1H), 7,05 (дд, 2H, J=8,2, 6,0Гц); MS (ESI⁺) m/z 233,3 (M+H)⁺.



В) 2-(4-Фторфеніламіно)ізонікотинової кислоти хлорид

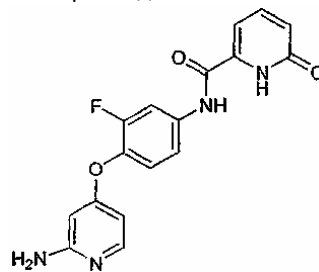
Суміш 2-(4-фторфеніламіно)ізонікотинової кислоти (464мг, 2,0ммоль) та тіонілхлориду (10мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом та сирий продукт застосовують безпосередньо на наступній стадії.

С) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніламіно)ізонікотинамід

Розчин 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 450мг, 2,1ммоль) в 1,2-дихлоретані (10мл) повільно додають до розчину одержаного вище галогенангідриду в 1,2-дихлоретані (10мл) на льодяній бані та перемішувати. Реакційній суміші дозволяють стояти при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають EtOAc (150мл) та насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл). Етилацетатну фракцію відокремлюють, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Залишок очищують препаративною ВЕРХ з одержанням названої в заголовку сполуки (69мг, 6,3%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору (дисіль ТФО). ¹H ЯМР

(ДМСО-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=5,5Гц), 7,92-7,07 (м, НН), 6,68 (дд, 1H, J=7,1,2,2Гц), 6,10 (д, 1H, J=2,2Гц); MS (ESI⁺) m/z 217,9 (M+H)⁺.

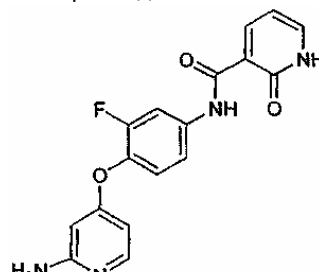
Приклад 50



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 6-гідроксипіколінової кислоти (Aldrich, 28мг, 0,20ммоль) та ГОВТ (28мг, 0,21ммоль) в ДМФА (2мл) при кімнатній температурі додають EDC1HCl (50мг, 0,26ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 42мг, 0,19ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає цільовий продукт (24мг, 25%) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору (сіль ТФО). ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,03 (дд, 1H, J=12,6,2,2Гц), 7,79-7,36 (м, 5H), 6,85 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,67 (дд, 1H, J=7,2, 4,4Гц), 6,22 (д, 1H, J=2,2Гц); MS (ESI⁺) m/z 341,3 (M+H)⁺.

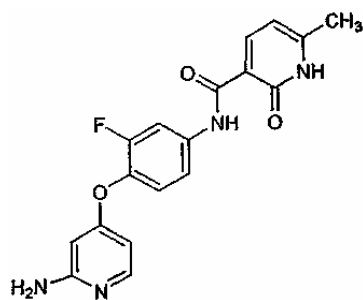
Приклад 51



N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 2-гідроксінікотинової кислоти (Aldrich, 42мг, 0,30ммоль) та ГОВТ (18мг) в ДМФА (2мл) при кімнатній температурі додають EDC1HCl (80мг, 0,42ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 65мг, 0,30ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 20год. при кімнатній температурі. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає цільовий продукт (70мг, 49%) твердої речовини бежевого кольору (сіль ТФО). ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 8,59 (дд, 1H, J=7,1,2,2Гц), 8,03 (дд, 1H, J=12,6, 2,2Гц), 7,83 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,75 (дд, 1H, J=6,6,2,2Гц), 7,44 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,32 (т, 1H, J=8,8Гц), 6,67 (м, 2H), 6,21 (д, 1H, J=2,2Гц); MS (ESI⁺) m/z 341,2 (M+H)⁺.

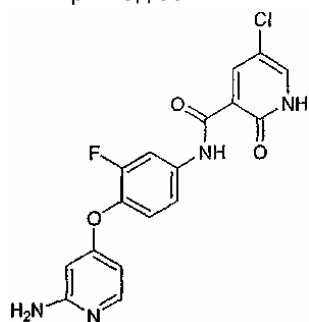
Приклад 52



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 2-гідрокси-6-метилнікотинової кислоти (Lancaster, 72мг, 0,47ммоль) та ГОБТ (50мг) в ДМФА (5мл) при кімнатній температурі додають ЕДКІ.НCl (130мг, 0,68ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 110мг, 0,50ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72год. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає цільовий продукт (125мг, 55%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору (сіль ТФО). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,46 (д, 1H, $J=7,9\text{Гц}$), 8,03 (дд, 1H, $J=12,7,2,8\text{Гц}$), 7,83 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,44 (дд, 1H, $J=8,8,2,2\text{Гц}$), 7,33 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,67 (дд, 1H, $J=7,7, 2,7\text{Гц}$), 6,45 (д, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 6,21 (д, 1H, $J=2,8\text{Гц}$), 2,40 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 355,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

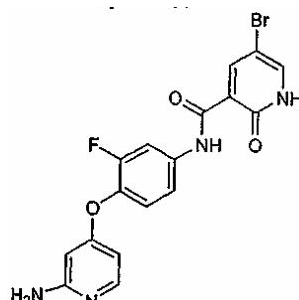
Приклад 53



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-5-хлор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 2-гідрокси-5-хлорнікотинової кислоти (Avocado, 87мг, 0,50ммоль) та ГОБТ (40мг) в ДМФА (4мл) при кімнатній температурі додають ЕДКІ.НCl (130мг, 0,68ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 110мг, 0,50ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 72год. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає цільовий продукт (115мг, 45%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору (сіль ТФО). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,50 (д, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 8,03 (дд, 1H, $J=12,6,2,1\text{Гц}$), 7,84 (м, 2H), 7,46 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,34 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,67 (дд, 1H, $J=7,2,2,2\text{Гц}$), 6,21 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 375,1, 377,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

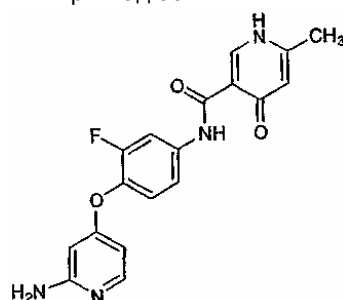
Приклад 54



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-5-бром-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 2-гідрокси-5-бромнікотинової кислоти (147мг, 0,67ммоль, [Syn. Comm, 1989, 19, 553-559]) та ГОБТ (30мг) в ДМФА (4мл) при кімнатній температурі додають ЕДКІ.НCl (160мг, 0,83ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 147мг, 0,67ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає названу сполуку (120мг, 33%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору (сіль ТФО). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,22 (с, 1H), 12,23 (с, 1H), 8,40 (д, 1H, $J=2,8\text{Гц}$), 8,14 (д, 1H, $J=2,8\text{Гц}$), 8,12-7,46 (м, 5H), 6,68 (дд, 1H, $J=7,2, 2,2\text{Гц}$), 6,14 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$); MS (ES^+) m/z 419 / 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

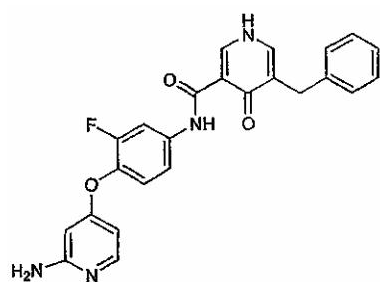
Приклад 55



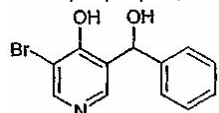
N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-6-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 4-гідрокси-6-метилнікотинової кислоти (Wako, 77мг, 0,50ммоль) та ГОБТ (50мг) в ДМФА (5мл) при кімнатній температурі додають ЕДКІ.НCl (130мг, 0,68ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 110мг, 0,50ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого нагрівають до 75°C , витримуючи при цій температурі протягом 1,5год. Після охолодження реакційну суміш до кімнатної температури очищення препаративною ВЕРХ дає названу сполуку (70мг, 29%) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФО). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,22 (ш с, 1H), 12,53 (с, 1H), 8,47 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$), 8,04 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$), 7,95 (д, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,82 (с, 2H), 7,46-7,42 (м, 2H), 6,70 (дд, 1H, $J=7,7,2,7\text{Гц}$), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 355,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 56

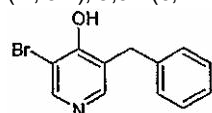


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-5-бензил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти



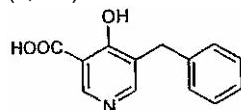
А) 3-Бром-5-(гідрокси(феніл)метил)піридин-4-ол

До гетерогенної суміші 3,5-дибром-4-гідроксипіридину (2,53г, 10ммоль, одержаного у відповідності до методики в Synthesis, 2001, 14, 2175-2179) в безводному ТГФ (20мл) при -78°C в атмосфері азоту, додають розчин фенілмагнію броміду (11мл 1М розчину в ТГФ, 11ммоль). Після перемішування протягом 15хв. додають розчин $n\text{-BuLi}$ (5,5мл 2М розчин в циклогексан), і реакційну суміш перемішують протягом 15хв. при -78°C в атмосфері азоту. До одержаної суміші додають бензальдегід (2,15мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2год. -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасять додаванням HOAc (3мл) і трифтороцтову кислоту (3мл), упарюють під вакуумом та залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/ EtOAc/MeOH // 750:250:50 з наступним додаванням гексану/ $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ // 460:460:50:10 з одержанням цільового продукту (2,85г, 91%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,41-7,20 (м, 5H), 5,94 (с, 1H), MS (ESI^+) m/z 280,282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



В) 3-Бензил-5-бромпіридин-4-ол

Суміш 3-бром-5-(гідрокси(феніл)метил)піридин-4-олу (2,55 г, 91ммоль), ТФО (16мл) та Et_3SiH в CH_2Cl_2 (30мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 10год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом та залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/ EtOAc/MeOH // 600:300:50 з наступним додаванням гексану/ EtOAc/MeOH // 400:400:50:10 з одержанням чистого продукту, який розтирають з невеликою кількістю MeOH та Et_2O з одержанням цільового продукту (255мг, 10%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,75 (ш с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,26-7,14 (м, 5H), 2,49 (с, 2H).



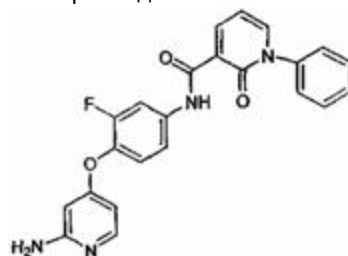
С) 5-Бензил-4-гідроксинікотинава кислота

До розчину 3-бензил-5-бромпіридин-4-олу (220мг, 0,83ммоль) в безводному ТГФ (8мл) при -78°C в атмосфері азоту, додають розчин MeLi (0,61мл 1,5М розчин в ТГФ, 0,92ммоль). Після перемішування протягом 5хв. додають розчин $n\text{-BuLi}$ (0,5мл 2М розчин в циклогексані, 1,0ммоль) і суміш перемішують протягом 15хв. при -78°C в атмосфері азоту. Крізь реакційну суміш пропускають діоксид вуглецю протягом 20хв. при -78°C . Реакційну суміш, після чого гасять додаванням HOAc (2мл), упарюють під вакуумом та залишок очищують препаративною ВЕРХ з одержанням цільового продукту (100мг, 35%) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФО). ^1H ЯМР ($\text{DMF}-d_7$) δ 12,99 (ш с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,35-7,19 (м, 5H), 3,90 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 230,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

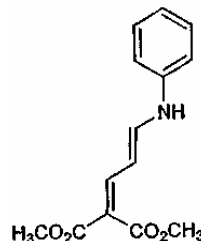
Д) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-5-бензил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

До розчину 4-гідрокси-5-бензилнікотинавої кислоти (35мг, 0,15ммоль) та ГОБТ (30мг) в ДМФА (2,5мл) при кімнатній температурі додають EDC1HCl (80мг, 0,42ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 35мг, 0,16ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 40год. при кімнатній температурі. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає цільовий продукт (35мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини, сіль ТФО. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,25 (ш с, 1H), 12,44 (с, 1H), 8,59 (д, 1H, $J=4,9\text{Гц}$), 8,08 (дд, 1H, $J=13,2, 2,2\text{Гц}$), 7,97 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,81 (д, 1H, $J=9,4\text{Гц}$), 7,52-7,19 (м, 7H), 6,72 (дд, 1H, $J=7,2,2,2\text{Гц}$), 6,15 (д, 1H, $J=2,5\text{Гц}$), 3,81 (с, 2H), 3,51 (ш с, 2H); MS (ESI^+) m/z 431,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 57



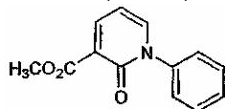
N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти



А) (Е)-Диметил-2-(3-феніламіно)аліліден)малонат

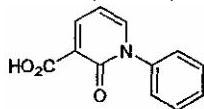
До розчину 2-(3-метоксиаліліден)малонік кислоти диметилового естеру (Acros Organics, 200мг, 1,0ммоль) в ТГФ (2мл) при кімнатній температурі додають анілін (300мг, 3,2ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 60°C , витримуючи при цій

температурі протягом 8,5 год. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає цільовий продукт (150 мг, 57%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,16 (д, 1H, $J=12,7\text{Гц}$), 8,06 (т, 1H, $J=12,7\text{Гц}$), 7,74 (д, 1H, $J=12,7\text{Гц}$), 7,30 (т, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,16 (д, 2H, $J=7,7\text{Гц}$), 6,98 (т, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 6,35 (т, 1H, $J=12,1\text{Гц}$), 3,69 (с, 3H), 3,65 (с, 3H).



В) Метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

До розчину аддукту аніліну, одержаного вище (130 мг, 0,50 ммоль), в метанолі (8 мл) при кімнатній температурі додають NaH (50 мг 60% NaH в маслі, 1,2 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. До суміші додають оцтову кислоту (0,3 мл), упарюють до об'єму 4 мл та очищенням реакційної суміші препаративною ВЕРХ одержують цільовий продукт (105 мг, 92%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,30 (дд, 1H, $J=7,2,2,2\text{Гц}$), 7,87 (дд, 1H, $J=6,6,1,7\text{Гц}$), 7,57-7,38 (м, 5H), 6,53 (т, 1H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,84 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 230,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).



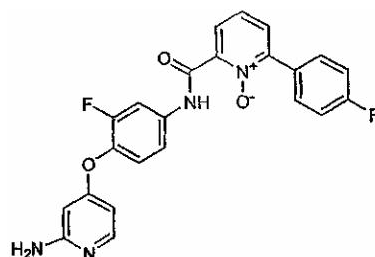
С) 2-Оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Суміш метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (70 мг, 0,31 ммоль) та LiOH (40 мг) в метанолі (6 мл) та водою (1 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають EtOAc (50 мл) та 1N водним HCl (15 мл). Етилацетатну фракцію відокремлюють, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням продукту (55 мг, 83%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMF-A-d_6) δ 11,77 (ш с, 1H), 8,57 (дд, 1H, $J=7,4,2,0\text{Гц}$), 8,26 (дд, 1H, $J=6,6,1,6\text{Гц}$), 7,64-7,55 (м, 5H), 6,88 (т, 1H, $J=7,0\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 216,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

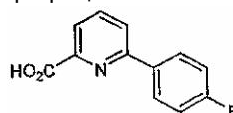
Д) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До розчину 2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (3 мг, 0,17 ммоль) та ГОБТ (18 мг) в ДМФА (3 мл) при кімнатній температурі додають EDCI·HCl (45 мг, 0,23 ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 36 мг, 0,17 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає названу сполуку (32 мг, 36%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору (сіль ТФО). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 13,35 (ш с, 1H), 12,11 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, $J=7,3$, 2,1Гц), 8,08 (дд, 1H, $J=6,6,2,1\text{Гц}$), 8,03 (д, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,89 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,81 (с, 1H), 7,54-7,36 (м, 6H), 6,69-6,63 (м, 2H), 6,08 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 3,55 (ш с, 1H); MS (ESI^+) m/z 417,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 58

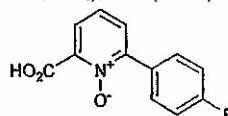


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-6-(4-фторфеніл)піридил-N-оксид-амід, сіль трифтороцтової кислоти



А) 6-(4-Фторфеніл)піколінова кислота

Розчин 2-бром-піколінової кислоти (Aldrich, 2,02 г, 10 ммоль) в ДМЕ, що містить 4 мл 10% водного Na_2CO_3 , продувають газоподібним азотом. До одержаної суміші додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ з наступним додаванням 2-(4-фторфеніл)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинину (Aldrich, 2,40 г, 11,5 ммоль) та EtOH (20 мл), і суміш продувають газоподібним азотом. Реакційну суміш нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 2,5 год. в закупореній пробірці. Додають ще 2-бром-піколінову кислоту (900 мг) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ та після продування газоподібним азотом нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 4,5 год. Трифтороцтову кислоту (20 мл) додають до реакційної суміші і суміш упарюють під вакуумом. MeOH (150 мл) додають до залишок та нерозчинний матеріал фільтрують, і фільтрат упарюють під вакуумом. Очищення одержаного залишку флеш-колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням етилацетатом/MeOH // 900:100 з наступним додаванням EtOAc/MeOH/HOAc // 700:1500:50 дає цільовий продукт (1,0 г, 40% на базі кількості початкової боринани) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,01 (д, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 7,94-7,87 (м, 3H), 7,73 (д, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 7,13 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 234 ($\text{M}+\text{H}^+$).



В) 6-(4-Фторфеніл)піколінова кислота-N-оксид

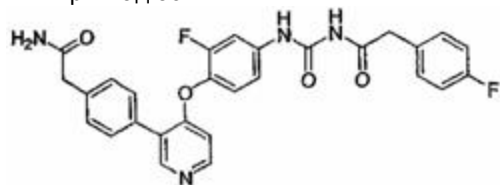
Суміш похідного піколінової кислоти (1,0 г, 4,6 ммоль), Na_2HPO_4 (1,2 г) та м-ХПБК (1,1 г, -70% від Aldrich) в $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (30 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Додаткову кількість Na_2HPO_4 (0,8 г) та м-ХПБК (1,0 г) додають до реакційної суміші та перемішують протягом 3 год. при кімнатній температурі. Інший Na_2HPO_4 (0,5 г) та м-ХПБК (0,5 г) додають до реакційної суміші та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. CHCl_3 (160 мл), до реакційної суміші додають 2 н водний розчин HCl (50 мл) та органічну фракцію відокремлюють, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням етилацетатом/MeOH/HOAc // 700:240:60 з одер-

женням цільового продукту, забрудненого м-ХПБК. Забруднений матеріал очищують препаративною ВЕРХ з одержанням цільового продукту (175мг, 16%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (ДМФА- d_6) δ 8,45 (дд, 1H, $J=8,3$, 2,2Гц), 8,15 (д, 1H, $J=2,2$ Гц), 8,13-8,00 (м, 4H), 7,45 (т, 2H, $J=8,7$ Гц).

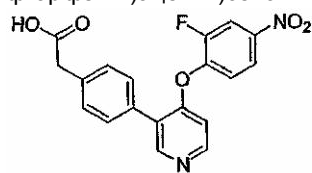
С) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-6-(4-фторфеніл)піридил-N-оксид-амід, трифтороцтову кислоту сіль

До розчину 6-(4-фторфеніл)піколінової кислоти N-оксиду (23мг, 0,1ммоль) та ГОБТ (10мг) в ДМФА (2мл) при кімнатній температурі додають EDCI/HCl (30мг, 0,16ммоль) з наступним додаванням 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24,22мг, 0,1ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ дає названу сполуку (25мг, 46%) у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФО). ^1H ЯМР (ДМФА- d_7) δ 14,00 (с, 1H), 8,43 (дд, 1H, $J=8,0$, 2,2Гц), 8,15 (дд, 1H, $J=12,8$, 2,4Гц), 8,08 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 7,99-7,37 (м, 9H), 6,72 (дд, 1H, $J=7,0$, 2,4Гц), 6,32 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 3,7 (ш с, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 417,2 (M+H) $^+$.

Приклад 59

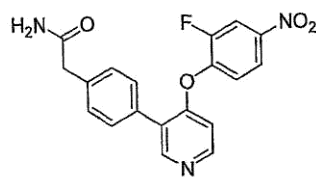


1-(4-(3-(4-(2-Аміно-2-оксоетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 2-(4-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)оцтова кислота

В круглодонну колбу об'ємом 25мл вміщують 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин (Сполука А Прикладу 33,120мг, 0,33ммоль), 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)феніл)оцтову кислоту (Frontier Scientific, 131мг, 0,50ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (Strem Chemicals, 38мг, 0,033ммоль) та натрію карбонат (245мг, 2,3ммоль). Колбу заповнюють азотом, після чого вміщують туди діоксан та воду (по 1мл). Після перемішування при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 10год., суміш охолоджують до кімнатної температури, після чого упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (30% MeOH/EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (120мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,22 (дд, 1H, $J=10,4$, 2,8Гц), 8,14-8,11 (м, 1H), 7,54 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,41 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,40 (м, 1H), 7,05 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 3,56 (с, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 369,16 (M+H) $^+$.



В) 2-(4-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетамід

В круглодонну колбу об'ємом 25мл вміщують 2-(4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)оцтову кислоту (50мг, 0,136ммоль), ГОБТ (46мг, 0,34ммоль) та ЕДКІ (65мг, 0,34ммоль). Колбу заповнюють азотом, після чого ДМФА додають (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год., розчин охолоджують до 0°C, після чого додають амонію гідроксид (0,5мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год. та після цього розбавляють розсолем (5мл) та екстрагують етилацетатом (3x5мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (20% MeOH/EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (33мг, 66%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,10 (дд, 1H, $J=10,4$, 2,4Гц), 7,99 (м, 1H), 7,45 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,30 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,28 (м, 1H), 6,93 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 3,44 (с, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 368,18 (M+H) $^+$.

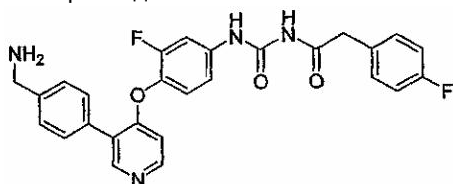
С) 1-(4-(3-(4-(2-Аміно-2-оксоетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин 2-(4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетаміду (33мг, 0,09ммоль) в ТГФ (0,8мл) та метанолі (1,2мл) обробляють пилом Zn (59мг, 0,9ммоль) з наступним додаванням амонію хлориду (48мг, 0,9ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. та після цього фільтрують крізь тонкий шар броммілериту з метанолом. Фільтрат упарюють і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Фракцію EtOAc сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту (25мг, 82%) у вигляді жовтого масла, що є достатньо чистим для використання на наступній стадії без подальшого очищення. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,33 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,49 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,32 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 6,82 (т, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,61 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 6,44 (кд, 1H, $J=12,8$, 2,8Гц), 3,48 (с, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 338,25 (M+H) $^+$.

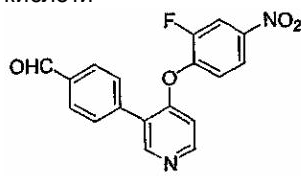
Вказаний вище амін розчиняють в ТГФ (1мл), після чого вміщують туди 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанат (Сполука D Прикладу 11, 250мкл, 0,074ммоль, 0,3М в толуолі). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год. реакційну суміш безпосередньо очищують флеш-хроматографією на силікагелі (10% MeOH/EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину розчиняють в діоксані (2мл) та охолоджують до 0°C. Додають безводний HCl (2мл, 1н в ефірі). Після перемішування при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 5хв., розчин упарюють.

ють під вакуумом. Одержаний гідрохлорид ліофілізують з сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням названої в заголовку сполуки (23мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,02 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 7,79 (дд, 1H, $J=12,8,2,4\text{Гц}$), 7,60 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,46-7,34 (м, 4H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,11 (т, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,88 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,70 (с, 2H), 3,40 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 517,19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 60

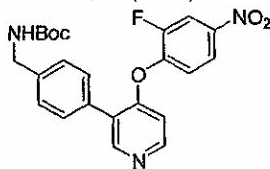


1-(4-(3-(4-(Амінометил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



А) 4-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)бензальдегід

Одержують за способом, подібним до Стадії А Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (86%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,92 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,41 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,12 (дд, 1H, $J=10,3,2,6\text{Гц}$), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,90 (д, 2H, $J=8,3\text{Гц}$), 7,73 (д, 2H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,35 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,95 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 339,19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



В) трет-Бутил-4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)бензилкарбамат

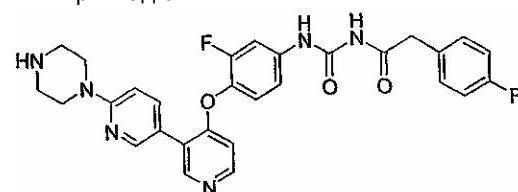
До 4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)бензальдегіду (81мг, 0,24ммоль) в метанолі (2мл) додають амонію ацетат (185мг, 2,4ммоль) з наступним додаванням натрію ціаноборгідриду (16мг, 0,24ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. та після цього упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють у воді (5мл) та екстрагують етилацетатом (2x5мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт розчиняють в дихлорметані (2мл), після чого послідовно додають триетиламін (50мкл, 0,36ммоль), ДМАП (на кінчику шпателью) та ди-трет-бутил-дикарбонат (Aldrich, 57мг, 0,26ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. та після цього очищують безпосередньо флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (13мг, 12%) у

вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,50 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,09 (дд, 1H, $J=6,1,2,6\text{Гц}$), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,45 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,26 (д, 2H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,25 (м, 1H), 6,95 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 4,16 (с, 2H), 1,35 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 440,19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

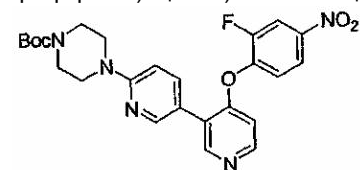
С) 1-(4-(3-(4-(Амінометил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59. Після утворення ацилсечовини додають 4н HCl в діоксані (5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5хв., реакційну суміш упарюють під вакуумом. Залишок суспендують в етилацетаті, промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, сушать над безводним NaSO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий матеріал очищують препаративною ВЕРХ. Відповідні фракції упарюють під вакуумом для видалення метанол. Додають толуол (2x5мл), після чого упарюють. Одержану тверду речовину ліофілізують із сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням ТФО солі названої в заголовку сполуки (6мг, 25%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,00 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,40 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 7,73 (дд, 1H, $J=12,4\text{Гц}$), 7,67 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,51 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,34-7,27 (м, 4H), 7,13-7,09 (м, 2H), 6,73 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 4,03 (с, 2H), 3,68 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 489,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 61

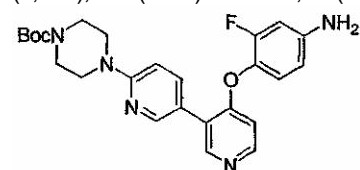


1-(3-Фтор-4-(3-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) трет-Бутил-4-(5-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (87%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,46 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,36 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,24 (дд, 1H, $J=10,4, 2,8\text{Гц}$), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,84 (дд, 1H, $J=8,8,2,4\text{Гц}$), 7,41 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,04 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,92 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 3,61-3,59 (м, 4H), 3,56-3,54 (м, 4H), 1,50 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 496,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



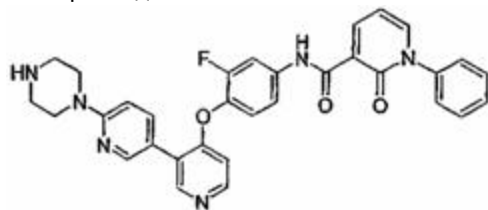
В) трет-Бутил-4-(5-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (96%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,34 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$), 8,18 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 7,78 (дд, 1H, $J=9,2,2,8\text{Гц}$), 6,87-6,83 (м, 2H), 6,61 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,48 (дд, 1H, $J=12,8,2,8\text{Гц}$), 6,44-6,41 (м, 1H), 3,50-3,46 (м, 8H), 1,38 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 466,25 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С) 1-(3-Фтор-4-(3-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (28%) у вигляді HCl солі ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,33 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,74 (д, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 8,57 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,16 (дд, 1H, $J=8,8,2\text{Гц}$), 7,91 (дд, 1H, $J=12,8,2\text{Гц}$), 7,61 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,28 (д, 1H, $J=6,5\text{Гц}$), 7,27-7,18 (м, 3H), 3,98 (м, 4H), 3,82 (с, 2H), 3,23 (м, 4H); MS (ESI^+) m/z 545,19 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 62

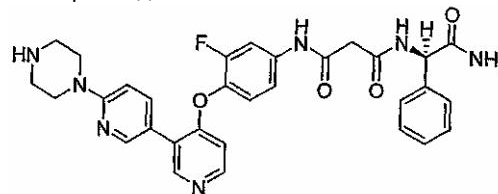


N-(3-Фтор-4-(3-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаїду гідрохлорид

До трет-бутил-4-(5-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (Сполука В Прикладу 61, 32мг, 0,069ммоль) в суміші ТГФ/ДМФА (по 1мл) додають 2-оксо-1-феніл-дигідропіридин-5-карбонову кислоту (Сполука С Прикладу 57, 15мг, 0,069ммоль), ДІПЕА (60мкл, 0,35ммоль), далі ТБТУ (Fluka, 33мг, 0,10ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18год., реакційну суміш розбавляють етилацетатом (5мл), промивають 10% водним розчином літію хлориду (2х5мл) з наступним додаванням насиченого розчину натрію бікарбонату (1х5мл), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Залишок суспендують в ефірі, охолоджують до 0°C та обробляють 4н HCl в діоксані (5мл). Розчин дозволяють нагрітись до кімнатної температури, після чого перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Розчин упарюють під вакуумом та одержаний сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ. Відповідну фракцію упарюють для видалення метанолу після чого підключають насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Водний розчин екстрагують етилацетатом (2х10мл) та об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na_2SO_4 , після чого упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в ТГФ (2мл), охолоджують до 0°C та обробляють 1н HCl в ефірі (0,5мл). Після перемішування при 0°C , витримуючи при цій температурі протягом 5хв.,

суміш упарюють. Одержану білу тверду речовину ліофілізують із сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (26мг, 56%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,16 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (д, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 8,53 (дд, 1H, $J=7,2,2\text{Гц}$), 8,47 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,10 (дд, 1H, $J=6,4,2\text{Гц}$), 8,04 (д, 1H, $J=12\text{Гц}$), 7,99 (дд, 1H, $J=8,8,2,4\text{Гц}$), 7,54-7,46 (м, 7H), 7,20 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 7,97 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 6,68 (т, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 3,82-3,80 (м, 4H), 3,12 (м, 4H); MS (ESI^+) m/z 545,19 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 63

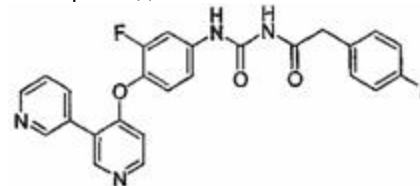


N^1 -((R)-2-Аміно-2-оксо-1-фенілетил)- N^3 -(3-фтор-4-(3-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)феніл)малонаміду гідрохлорид

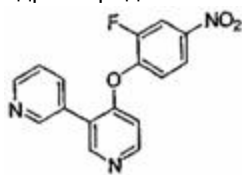
До трет-бутил-4-(5-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)піридин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (Сполука В Прикладу 61, 32мг, 0,069ммоль) в ТГФ (1мл) додають DEPEA (60мкл, 0,35ммоль), далі етил-3-хлор-3-оксипропаноат (Aldrich, 10мкл, 0,076ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год., реакційну суміш розбавляють етилацетатом (5мл), промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату (1х5мл), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Одержане жовте масло (65мг) розчиняють в ТГФ (2мл), після чого додають 1н водний розчин натрію гідроксиду (2мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 6год. Розчин упарюють для видалення ТГФ, після чого підкислюють до pH 4-5 з 1н водний розчин HCl. Тверду речовину збирають вакуумною фільтрацією і промивають водою з одержанням відповідної кислоти у вигляді білої твердої речовини (30мг, вихід 78% для двох стадій). MS (ESI^+) m/z 552,21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Вказану вище кислоту сполучають з D(-)-фенілгліцинамідом (Bachem) з використанням ТБТУ, як описано вище, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (32%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,64 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,74 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 8,56 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,46 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,96 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,84 (д, 1H, $J=12\text{Гц}$), 7,74 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,31-7,22 (м, 5H), 7,06 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 5,34 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 3,81-3,78 (м, 4H), 3,40 (с, 2H), 3,12 (м, 4H); MS (ESI^+) m/z 584,25 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 64

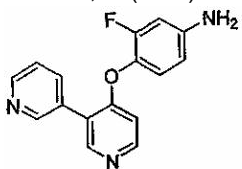


1-(3-Фтор-4-(3-(піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)піридин

Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,83 (д, 1H, $J=1,6\text{Гц}$), 8,69 (с, 1H), 8,61 (д, 1H, $J=5\text{Гц}$), 8,56 (д, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 8,27 (дд, 1H, $J=10,4,2,8\text{Гц}$), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,72-7,55 (м, 1H), 7,53 (т, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,08 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 312,15 ($\text{M}+\text{H}^+$)



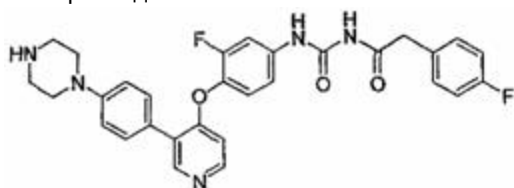
В) 3-фтор-4-(3-(піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)бензоламін

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. MS (ESI^+) m/z 282,12 ($\text{M}+\text{H}^+$)

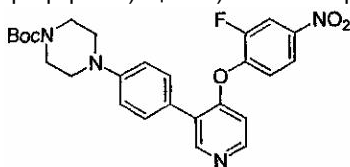
С) 1-(3-Фтор-4-(3-(піридин-3-іл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (об'єднаний вихід для Стадій В та С: 47%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,14 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 9,16 (д, 1H, $J=1,6\text{Гц}$), 9,08 (с, 1H), 8,90 (дд, 1H, $J=5,2,1,2\text{Гц}$), 8,78 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 8,56 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,60 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 3H), 3,82 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 461,16 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Приклад 65



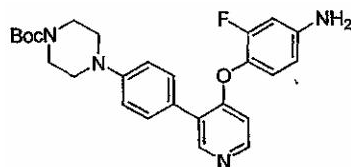
1-(3-Фтор-4-(3-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид



А) трет-Бутил-4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку

сполуки у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,08 (дд, 1H, $J=12,4\text{Гц}$), 7,97 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 7,38 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,21-7,18 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 3H), 3,46 (м, 4H), 3,09-3,06 (м, 4H), 1,10 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 495,23 ($\text{M}+\text{H}^+$)



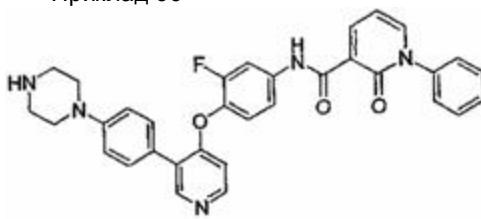
В) трет-Бутил-4-(4-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (загальний вихід 94% для стадій А та В) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,30 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,45 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,98 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,83 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,58 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,48 (дд, 1H, $J=12,8,2,4\text{Гц}$), 6,43-6,41 (м, 1H), 3,49 (м, 4H), 3,11-3,09 (м, 4H), 1,16 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 465,24 ($\text{M}+\text{H}^+$)

С) 1-(3-Фтор-4-(3-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (37%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,51 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 7,78 (д, 1H, $J=12\text{Гц}$), 7,59 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 7,03 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 3,70 (с, 2H), 3,42 (м, 4H), 3,15 (м, 4H); MS (ESI^+) m/z 544,26 ($\text{M}+\text{H}^+$)

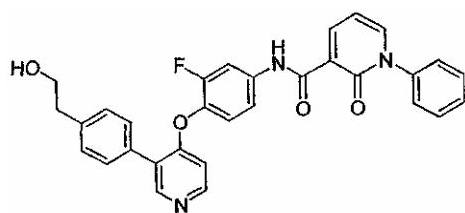
Приклад 66



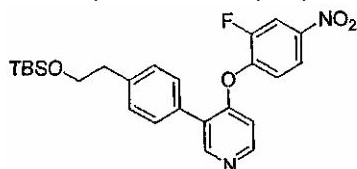
N-(3-фтор-4-(3-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду тригідрохлорид

Одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі 62, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (43%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,56-8,52 (м, 2H), 8,10 (дд, 1H, $J=6,8,2,4\text{Гц}$), 8,04 (дд, 1H, $J=11,6,2\text{Гц}$), 7,61 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,55-7,45 (м, 7H), 7,15 (д, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 7,09 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,61 (т, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 3,44 (м, 4H), 3,15 (м, 4H); MS (ESI^+) m/z 562,36 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Приклад 67

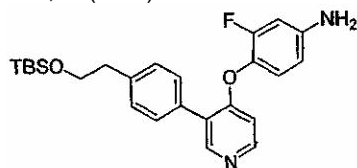


N-(3-Фтор-4-(3-(4-(2-гідроксиетил)феніл)піридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід



А) 3-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)феніл)-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин

Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (77%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 8,27 (дд, 1H, $J=12,4\text{Гц}$), 8,16 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 7,58 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,39 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,36 (м, 1H), 7,15 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 3,91 (т, 2H, $J=8\text{Гц}$), 2,90 (т, 2H, $J=8\text{Гц}$), 0,90 (с, 9H), 0,00 (с, 6H), MS (ESI^+) m/z 469,25 ($\text{M}+\text{H}^+$).



В) 3-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилілокси)етил)феніл)-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин

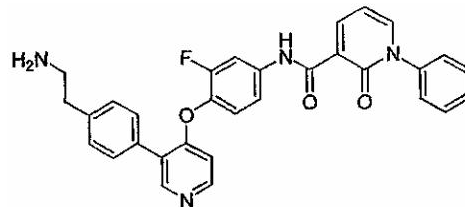
Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (76%) у вигляді масла блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 7,57 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,36 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,95 (т, 1H, $J=8\text{Гц}$), 6,75 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 6,61 (д, 1H, $J=8\text{Гц}$), 6,55 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 3,90 (т, 2H, $J=6,8\text{Гц}$), 2,89 (т, 2H, $J=6\text{Гц}$), 0,87 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); MS (ESI^+) m/z 439,26 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С) N-(3-Фтор-4-(3-(4-(2-гідроксиетил)феніл)піридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 62 Після утворення амиду одержане жовте масло розчиняють в ТГФ (2мл), після чого обробляють TBAF (Aldrich, 180мкл, 1Мб ТГФ) при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (10мл), промивають послідовно водою і розсоллом (по 5мл), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (10% метанол/ EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (72%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,59 (дд, 1H, $J=7,6, 2,0\text{Гц}$), 8,41 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,91-7,85 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 5H), 7,41 (д, 2H,

$J=6,7\text{Гц}$), 7,29 (д, 2H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,26 (м, 1H), 7,13 (т, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,69 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 6,64 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,73 (т, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 2,82 (т, 2H, $J=6,8\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 522,27 ($\text{M}+\text{H}^+$).

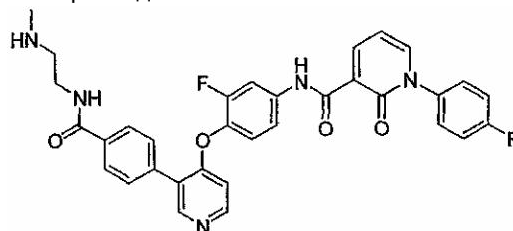
Приклад 68



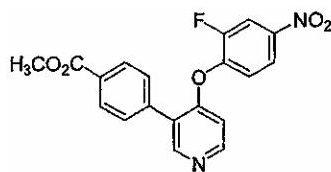
N-(4-(3-(4-(2-Аміноетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид

До N-(3-фтор-4-(3-(4-(2-гідроксиетил)феніл)піридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Сполука С Прикладу 67, 40мг, 0,077ммоль) в ТГФ (1мл) додають ДІПЕА (27мкл, 0,154ммоль) з наступним додаванням метансульфонілхлориду (Aldrich, 7мкл, 0,092ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв., реакційну суміш упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в 3мл етанолу та переносять в пробірку для роботи під тиском. Додають амонію гідроксид (7мл), пробірку закупорюють та нагрівають до 50°C , витримуючи при цій температурі протягом 8год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють етилацетатом (10мл), промивають водою ($2 \times 10\text{мл}$) далі розсоллом ($1 \times 10\text{мл}$), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ. Відповідну фракцію упарюють для видалення метанол та підключають насиченим розчином натрію бікарбонату. Водну фракцію екстрагують етилацетатом ($2 \times 20\text{мл}$) та об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом ($1 \times 10\text{мл}$), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють. Залишок розчиняють в діоксані (2мл) та вміщують 1н HCl в ефірі (1мл). Розчин упарюють та одержану тверду речовину ліофілізують із сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (24мг, 53%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,55-8,51 (м, 2H), 8,09 (дд, 1H, $J=6,4, 2\text{Гц}$), 8,03 (м, 1H), 7,64 (д, 2H, $J=6\text{Гц}$), 7,63 (м, 1H), 7,54-7,41 (м, 6H), 7,38 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,04 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 6,68 (т, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 3,02 (м, 2H), 2,89 (м, 2H); MS (ESI^+) m/z 521,27 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 69

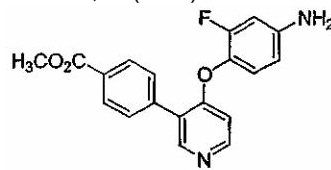


N-(4-(3-(4-(2-(Метиламіно)етил)карбамоїл)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид



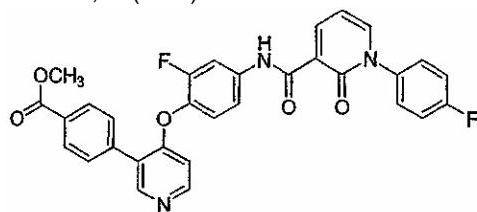
А) Метил-4-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)бензоат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (77%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,52 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,22 (дд, 1H, $J=10,4,2,8\text{Гц}$), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,10 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,97 (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,44 (т, 1H, $J=8,5\text{Гц}$), 7,06 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 3,93 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 369,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



В) Метил 4-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)бензоат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (99%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,38 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,01 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,66 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,85 (т, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 6,65 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 6,48 (дд, 1H, $J=12,8,2,4\text{Гц}$), 6,43 (д, 1H, $J=2,8\text{Гц}$), 3,82 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 339,28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



С) Метил 4-(4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)піридин-3-іл)бензоат

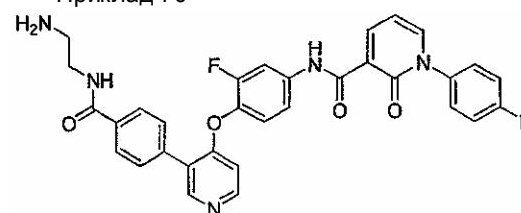
Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 62 з одержанням названої в заголовку сполуки (81%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,66 (дд, 1H, $J=7,2,2\text{Гц}$), 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,13 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,78 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,55-7,52 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,26 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 6,82 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,72 (т, 1H, $J=6,7\text{Гц}$), 3,94 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 554,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Д) N-(4-(3-(4-((2-(метиламіно)етил)карбамоїл)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

До вказаного вище естеру (159мг, 0,29ммоль) в ТГФ (5мл) додають 1н водний NaOH (5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20год., реакційну суміш упарюють для видалення ТГФ. Водний розчин підкислюють до pH4 за допомогою 1н водного HCl. Кислоту збирають фільтрацією і промивають водою з одержанням цільового продукту (144мг, 92%) у вигляді щільної твердої речовини. MS (ESI^+) m/z 540,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Амід одержують, як описано вище, з використанням ТБТУ з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (62%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (с, 1H), 8,93-8,90 (м, 2H), 8,68-8,64 (м, 2H), 8,21 (дд, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,16 (м, 1H), 8,1 J (д, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,90 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,60-7,47 (м, 4H), 7,16 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,80 (т, 1H, $J=7\text{Гц}$), 3,64 (т, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 3,17 (т, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 2,65 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 596,37 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

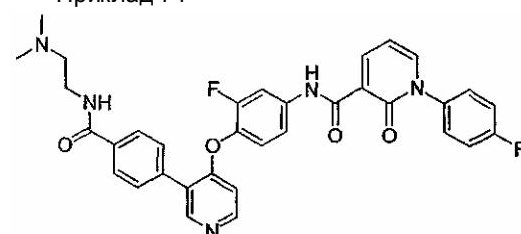
Приклад 70



N-(4-(3-(4-((2-Аміноетил)карбамоїл)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Одержують за способом, подібним до Прикладу 69, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,17 (с, 1H), 8,87-8,85 (м, 2H), 8,64 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 8,59 (дд, 1H, $J=7,6,2,4\text{Гц}$), 8,16 (дд, 1H, $J=6,8,2,4\text{Гц}$), 8,10 (м, 1H), 8,06 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 8,00 (ш с, 2H), 7,85 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,55-7,42 (м, 4H), 7,13 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 6,75 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,56-3,53 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H); MS (ESI^+) m/z 582,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

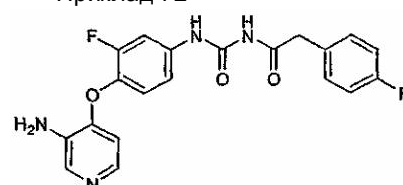
Приклад 71



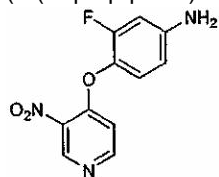
N-(4-(3-(4-((2-(Диметиламіно)етил)карбамоїл)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Одержують за способом, подібним до Прикладу 69, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (56%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,08 (с, 1H), 8,87 (ш с, 1H), 5,75 (с, 1H), 8,54-8,51 (м, 2H), 8,08 (дд, 1H, $J=6,8,2,4\text{Гц}$), 8,02 (м, 1H), 7,99 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,77 (д, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,56-7,53 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 4H), 6,99 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 6,67 (т, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,23-3,21 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,76 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 610,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 72



1-(4-(3-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

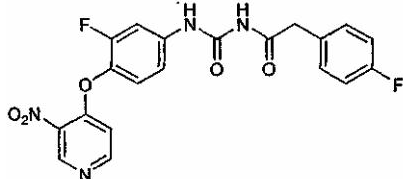


A)

3-Фтор-4-(3-нітропіридин-4-

ілокси)бензоламін

До 4-аміно-2-фторфенолу (див. Стадію А Прикладу 19, 127мг, 1,0ммоль) в ДМФА (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають натрію гідрид (80мг, 2ммоль, 60%). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10хв., 4-хлор-3-нітропіридин гідрохлорид (Lancaster, 195мг, 1,0ммоль) додають. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. та після цього розбавляють етилацетатом (50мл) і промивають водою, 10% водним розчином літію хлориду, після чого розсолон (по 1×30мл). Органічну фракцію сушать над безводним Na₂SO₄ та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням етилацетатом з одержанням названої в заголовку сполуки (150мг, 60%) у вигляді твердої речовини жовто-оранжевого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,63 (д, 1H, J=6Гц), 7,09 (т, 1H, J=9,2Гц), 6,92 (д, 1H, J=6Гц), 6,55 (дд, 1H, J=13,2, 2,4Гц), 6,45 (дд, 1H, J=9,2, 2,4Гц), 5,61 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 250,18 (M+H)⁺.



В) 1-(3-Фтор-4-(3-нітропіридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин 3-фтор-4-(3-нітропіридин-4-ілокси)бензоламіну (158мг, 0,63ммоль) в ТГФ (3мл) обробляють розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 1,3ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. далі при 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 5хв. Суміш упарюють і залишок обробляють ДМФА (15мл) та SiO₂ (150мг) і суміш упарюють до сухого стану під вакуумом та наносять на колонку SiO₂. Колонку елюють з 20-60% EtOAc/гексану з одержанням продукту, який додатково очищують розтиранням з ізопропіловим ефіром з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору (120мг, 25%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,67 (д, 1H, J=5,6Гц), 7,85 (д, 1H, J=11,7Гц), 7,46-7,45 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,18 (дд, 2H, J=8,6, 8,6Гц), 7,01 (д, 1H, J=6,1Гц), 3,76 (с, 2H).

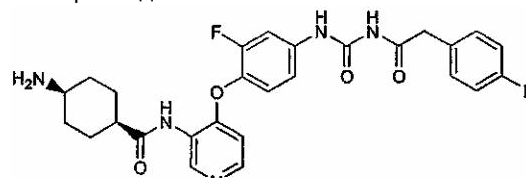
С)

1-(4-(3-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Суспензію 1-(3-фтор-4-(3-нітропіридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (125мг, 0,29ммоль) в 3:1 MeOH/ТГФ (20мл) гідрогенізують над Pt₂O (50мг) з використанням H₂ з

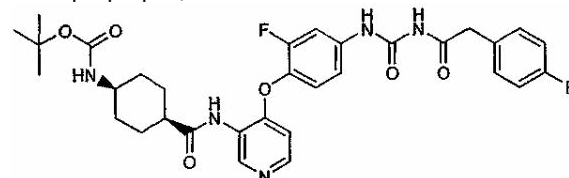
латексного балону протягом 6год. Каталізатор відфільтровують за допомогою броунмілериту і фільтрат упарюють з одержанням названої в заголовку сполуки (85мг, 74%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 (дд, 1H, J=2,5, 13,2Гц), 7,65 (д, 1H, J=5,1Гц), 7,38-7,35 (м, 3H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,42 (д, 1H, J=5,1Гц), 5,26 (с, 2H), 3,75 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 399,35 (M+H)⁺.

Приклад 73



1-(4-(3-((1S,4S)-4-

Аміноциклогексанкарбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



А) трет-Бутил (1S,4S)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)карбамоїл)циклогексилкарбамат

Розчин

N-Вос-цис-1,4-

діаміноциклогексанкарбонової кислоти (Chem-Imprex International, 24мг, 0,10ммоль) в ТГФ (1мл) охолоджують до 0°C та обробляють Et₃N, після чого ізобутилхлорформіатом. Після 5хв., суміш обробляють розчином 1-(4-(3-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (Сполука С Прикладу 72, 27мг, 0,068ммоль) в ТГФ (0,5мл) та продовжують перемішування при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 10хв., після чого при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃ та EtOAc фракцію відокремлюють, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту Очищення залишку флеш-колонковою хроматографією на SiO₂ з елюванням 50-100% EtOAc/гексану дає названу сполуку (13мг, 21%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI⁺) m/z 624,25 (M+H)⁺.

В)

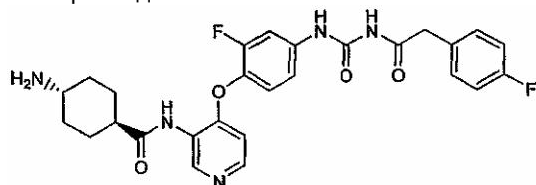
1-(4-(3-((1S,4S)-4-

Аміноциклогексанкарбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

Розчин трет-бутил-(1S,4S)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)карбамоїл)циклогексилкарбамату (10мг, 0,016ммоль) в безводному MeOH (0,5мл) охолоджують до 0°C та обробляють сумішшю 4M HCl/1,4-діоксан (2мл). Суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,5год., після чого при кімнатній температурі протягом 20хв. та кінець кінцем упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту Очищення залишку препаративною ВЕРХ (колонка А) дає

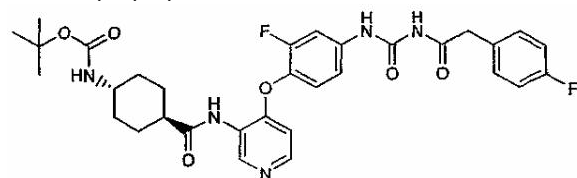
названу сполуку (4мг, 33%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (дд, 1H, $J=2,1$, 12,7Гц), 7,47-7,33 (м, 5H), 7,19-7,14 (м, 3H), 7,07-7,02 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 1,97-1,84 (м, 2H), 1,85-1,61 (м, 5H); MS (ESI $^+$): m/z 524,26 (M+H) $^+$.

Приклад 74



1-(4-(3-((1R,4R)-4-

Аміноциклогексанкарбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, дисіль трифтороцтової кислоти



А) трет-Бутил-(1R,4R)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

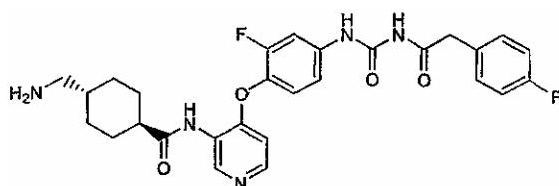
Названу в заголовку сполуку одержують з 1-(4-(3-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (Сполука С Прикладу 72, 57мг, 0,14ммоль) та N-Вос-транс-4-аміноциклогексан-1-карбонової кислоти (Anasres Inc, 51мг, 0,21ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 73, з одержанням названої в заголовку сполуки (32мг, 66%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI $^+$): m/z 624,41 (M+H) $^+$.

В) 1-(4-(3-((1R,4R)-4-

Аміноциклогексанкарбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, дисіль трифтороцтової кислоти

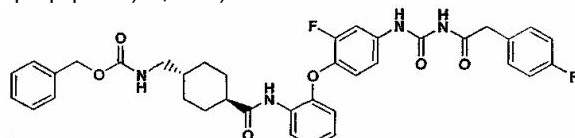
Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил (1S,4S)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (25мг) за способом, подібним до описаного для Прикладу 73. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ (колонка А) дає названу сполуку (7мг, 23%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,28 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,82 (дд, 1H, $J=2,0$, 13,2Гц), 7,79-7,76 (м, 3H), 7,43 (дд, 1H, $J=2,0$, 8,6Гц), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,17 (дд, 2H, $J=9,2$, 6,6Гц), 6,86 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 3,74 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,67-2,43 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,53-1,43 (м, 2H), 1,37-1,27 (м, 2H); MS (ESI $^+$): m/z 524,35 (M+H) $^+$.

Приклад 75



1-(4-(3-((1R,4R)-4-

(Амінометил)циклогексанкарбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



А) Бензил ((1R,4R)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

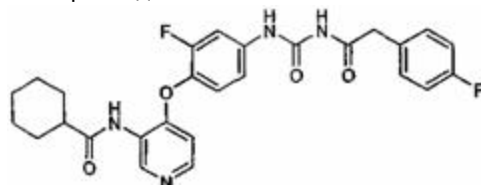
Названу в заголовку сполуку одержують з 1-(4-(3-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (Сполука С Прикладу 72, 50мг, 0,13ммоль) та транс-4-((бензилоксикарбонил)метил)циклогексанкарбонової кислоти (40мг, 0,14ммоль, одержаної у відповідності до шляху синтезу, описаного в [Schaus, J. M. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 1943-1955]) у відповідності до Стадії А Прикладу 73, з одержанням названої в заголовку сполуки (30мг, 34%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI $^+$): m/z 672,34 (M+H) $^+$.

В) 1-(4-(3-((1R,4R)-4-

(Амінометил)циклогексанкарбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин бензил-((1R,4R)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (25мг, 0,037ммоль) в метанолі (1,5мл) гідрогенізують над 10% паладієм на вугіллі (15мг) протягом 4 год. з використанням наповненого H_2 гумового балону. Каталізатор відфільтровують та фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (18мг, 90%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,62 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,17 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,79 (дд, 1H, $J=2,5$, 12,7Гц), 7,42-7,35 (м, 4H), 7,30 (дд, 1H, $J=8,6$, 9,2Гц), 7,18 (м, 2H), 6,66 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 3,75 (с, 2H), 2,39 (д, 2H, $J=6,6$ Гц), 1,87-1,81 (м, 4H), 1,46-1,35 (м, 1H), 1,33-1,10 (м, 1H), 0,95-0,77 (м, 4H); MS (ESI $^+$): m/z 538,28 (M+H) $^+$.

Приклад 76

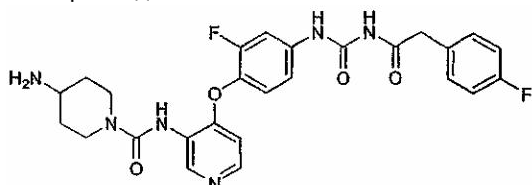


1-(4-(3-((1R,4R)-4-((4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

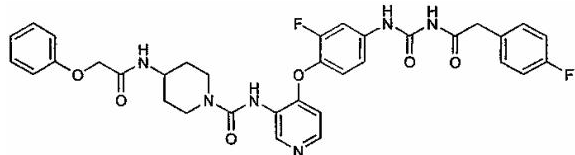
Розчин 1-(4-(3-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (Сполука С Прикладу 72, 25мг, 0,062ммоль) в

CH_2Cl_2 (2мл) обробляють Et_3N (10мл, 0,074ммоль) та циклогексанкарбоніл хлорид (Aldrich, 11мг, 0,074ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Додаткову порцію циклогексанкарбонілхлориду (11мг, 0,074ммоль) додають до суміші та реакцію продовжують протягом 18год. Суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають насиченим розчином водного розчину NaHCO_3 , сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елюванням сумішшю 50-100% EtOAc /гексан з одержанням названої в заголовку сполуки (19мг, 61%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 10,57 (м, 1H), 9,60 (м, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,76 (дд, 1H, $J=2,0,13,2\text{Гц}$), 7,39-7,33 (м, 3H), 7,28 (дд, 1H, $J=8,6,9,2\text{Гц}$), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,65 (д, 1H, $J=5,1\text{Гц}$), 3,73 (с, 2H), 1,81-1,71 (м, 5H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,43-1,34 (м, 2H), 1,29-1,14 (м, 3H); MS (ESI^+): m/z 509,27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 77



1-(4-(3-(4-Амінопіперидин-1-карбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, дисіль трифтороцтової кислоти



A)

1-(3-Фтор-4-(3-(4-(2-феноксиацетамідо)піперидин-1-карбоксамідо)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Розчин трифосгену (50мг, 0,17ммоль), в CH_2Cl_2 (0,4мл) охолоджують до -10°C та обробляють розчином 1-(4-(3-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (Сполука С Прикладу 72, 67мг, 0,17ммоль) та DPEA (65мл, 0,37ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл). Суміш перемішують при -10°C , витримуючи при цій температурі протягом 10хв., після чого обробляють розчином 4-((карбобензилокси)амідо)піперидину (40мг, 0,17ммоль, одержаний з використанням методики, описаної в [Schaus, J. M. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 1943-1955]) та ДІПЕА (65мл, 0,37ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл). Після перемішування протягом 2хв., суміш нагрівають до кімнатної температури, після чого нагрівають до 40°C , витримуючи при цій температурі протягом 10хв. Суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елюванням 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням названої в заголовку сполуки (50мг, 45%) у вигляді

твердої речовини жовтого кольору. MS (ESI^+) m/z 659, 29 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

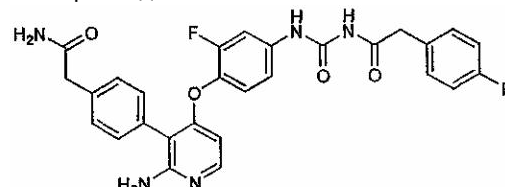
B)

1-(4-(3-(4-Амінопіперидин-1-карбоксамідо)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, дисіль трифтороцтової кислоти

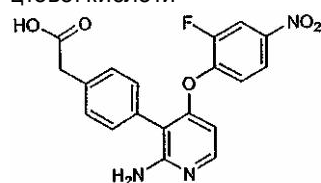
Розчин

1-(3-фтор-4-(3-(4-(2-феноксиацетамідо)піперидин-1-карбоксамідо)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (45мг, 0,068ммоль) в абсолютному MeOH (2,5мл) гідрогенізують над 10% паладієм на вугіллі (15мг) з використанням H_2 з гумового балону протягом 2,5год. Каталізатор фільтрують і фільтрат упарюють під вакуумом та залишок очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,14 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,75 (дд, 1H, $J=2,0,12,7\text{Гц}$), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,23-7,14 (м, 3H), 6,65 (д, 1H, $J=5,1\text{Гц}$), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,34-1,20 (м, 2H); MS (ESI^+) m/z 525,35 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 78



1-(4-(2-Аміно-3-(4-(2-аміно-2-оксоетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



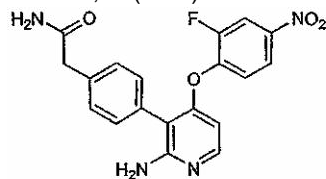
A)

2-(4-(2-Аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)оцтова кислота

Суміш

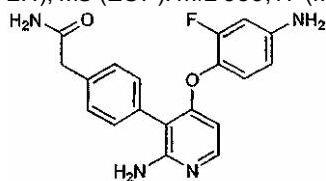
4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34, 88мг, 0,23ммоль), 4-(дигідроксиборан)фенілоцтової кислоти пінаколового естеру (Frontier Scientific Inc, 92мг, 0,35ммоль), Na_2CO_3 (170мг, 1,61ммоль), 1,4-діоксану (2мл) та H_2O (2мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом та обробляють тетракіс(трифенілфосфін) паладієм (27мг, 0,023ммоль). Після нагрівання до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом 3год., рН суміші доводять до 6 з використанням 1н кислоти хлористоводневої. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та рН7 фосфатним буфером. Водну фракцію екстрагують етилацетатом та об'єднані екстракти сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Продукт розтирають з 2:1 EtOAc/MeOH з одержанням цільового продукту (70мг, 80%) у вигляді твердої речовини оранжево-коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,34 (с, 1H), 8,23 (дд, 1H, $J=3,1,10,5\text{Гц}$), 8,05 (д, 1H, $J=10,2\text{Гц}$), 7,94 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,32-7,25 (м, 5H), 6,26 (д, 1H,

J=6,1Гц), 5,62 (с, 2H), 140 3,57 (с, 2H), MS (ESI⁺): m/z 384,16 (M+H)⁺.



В) 2-(4-(2-Аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетамід

Розчин 2-(4-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)оцтової кислоти (65мг, 0,17ммоль) в безводному ДМФА (1,2мл) обробляють РубОР (125мг, 0,24ммоль) та ГОБТ (32мг, 0,24ммоль) з наступним додаванням ДІПЕА (60мкл, 0,35ммоль) та NH₄Cl (19мг, 0,35ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20хв., суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃. Фракцію EtOAc промивають розсоллом, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом. Продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на SiO₂ з елюванням 0-8% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням названої в заголовку сполуки (40мг, 62%) у вигляді масла бурштинового кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,23 (дд, 1H, J=10,7,2,5Гц), 8,05 (д, 1H, J=9,2Гц), 7,93 (д, 1H, J=6,1Гц), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 6,25 (д, 1H, J=5,6Гц), 5,64 (с, 2H), 3,36 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 383,17 (M+H)⁺.



С) 2-(4-(2-Аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетамід

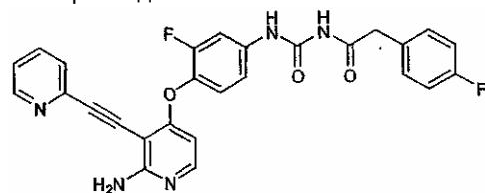
Суміш 2-(4-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетаміду (32мг, 0,086ммоль), ДМФА (1мл), EtOH (1мл) та H₂O (1мл) обробляють порошком Fe (67мг, 1,2ммоль) та NH₄Cl (128мг, 2,4ммоль) і суміш нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 20хв. Суміш фільтрують крізь броунмілерит, рН фільтрату рН доводять до 7 з використанням фосфатного буферу, після чого суміш екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать (MgSO₄) та упарюють з одержанням цільового продукту (20мг, 67%) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. MS (ESI⁺): m/z 353,32 (M+H)⁺.

Д) 1-(4-(2-Аміно-3-(4-(2-аміно-2-оксоетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина сіль трифтороцтової кислоти

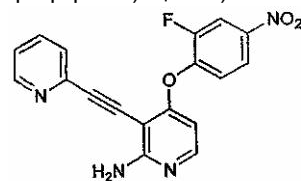
Названу в заголовку сполуку одержують з 2-(4-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетаміду (19мг, 0,054ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,27мл, 0,081ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 33. Очищення реакційної суміші препаративною ВЕРХ (колонка А) дає названу сполуку

(9мг, 26%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,93 (д, 1H, J=7,1Гц), 7,76 (дд, 1H, J=2,0,13,2Гц), 7,44-7,42 (м, 3H), 7,37-7,29 (м, 6H), 7,16 (дд, 2H, J=8,6, 8,8Гц), 6,94 (с, 1H), 6,31 (д, 1H, J=7,1Гц), 3,72 (с, 2H), 3,43 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 532,24 (M+H)⁺.

Приклад 79

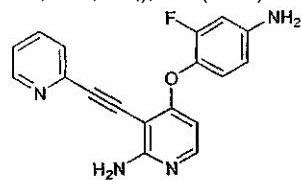


1-(4-(2-Аміно-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



А) 4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-амін

Суміш 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34, 100мг, 0,27ммоль) та 2-етинілпіридину (Aldrich, 57мг, 0,54ммоль), ТГФ (2мл) та Et₃N (2мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом та в свою чергу обробляють CuI (6мг, 0,032ммоль) та (Ph₃P)₄Pd (20мг, 0,017ммоль). Суміш нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 45хв., охолоджують, розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Органічну фракцію сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Очищення залишку флеш-колонковою хроматографією на SiO₂, елюація з 0-1,5% MeOH/CH₂Cl₂ дає названу сполуку (55мг, 58%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,53 (д, 1H, J=5,1Гц), 8,39 (дд, 1H, J=2,5,10,7Гц), 8,15 (дм, 1H, J=8,1Гц), 7,97 (д, 1H, J=5,6Гц), 7,81 (д, 1H, J=8,1Гц), 7,71 (д, 1H, J=7,6Гц), 7,52 (дд, 1H, J=8,6, 8,6Гц), 7,38-7,34 (м, 1H), 6,71 (с, 2H), 6,21 (д, 1H, J=5,6Гц); MS (ESI⁺): m/z 351,25 (M+H)⁺.



В) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-амін

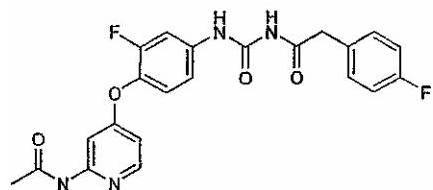
Суміш 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-аміну (35мг, 0,1ммоль), ТГФ (1,5мл) та MeOH (1,5мл) обробляють цинковим пил (65мг, 1,0ммоль) та NH₄Cl (53мг, 1,0ммоль) та нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 45хв. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічну фракцію відокремлюють, промивають розсоллом,

сушать (MgSO_4) та упарюють з одержанням названої в заголовку сполуки (25мг, 78%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS (ESI^+): m/z 321,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

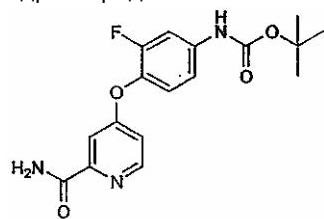
С) 1-(4-(2-Аміно-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Розчин 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-аміну (25мг, 0,078ммоль) в ТГФ (2мл) охолоджують до 0°C та обробляють 0,3М розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,26мл, 0,078ммоль). Після 1год., суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 15хв. Суміш упарюють під вакуумом і залишок очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти, сіль ТФО розчиняють в безводному MeOH та обробляють сумішшю 1М $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ при 0°C та перемішують протягом 5хв. Після цього суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (18мг, 41%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,62 (д, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 8,22 (с, 2H), 7,99 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,94-7,81 (м, 3H), 7,48-7,44 (м, 3H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,16 (дд, 2H, $J=62,9,2\text{Гц}$), 6,30 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H); MS (ESI^+): m/z 500,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 80



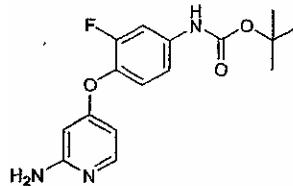
1-(4-(2-Ацетамідопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) трет-Бутил-4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

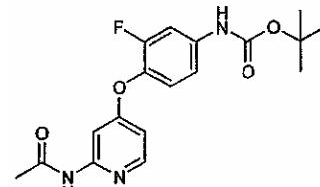
Суміш 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піколінамід (Сполука В Прикладу 24, 190мг, 0,76ммоль), трет-бутилового спирту (2мл), 1,4-діоксану (1мл), ДМФА (1мл) та VOAc_2 (167мг, 0,76ммоль) нагрівають до 65°C , витримуючи при цій температурі протягом 16год. Додаткову кількість VOAc_2 (85мг та 60мг) додають після проходження 16год. та 32год., відповідно, і суміш нагрівають загалом до 40год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Очищення залишку флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елюванням 30-60% $\text{EtOAc}/\text{гексану}$ дає названу сполуку (180мг, 68%) у

вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,74 (с, 1H), 8,52 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,13 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62 (д, 1H, $J=13,7\text{Гц}$), 7,35-7,31 (м, 3H), 7,18 (дд, 1H, $J=5,6, 2,5\text{Гц}$), 1,39 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 348,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



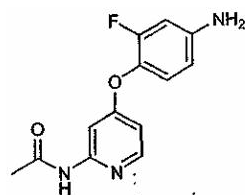
В) трет-Бутил-4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

Розчин KOH (280мг, 5,0ммоль) в H_2O (2мл) охолоджують до $0-5^\circ\text{C}$ та обробляють по краплях бромом (162мг, 1,0ммоль) і суміш перемішують протягом 5хв. трет-Бутил-4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат (347мг, 1,0ммоль) додають до суміші у вигляді однієї порції у вигляді твердої речовини, після чого 1,4-діоксан (3мл) додають до розчинення твердих речовин. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв., після чого при 55°C , витримуючи при цій температурі протягом 45хв. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, обробляють HOAc (0,5мл) та перемішують до осадження піни. Суміш знову нагрівають до 55°C , витримуючи при цій температурі протягом 20хв., охолоджують до кімнатної температури, обробляють KOH (350мг) та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний екстракт сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елюванням 30-70% EtOAc в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (265мг, 83%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,67 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,56 (д, 1H, $J=11,7\text{Гц}$), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,12 (дд, 1H, $J=2,0, 6,1\text{Гц}$), 5,93 (с, 2H), 5,74 (д, 1H, $J=2,5\text{Гц}$), 1,47 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 320,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



С) трет-Бутил-4-(2-ацетамідопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

трет-Бутил-4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат (150мг, 0,47ммоль) в безводному піридині (0,5мл) охолоджують до 10°C та обробляють ацетилхлоридом (33мкл, 0,47ммоль) та суміш перемішують протягом 45хв. Додаткову порцію ацетилхлориду (16мл, 0,24ммоль) додають до реакційної суміші та продовжують перемішувати протягом 25хв. Суміш розбавляють етилацетатом (20мл), промивають розсолем, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (115мг, 68%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,55 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,68-6,63 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,48 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 362,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



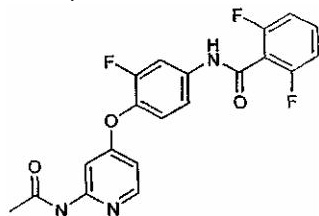
D) Н-(4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2-іл)ацетамід

Розчин трет-бутил-4-(2-ацетамідопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамату (110мг, 0,30ммоль) в суміші 4М НСІ/1,4-діоксану (1,5мл) перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 20хв., далі при кімнатній температурі протягом 25хв. Суміш розбавляють етилацетатом (25мл) та насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл) та перемішують енергійно протягом 5хв. Фракцію EtOAc промивають розсолон, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (69мг, 87%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,49 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,60 (м, 1H), 6,95 (дд, 1H, $J=8,6, 9,2\text{Гц}$), 6,60 (дд, 1H, $J=2,5, 5,6\text{Гц}$), 6,48 (дд, 1H, $J=2,5, 13,2\text{Гц}$), 6,40 (дд, 1H, $J=2,0, 8,6\text{Гц}$), 5,44 (с, 2H), 2,02 (с, 3H).

E) 1-(4-(2-Ацетамідопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Розчин N-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-іл)ацетаміду (20мг, 0,077ммоль) в ТГФ (1мл) обробляють 0,3М розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,26мл, 0,77ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти, сіль ТФО розчиняють в безводному MeOH, обробляють сумішню 1М $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ при 0°C та перемішують протягом 5хв. Після цього суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (12мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,04 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,77 (дд, 1H, $J=2,0, 12,7\text{Гц}$), 7,56 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 5H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,71 (дд, 1H, $J=2,5, 6,1\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H), 2,03 (с, 3H); MS (ESI^+): m/z 441,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 81

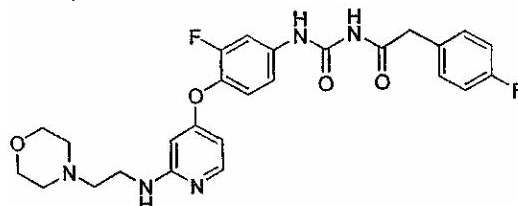


N-(4-(2-Ацетамідопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2,6-дифторбензаміду гідрохлорид

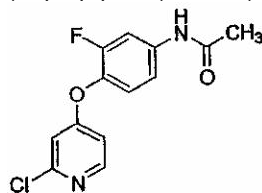
Розчин N-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-іл)ацетаміду (Сполука В Прикладу 24, 15мг, 0,057ммоль) в ТГФ (0,5мл) обробляють DBPEA (15мкл, 0,086ммоль) та 2,6-дифторбензоїлхлоридом (10мг, 0,057ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протя-

гом 1,5год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти, сіль ТФО розчиняють в безводному MeOH та обробляють сумішню 1М $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ при 0°C та перемішують протягом 5хв. Після цього суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (15мг, 60%) у вигляді майже білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,89 (дд, 1H, $J=2,0, 12,7\text{Гц}$), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,42 (дд, 1H, $J=8,6, 9,2\text{Гц}$), 7,28 (дд, 2H, $J=8,1, 8,1\text{Гц}$), 6,80 (дд, 1H, $J=2,0, 6,1\text{Гц}$), 2,06 (с, 3H); MS (ESI^+): m/z 402,13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 82

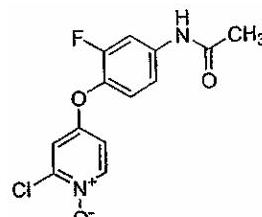


1-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



A) N-(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетамід

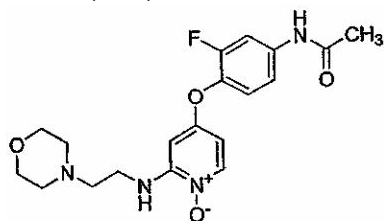
Суміш N-(3-фтор-4-гідроксифеніл)ацетаміду (Сполука А Прикладу 13, 1,33г, 7,87ммоль), 2-хлор-4-нітропіридину (Aldrich, 1,24г, 7,87ммоль), K_2CO_3 (1,6г, 11,8ммоль) та ДМФА (25мл) нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 9год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc промивають розсолон, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на SiO_2 з елюванням 30-80% етилацетату в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (1,6г, 73%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,25 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, $J=7\text{Гц}$), 7,80 (д, 1H, $J=14\text{Гц}$), 7,50 (д, 1H, $J=3\text{Гц}$), 7,33 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 2,06 (с, 3H); MS (ESI^+): m/z 281,16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



B) N-(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси-1-оксид)-3-фторфеніл)ацетамід

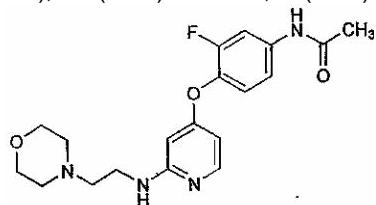
Суміш N-(4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду (0,98г, 3,5ммоль, >90%), м-

хлорпероксибензойної кислоти (1,3г, 7,6ммоль) та CHCl_3 (50мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 60 год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розтирають з Et_2O (2×100 мл) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,89г, 86%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,25 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, $J=7,3$ Гц), 7,80 (д, 1H, $J=13$ Гц), 7,33-7,32 (м, 3H), 7,02 (дд, 1H, $J=3,5,7,5$ Гц), 2,06 (с, 3H); MS (ESI^+): m/z 295,04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



C) N-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси-1-оксид)феніл)ацетамід

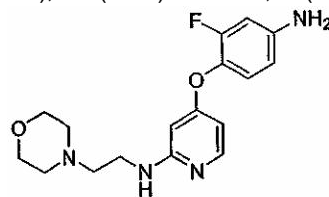
Суміш N-(4-(2-хлорпіридин-4-ілокси-1-оксид)-3-фторфеніл)ацетаміду гідрохлориду (205мг, 0,62ммоль), 4-(2-аміноетил)морфолін (Aldrich, 169мг, 1,30ммоль) та абсолютного EtOH кип'ятять із зворотним холодильником 16 год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок обробляють H_2O (3мл) та наносять на 10г картриджу Varian C-18. Картридж елюють спочатку H_2O далі 30% MeOH в H_2O . Елюент, який містить цільовий продукт, об'єднують, упарюють до об'єму 5мл та екстрагують тричі етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (100мг, 40%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,22 (с, 1H), 7,84 (д, 1H, $J=6$ Гц), 7,77 (дд, 1H, $J=2,12$ Гц), 7,31 (дд, 1H, $J=2,9$ Гц), 7,24 (дд, 1H, $J=9,9$ Гц), 6,41 (м, 1H), 6,13 (дд, 1H, $J=2,6$ Гц), 5,81 (д, 1H, $J=2,5$ Гц), 3,56-3,48 (м, 2H), 3,31-3,19 (м, 4H), 2,38 (т, 2H, $J=7$ Гц), 2,40-2,28 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), MS (ESI^+): m/z 405,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



D) N-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)ацетамід, сіль трифтороцтової кислоти

Суміш N-(3-фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси-1-оксид)феніл)ацетаміду (100мг, 0,26ммоль) та трифенілфосфіну на полімерній основі (1,4-2,0ммоль/г) з полістиролу (500мг) та ДМФА (2мл) перемішують при 135°C , витримуючи при цій температурі протягом 15 год. Суміш фільтрують для видалення смоли та смолу промивають ДМФА та EtOAc. Фільтрат та змиви об'єднують та упарюють. Сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки (45мг, 24%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, $J=7$ Гц), 7,84 (дд, 1H, $J=2,13$ Гц),

7,39-7,31 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,83 (с, 4H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,32-3,18 (м, 6H), 2,08 (с, 3H); MS (ESI^+): m/z 375,12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



E) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-N-(2-морфоліноетил)піридин-2-аміну гідрохлорид

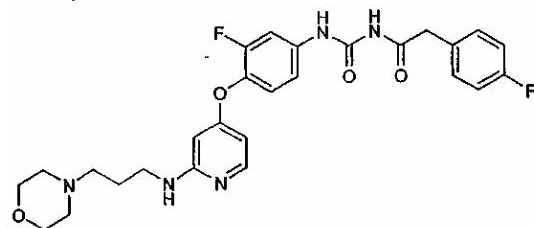
Суміш N-(3-фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-трифторацетату (40мг), MeOH (1мл) та 6M HCl (0,2мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш упарюють на роторному випарювачі і залишок ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (30мг) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, $J=7$ Гц), 7,08 (дд, 1H, $J=9,9$ Гц), 6,65-6,63 (м, 2H), 6,54 (д, 1H, $J=8$ Гц), 6,31 (с, 1H), 3,90-3,75 (м, 6H), 3,37-3,21 (м, 6H); MS (ESF): m/z 373,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

F) 1-(3-Фтор-4-(2-(2-морфоліноетиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Розчин 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-1H-(2-морфоліноетил)піридин-2-аміну гідрохлориду (15мг, 0,045ммоль) в метанолі (5мл) обробляють Et_3N (2мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5хв. Суміш упарюють під вакуумом для видалення MeOH, залишок суспендують в ТГФ (1мл) та обробляють 0,3M розчином 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 180мл, 0,054ммоль). Після перемішування суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc відокремлюють, промивають розсолон, сушать (MgSO_4) та упарюють. Суміш упарюють під вакуумом і залишок очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти, сіль ТФО розчиняють в безводному MeOH та обробляють сумішню 1N HCl/Et $_2$ O при 0°C та перемішують протягом 5хв. Суміш далі упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (10мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,98 (д, 1H, $J=7,1$ Гц), 7,86-7,73 (м, 1H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 3H), 7,24-7,04 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,98-3,60 (м, 8H), 3,74 (с, 2H), 3,39-3,19 (м, 4H); MS (ESI^+): m/z 512,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Сполуки з Прикладів 83-85 одержують за способом, подібним до описаного для Прикладу 82.

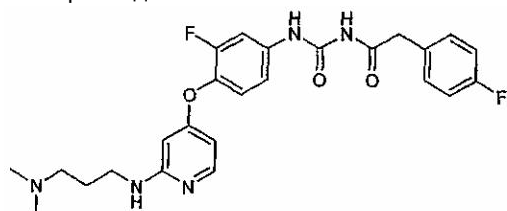
Приклад 83



1-(3-Фтор-4-(2-(3-морфолінопропіламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,93 (д, 1H, J=7,1Гц), 7,83 (д, 1H, J=12,7Гц), 7,45-7,33 (м, 4H), 7,16 (дд, 2H, J=8,6, 9,2Гц), 6,64 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,95-3,76 (м, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,70-3,48 (м, 4H), 3,48 3,35 (м, 2H), 3,20-3,04 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 2H).

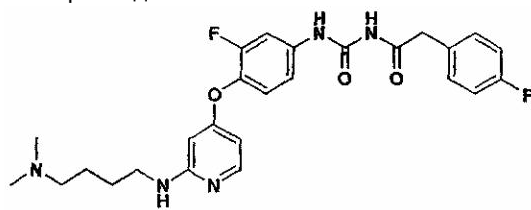
Приклад 84



1-(4-(2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 7,93 (д, 1H, J=7,1 |Гц), 7,82 (дд, 1H, J=2,0,12,7Гц), 7,45 (дд, 1H, J=2,6, 8,6Гц), 7,40 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,16 (дд, 2H, J=8,7,9,1Гц), 6,65 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,13- 3,03 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,94-1,90 (м, 2H).

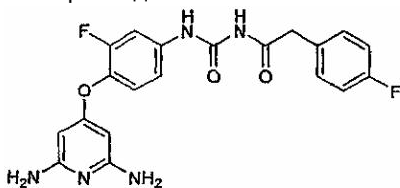
Приклад 85



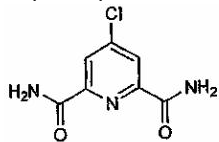
1-(4-(2-(4-(диметиламіно)бутиламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

MS (ESI⁺): m/z 498,2 (M+H)⁺.

Приклад 86



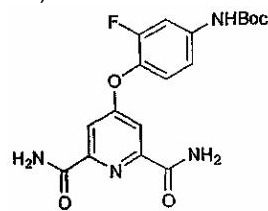
1-(4-(2,6-Діамінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 4-Хлорпіридин-2,6-дикарбоксамід

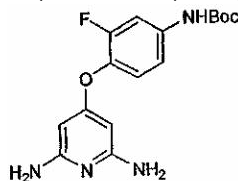
Суміш хелідамової кислоти (3,19г, 17,0ммоль), PCl₅ (2,1г) та CCl₄ (30мл) кип'яють із зворотним холодильником протягом 6год., після чого охолоджують до 65°C та обробляють метанолом (5мл) при обережному кип'ятінні із зворотним холодильником. Суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 5год., після чого упарюють під вакуумом. Залишок обробляють сумішшю лід-вода

(50мл) та осаджену тверду речовину збирають фільтрацією та відсмоктують до сухого стану на лійці з одержанням білих голчастих кристалів 2,6-біскарбометокси-4-хлорпіридину (2,4г). Продукт обробляють 7М NH₃/MeOH та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш фільтрують з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,8г, 53%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,91 (с, 2H), 8,15 (с, 2H), 7,87 (с, 2H).



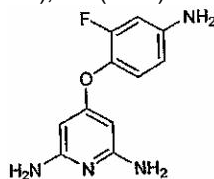
В) трет-Бутил-4-(2,6-дикарбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

Розчин N-Вос-4-аміно-2-фторфенолу (228мг, 1,0ммоль) в ДМФА (2мл) обробляють трет-БуОК (124мг, 1,1ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш обробляють 4-хлорпіридин-2,6-дикарбоксамідом (200мг, 1,0ммоль) та K₂CO₃ (35мг, 0,5ммоль) та нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,5год. Суміш упарюють під вакуумом, обробляють етилацетатом (10мл) та H₂O (10мл) та фільтрують для видалення нерозчинного матеріалу. Фракцію EtOAc промивають розсолем, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом. Очищення залишку флеш-колонковою хроматографією на SiO₂ з елюванням 30-100% EtOAc в гексані дає названу сполуку (170мг, 44%) у вигляді білої твердої речовини що містить 10% початкового хлорпіридину. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,77 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=12,1Гц), 7,55 (с, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 1,48(с, 9H).



С) трет-Бутил-4-(2,6-діамінопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-4-(2,6-дикарбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамату (110мг, 0,28ммоль) з використанням методики, подібної до описаної для Стадії В Прикладу 80. Флеш-хроматографія на SiO₂ з елюванням 0-2% MeOH/EtOAc дає названу сполуку (60мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,60 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H, J=1,8,13,6Гц), 7,21 (дд, 1H, J=2,2, 8,7Гц), 7,13 (дд, 1H, J=8,7, 9,2Гц), 5,40 (с, 4H), 5,13 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); MS (ESI⁺): m/z 335,23 (M+H)⁺.



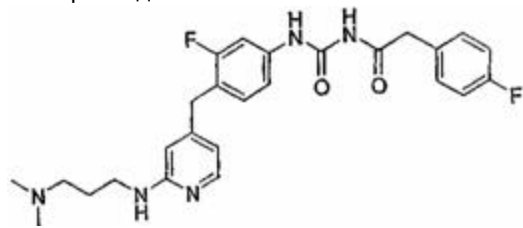
D) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2,6-діамін

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-4-(2,6-діамінопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамату (30мг, 0,089ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 80 з одержанням прозорого масла (20мг, 100%). MS (ESI⁺): m/z 235,22 (M+H)⁺.

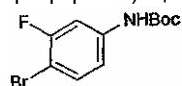
E) 1-(4-(2,6-Діамінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2,6-діаміну (19мг, 0,081ммоль) та розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (0,3 М, Сполука D Прикладу 11,0,27мл, 0,081ммоль) за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти, сіль ТФО розчиняють в безводному MeOH, обробляють сумішшю 1М HCl/Et₂O при 0°C та перемішують протягом 5хв. Після цього суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (8мг, 24%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H, J=2,6,12,7Гц), 7,36-7,30 (м, 3H), 7,22-7,14 (м, 3H), 5,52 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 3,73 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 414,09 (M+H)⁺.

Приклад 87

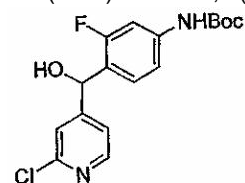


1-(4-((2-(3-(Диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)метил)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



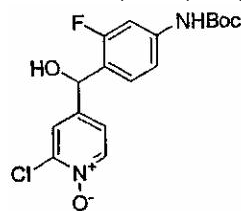
A) трет-Бутил-4-бром-3-фторфенілкарбамат

До розчину 4-бром-3-фторбензоламіну (Lancaster, 7,05г, 37,1ммоль) в безводному тетрагідрофуран (40мл) при кімнатній температурі додають (BocHCl (8,10г, 37,1ммоль) та триетиламін (5,17мл, 37,1ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш упарюють при зниженому тиску. Залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 20% дихлорметаном в гексан, далі 20% етилацетатом в гексані з одержанням трет-бутил-4-бром-3-фторфенілкарбамату (5,30г, вихід 49%). MS (ESI⁺): m/z 290,2 (M+H)⁺.



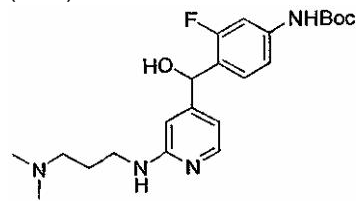
B) трет-Бутил-4-((2-хлорпіридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамат

До розчину трет-бутил-4-бром-3-фторфенілкарбамату (2,60г, 9,0ммоль) в безводному ТГФ (30мл) при -78°C додають MeMgBr (3,0М в Et₂O, 3,1мл, 9,3ммоль) за допомогою шприца. Розчин перемішують протягом 10хв. при вказаній температурі, після чого нагрівають до 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 0,5год. Після розчин знову охолоджують -78°C, додають розчин n-BuLi (1,7М в гексані, 10,6мл, 18,1ммоль) протягом 4хв. Одержаний розчин перемішують протягом 5хв., після чого додають розчин 2-хлорізонікотинальдегіду (1,41г, 10ммоль) (виготовлення, [див. Frey, L. F. et al. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6815]) в безводному ТГФ (25мл) протягом 3хв. Реакційну суміш перемішують при -78°C, витримуючи при цій температурі протягом 20хв та додають 2,0мл MeOH. Розчин далі упарюють при зниженому тиску і залишок розчиняють в 200мл етилацетату. Його послідовно промивають H₂O (2×50мл), розсолем (2×50мл) та сушать над магнію сульфатом. Після фільтрування і упарювання, залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 0%-50% етилацетату в гексані з одержанням трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (1,30г, вихід 41%). MS (ESI⁺): m/z 353,28/355,24 (M+H)⁺.



C) трет-Бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфеніл карбамат

До розчину трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (1,20г, 3,40ммоль) в суміші дихлорметану (100мл) та етилацетату (10мл) додають м-ХПБК (70%, 2,34г, 9,48ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., після чого кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 50% етилацетату в гексані, 100% EtOAc, після чого 10% MeOH в етилацетаті, з одержанням трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (840мг, вихід 67%). MS (ESI⁺): m/z 369,13/371,13 (M+H)⁺.

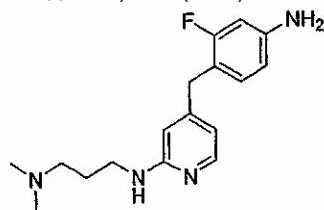


D) трет-Бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфеніл карбамат

До розчину трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату

(80мг, 0,22ммоль) в етанолі (2,0мл) додають N,N-диметилпропан-1,3-діамін (225мг, 2,2ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 12год. і розчинник видаляють з одержанням сирого трет-бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-і8'-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату, який безпосередньо використовують на наступній стадії. MS (ESI⁺): m/z 435,37 (M+H)⁺.

До розчину трет-бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (~0,22ммоль) в метанолі (2,0мл) додають цинк (114мг, 1,75ммоль) та NH₄CO₂H (139мг, 2,20ммоль). Суспензію кип'яють із зворотним холодильником протягом ночі. Додають ще цинк (114мг) та NH₄CO₂H (139мг) і суспензію кип'яють із зворотним холодильником протягом 2год. Після охолодження розчин фільтрують і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок далі очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 10-30% MeOH в ДХМ з одержанням трет-бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (80мг, вихід 87%). MS (ESI⁺): m/z 419,34 (M+H)⁺.



E) 4-(4-Аміно-2-фторбензил)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)піридин-2-амін

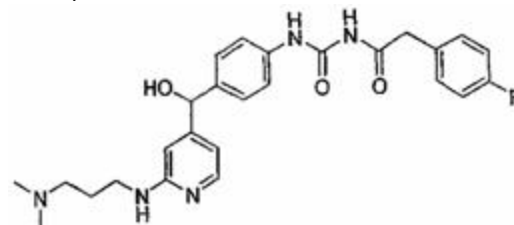
До розчину трет-бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (80мг, 0,19ммоль) в метанолі (5,0мл) додають 2мл конц. HCl та паладій на вугіллі (10%, 200мг). Суспензію нагрівають до 75°C в атмосфері водню протягом 24год. Суміш охолоджують, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в 1мл конц. NH₄OH та екстрагують ДХМ (5x5мл). Об'єднані органічні фракції сушать над Na₂SO₄. Після фільтрації їх упарюють під вакуумом з одержанням 4-(4-аміно-2-фторбензил)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)піридин-2-аміну (31мг, вихід 40%). MS (ESI⁺): m/z 303,31 (M+H)⁺.

F) 1-(4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)метил)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

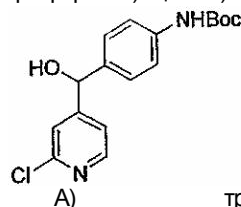
До розчину 4-(4-аміно-2-фторбензил)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)піридин-2-аміну (30мг, 0,1ммоль) в ДХМ (2мл) додають розчин 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату (Сполука D Прикладу 11, 0,347М в толуолі, 0,25мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5год., після чого гасять метанолом. Розчин упарюють під вакуумом та залишок очищують препаративною ВЕРХ. Цільові фракції збирають та упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в метанолі та додають зв'язаний з полімером діетилентриамін (50мг) для видалення трифтороцтової кислоти. Після фільт-

рування і упарювання залишок перетворюють на гідрохлорид додаванням 1н HCl (0,5мл) та ліофілізують з одержанням 1-(4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)метил)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлориду (8,0мг, вихід 14%). MS (ESI⁺): m/z 482,24 (M+H)⁺.

Приклад 88

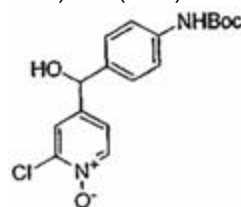


1-(4-((2-(3-(Диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



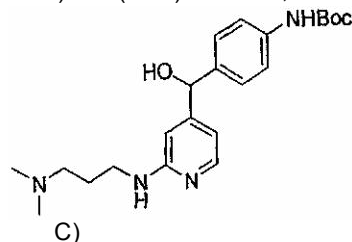
A) трет-Бутил-4-((2-хлорпіридин-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії В Прикладу 87. 2-Хлорізонікотинальдегід (141мг, 1,0ммоль) перетворюють на трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат (190мг, вихід 57%). MS (ESI⁺): m/z 335,27/337,27 (M+H)⁺.



B) трет-Бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)феніл карбамат

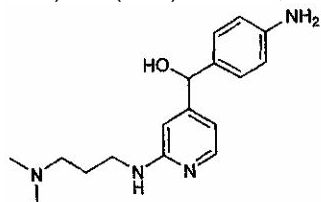
Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 87. трет-Бутил-4-((2-хлорпіридин-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат (78мг, 0,23ммоль) перетворюють на трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат (36мг, вихід 44%). MS (ESI⁺): m/z 351,28.



C) трет-Бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 87. трет-Бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат (36мг,

0,1ммоль) перетворюють на трет-бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамат (16мг, вихід 40%). MS (ESI⁺): m/z 401,38 (M+H)⁺.

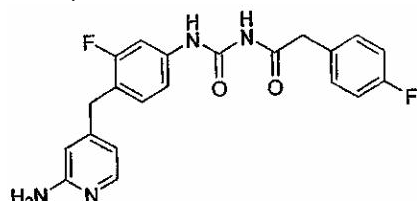


D) (4-Амінофеніл)(2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)метанол
До розчину трет-бутил-4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)фенілкарбамату (16мг, 0,04ммоль) в 1мл дихлорметану додають Et₃SiH (0,1мл)/ТФО в ДХМ (10%, 0,2мл). Суміш перемішують протягом ½год. та визначають перебіг реакції за допомогою РХ-МС. Додають ще 0,1мл Et₃SiH та 0,8мл ТФО в ДХМ (10%) і суміш перемішують протягом 2год. Розчинник видаляють та очищують екстракцією твердої речовини (Waters Oasis®MCX екстракційний картридж) з одержанням (4-амінофеніл)(2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)метанолу (6,0мг, вихід 50%). MS (ESI⁺): m/z 301,40 (M+H)⁺.

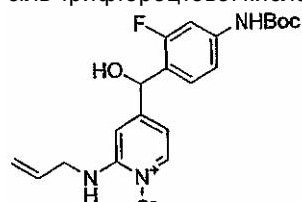
E) 1-(4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-Амінофеніл-(2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)метанол (6,0мг, 0,02ммоль) перетворюють на трет-(4-((2-(3-(диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину, дисіль трифтороцтової кислоти (6,1мг, вихід 43%). ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,82 (д, 1H, J=6,4Гц), 7,50 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,07 (м, 3H), 6,75 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,21-3,49 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,08 (м, 2H); MS (ESI⁺): m/z 480,31 (M+H)⁺.

Приклад 89

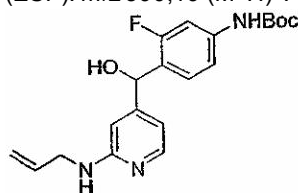


1-(4-((2-Амінопіридин-4-іл)метил)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



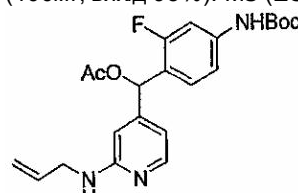
A) трет-Бутил-4-((2-(аліламіно)піридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамат

До розчину трет-бутил-4-((2-хлорпіридин-N-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамат (Стадія С Прикладу 87, 500мг, 1,36ммоль) в етанолі (14мл) додають аліламін (1,0мл, 13,6ммоль). Суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження розчинник видаляють та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 0%-15% MeOH в ДХМ з одержанням трет-бутил-4-((2-(аліламіно)піридин-N'-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамату (440мг, вихід 83%). MS (ESI⁺): m/z 390,19 (M+H)⁺.



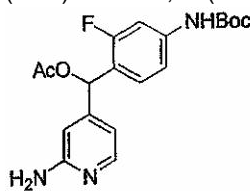
B) трет-Бутил-4-((2-(аліламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамат

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 87. трет-Бутил-4-((2-(аліламіно)піридин-N'-оксид-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамат (440мг, 1,13ммоль) перетворюють на трет-бутил-4-((2-(аліламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфенілкарбамат (400мг, вихід 95%). MS (ESI⁺): m/z 374,33 (M+H)⁺.



C) (2-(Аліламіно)піридин-4-іл)(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-фторфеніл)метилацетат

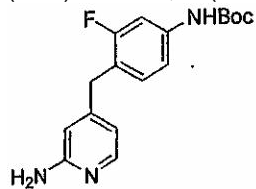
До розчину трет-бутил-4-((2-(аліламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-3-фторфеніл карбамату (400мг, 1,1ммоль) в ТГФ (10мл) додають діізопропілетиламін (ДІЕА) (0,2мл, 1,1ммоль), 4-диметиламінопіридин (ДМАП) (360мг, 3,0ммоль) та Ac₂O (0,29мл, 3,0ммоль). Суміш перемішують протягом ночі, після чого нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 1год. Після охолодження розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 0%-100% етилацетату в гексані з одержанням (2-(аліламіно)піридин-4-іл)(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-фторфеніл)метилацетату (390мг, вихід 85%). MS (ESI⁺): m/z 416,33 (M+H)⁺.



D) (2-Амінопіридин-4-іл)(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-фторфеніл)метилацетат

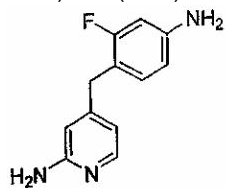
Розчин (2-(аліламіно)піридин-4-іл)(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-фторфеніл)метилацетату (380мг, 0,91ммоль) в суміші EtOH/H₂O (10:1, 40мл) дегазують пропусканням N₂ крізь розчин протягом

1 год. До суміші додають $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (80мг, 0,09ммоль). Розчин кип'ятять із зворотним холодильником для видалення розчинника та залишок очищують флеш-хроматографією на SiO_2 , з наступним очищенням препаративною ВЕРХ, з одержанням (2-амінопіридин-4-іл)(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-фторфеніл)метилацетату, сіль трифтороцтової кислоти (185мг, вихід 42%). MS (ESI^+): m/z 376,26 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Е) трет-Бутил-4-((2-амінопіридин-4-іл)метил)-3-фторфенілкарбамат

До розчину (2-амінопіридин-4-іл)(4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-фторфеніл)метилацетату у вигляді солі трифтороцтової кислоти (180мг, 0,37ммоль) в метанолі (10мл) додають 10% Pd/C (90мг). Суспензію перемішують в атмосфері водню протягом 1 год. Каталізатор видаляють і фільтрат упарюють під вакуумом. Далі залишок очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з елюванням 3% MeOH в ДХМ, з одержанням трет-бутил-4-((2-амінопіридин-4-іл)метил)-3-фторфенілкарбамату у вигляді солі трифтороцтової кислоти (73мг, вихід 46%). MS (ESI^+): m/z 318,24 ($\text{M}+\text{H}^+$).



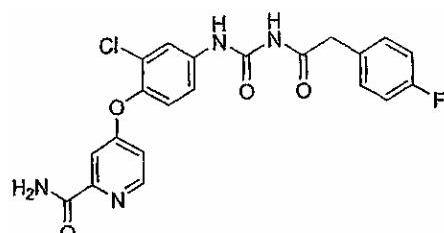
Ф) 4-(4-Аміно-2-фторбензил)піридин-2-амін

До розчину трет-бутил-4-((2-амінопіридин-4-іл)метил)-3-фторфенілкарбамату у вигляді солі трифтороцтової кислоти (73мг, 0,17ммоль) в ДХМ (4,0мл) додають ТФО (1,0мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і розчинник видаляють під вакуумом з одержанням 4-(4-аміно-2-фторбензил)піридин-2-аміну, дисіль трифтороцтової кислоти (70мг, вихід 93%). MS (ESI^+): m/z 218,12 ($\text{M}+\text{H}^+$).

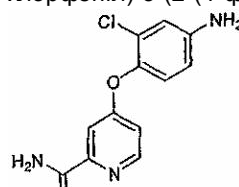
Г) 1-(4-((2-Амінопіридин-4-іл)метил)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-(4-Аміно-2-фторбензил)піридин-2-амін у вигляді подвійної солі ТФО (19мг, 0,042ммоль) перетворюють на трет-(4-((2-амінопіридин-4-іл)метил)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину, сіль трифтороцтової кислоти (19мг, вихід 88%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,94 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 7,76 (м, 3H), 7,50 (д, 1H, $J=11,5\text{Гц}$), 7,10-7,26 (м, 4H), 7,10 (м, 2H), 6,65 (д, 1H, $J=6,5\text{Гц}$), 6,55 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,65 (с, 2H); MS (ESI^+): m/z 397,26 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 90

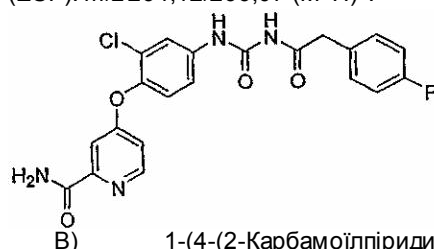


1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



А) 4-(4-Аміно-2-хлорфенокси)піколінамід

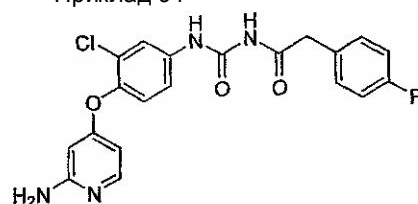
До розчину 4-аміно-2-хлорфенолу (Aldrich, 430мг, 3,0ммоль) в ДМФА (2,0мл) при кімнатній температурі додають трет-БуОК (352мг, 3,2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. До розчину далі додають 4-хлорпіколінамід (468мг, 3,0ммоль) та K_2CO_3 (221мг, 1,6ммоль). Одержану суспензію нагрівають до 90°C , витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження суспензію розбавляють 100мл етилацетату та 50мл води. Органічну фракцію відокремлюють і промивають розсолем ($2 \times 25\text{мл}$) та сушать над магнію сульфатом. Після фільтрування і упарювання, тверду речовину розтирають з 50мл дихлорметану. Тверду речовину далі збирають і промивають ДХМ ($2 \times 20\text{мл}$), EtOAc (5,0мл) та сушать з одержанням 4-(4-аміно-2-хлорфенокси)піколінамиду (320мг, вихід 40%). MS (ESI^+): m/z 264,12/266,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).



В) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-(4-Аміно-2-хлорфенокси)піколінамід (79мг, 0,30ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (65мг, вихід 49%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,52 (д, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 8,15 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,27 (м, 1H), 7,16 (м, 3H), 3,73 (с, 2H); MS (ESI^+): m/z 443,17 ($\text{M}+\text{H}^+$).

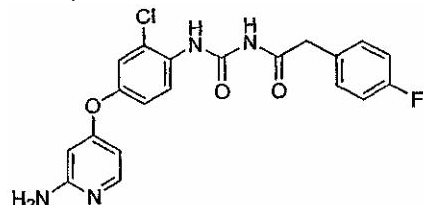
Приклад 91



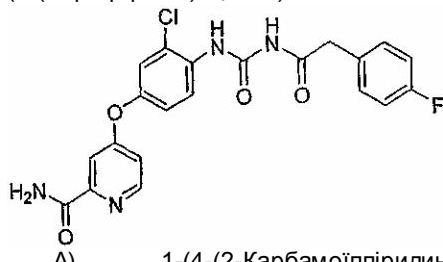
1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

До розчину 1-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини (Приклад 90, 27мг, 0,06ммоль) в ДМФА (1,0мл) додають H₂O (2,2мг, 0,12ммоль), піридин (0,04мл) та біс(трифторацетокси)фенілбензол (Aldrich, 39мг, 0,09ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішують протягом ночі, після чого очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту, який додатково перетворюють на 1-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид (19мг, вихід 70%) додаванням 1н HCl розчин (0,5мл). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,50 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,80-7,95 (м, 4H), 7,55 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,70 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 415,16 (M+H)⁺.

Приклад 92



1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



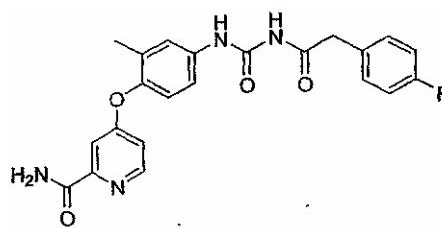
А) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 90. 4-(4-Аміно-3-хлорфенокси)піколінамід (39мг, 0,19ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (18мг, вихід 41%) після очищення препаративною ВЕРХ. MS (ESI⁺): m/z 443,13/445,14 (M+H)⁺.

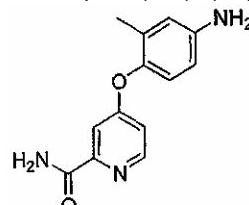
В) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Прикладу 91. 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (18мг, 0,04ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2-хлорфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (10мг, вихід 55%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,47 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, J=8,5Гц), 7,95 (д, 1H, J=7,5Гц), 7,88 (с, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,17 (м, 2H), 6,64 (д, 1H, J=7,5Гц), 6,13 (с, 1H), 3,76 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 415,18/417,17 (M+H)⁺.

Приклад 93



1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-метилфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина



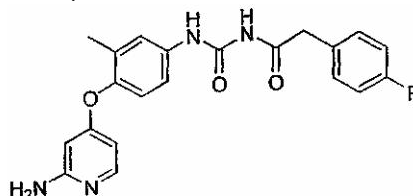
А) 4-(4-Аміно-2-метилфенокси)піколінамід

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 90. 4-Аміно-2-метилфенол (246мг, 2,0ммоль) перетворюють на трет-(4-аміно-2-метилфенокси)піколінамід (230мг, вихід 47%) MS (ESI⁺): m/z 244,15 (M+H)⁺.

В) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-метилфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-(4-Аміно-2-метилфенокси)піколінамід (48мг, 0,2ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-метилфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (35мг, вихід 41%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,92 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,44 (д, 1H, J=5,5Гц), 8,06 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,24 (д, 1H, J=2,0Гц), 7,06-7,12 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 2,02 (с, 3H); MS (ESI⁺): m/z 423,17 (M+H)⁺.

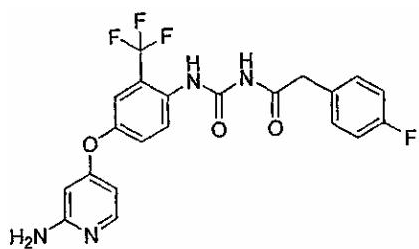
Приклад 94



1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-метилфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 91. 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-метилфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (27мг, 0,06ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-метилфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид (24мг, вихід 88%) після очищення ВЕРХ. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,18 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 7,88 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,73 (с, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,10 (м, 3H), 6,56 (д, 1H, J=7,0Гц), 5,91 (д, 1H, J=2,5Гц), 3,68 (с, 2H), 2,02 (с, 3H); MS (ESI⁺): m/z 395,20 (M+H)⁺.

Приклад 95

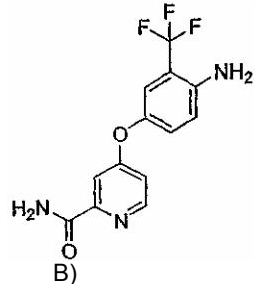


1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-(трифторметил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



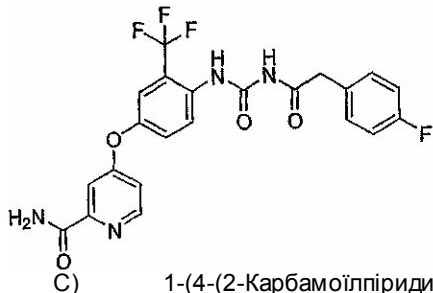
А) 4-Аміно-3-(трифторметил)фенол

До розчину 4-нітро-3-(трифторметил)фенолу (Aldrich, 414мг, 2,0ммоль) в 10мл MeOH додають 10% Pd/C (100мг). Суспензію перемішують в атмосфері азоту протягом 12год., після чого фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 4-аміно-3-(трифторметил)фенолу (350мг, вихід 95%), достатньо чистого для використання на наступній стадії MS (ESI⁺): m/z 178,02 (M+H)⁺.



В) 4-(4-Аміно-3-(трифторметил)феноксипіколінамід

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 90. 4-Аміно-3-(трифторметил)фенол (177мг, 1,0ммоль) в ДМФА (2,0мл) перетворюють на трет-(4-аміно-3-(трифторметил)феноксипіколінамід (вихід 180мг, 61%). MS (ESI⁺): m/z 298,20 (M+H)⁺.



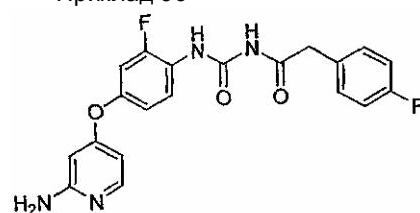
С) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2-(трифторметил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-(4-Аміно-3-(трифторметил)феноксипіколінамід (30мг, 0,1ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2-(трифторметил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (30мг, вихід 63%). MS (ESI⁺): m/z 477,12 (M+H)⁺.

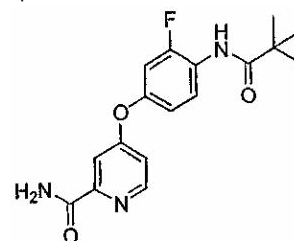
Д) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-(трифторметил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 91. 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2-(трифторметил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовину (26мг, 0,055ммоль) в ДМФА (1,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2-(трифторметил)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид (15мг, вихід 56%) після очищення препаративною ВЕРХ. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,40 (с, 1H), 11,28 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=8,5Гц), 7,97 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,88 (с, 2H), 7,72 (д, 1H, J=2,5Гц), 7,65 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 6,66 (д, 1H, J=2,5Гц), 3,75 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 449,14 (M+H)⁺.

Приклад 96



1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

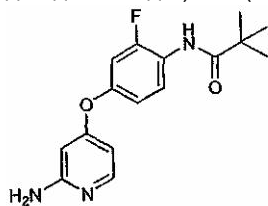


А) 4-(3-Фтор-4-піваламідофеноксипіколінамід

До розчину 4-аміно-3-фторфенолу (Oakwood Products Inc, 252мг, 2,0ммоль) в НМП (4,0мл) додають 4-хлорпіколінамід (312мг, 2,0ммоль) та DBEA (0,3мл). Розчин нагрівають до 250°C в мікрохвильовій печі. Після охолодження розчин розбавляють H₂O та розчин екстрагують етилацетатом (3×40мл). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем, сушать над MgSO₄. Після фільтрування і упарювання, залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 0-30% MeOH в ДХМ з одержанням фракції, що містить 4-(4-аміно-3-фторфеноксипіколінамід (чистота 50%, визначення ВЕРХ-УФ). MS (ESI⁺): m/z 248,12 (M+H)⁺.

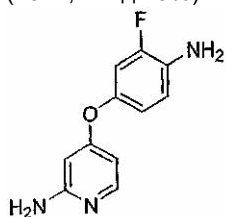
До розчину 4-(4-аміно-3-фторфеноксипіколінамід, одержаного на наступній стадії, в ТГФ (3,0мл) та ДХМ (10,0мл) додають 1н NaOH (5,0мл) та триметилацетилхлорид (0,25мл, 2ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішують протягом 2год. та після цього екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають розсолем та сушать над магнію сульфатом. Після фільтрування і упарювання, залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з елюванням 0%-100% етилацетату в гексані з одержанням 4-(3-фтор-4-

піваламідофенокси)піколінамід (110мг, вихід 17% для двох стадій). MS (ESI⁺): m/z 332,18 (M+H)⁺.



В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)піваламід

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 91. 4-(3-Фтор-4-піваламідофенокси)піколінамід (110мг, 0,33ммоль) в ацетонітрилі (4мл) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)піваламід (70мг, вихід 70%). MS (ESI⁺): m/z 304,21 (M+H)⁺.



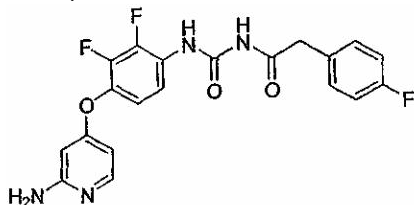
С) 4-(4-Аміно-3-фторфенокси)піридин-2-амін

До розчину N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)піваламіду (70мг, 0,23ммоль) в 3мл MeOH додають 2мл 6N HCl. Після цього суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом 48год. Після охолодження розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують видаленням твердої речовини (Waters Oasis®MCX екстракційний картридж) з одержанням 4-(4-аміно-3-фторфенокси)піридин-2-аміну (27мг, вихід 54%). MS (ESI⁺): m/z 220,21 (M+H)⁺.

Д) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-(4-Аміно-3-фторфенокси)піридин-2-амін (28мг, 0,095ммоль) в ТГФ (2,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини, сіль трифтороцтової кислоти (23мг, вихід 47%) після очищення препаративною ВЕРХ. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,94 (д, 1H, J=6,5Гц), 7,70 (с, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,16 (м, 3H), 6,64 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,11 (с, 1H), 3,75 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 399,12 (M+H)⁺.

Приклад 97



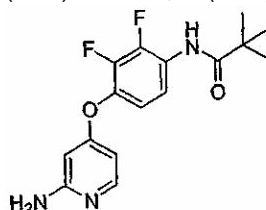
1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,3-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



А) 4-Аміно-2,3-дифторфенол

До розчину 1,2,3-трифтор-4-нітробензолу (Aldrich, 15,0г, 84,7ммоль) в ДМФА (25,0мл) додають K₂CO₃ (17,6г, 127,8ммоль) та бензиловий спирт (8,8мл, 85,0ммоль). Суспензію перемішують протягом ночі. До реакційної суміші, після чого додають H₂O (100мл) та розчин витримують при температурі 4°C протягом ночі. Далі залишок збирають і промивають H₂O з одержанням суміші двох ізомерів (22,4г) [1-(бензилокси)-2,3-дифтор-4-нітробензол та 2-(бензилокси)-3,4-дифтор-1-нітробензол у співвідношенні 1:1].

До розчину [1-(бензилокси)-2,3-дифтор-4-нітробензолу та 2-(бензилокси)-3,4-дифтор-1-нітробензолу] (22,4г, 84,5ммоль) в етилацетаті (20,0мл) та MeOH (100,0мл) додають 10% Pd/C (1,0г). Суспензію перемішують в атмосфері водню протягом 12год. Суспензію далі фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням суміші двох ізомерів (12,6г) [4-аміно-2,3-дифторфенол та 6-аміно-2,3-дифторфенол у співвідношенні 1:1]. MS (ESI⁺): m/z 146,00 (M+H)⁺.

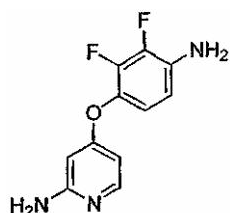


В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,3-дифторфеніл)піваламід

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 90. Суміш 4-аміно-2,3-дифторфенолу та 6-аміно-2,3-дифторфенолу (580мг, 4,0ммоль) в ДМФА (3,0мл) перетворюють на суміш 4-(4-аміно-2,3-дифторфенокси)піколінамід та 4-(6-аміно-2,3-дифторфенокси)піколінамід (300мг). MS (ESI⁺): m/z 266,13 (M+H)⁺.

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 96. Суміш 4-(4-аміно-2,3-дифторфенокси)піколінамід та 4-(6-аміно-2,3-дифторфенокси)піколінамід (300мг, 1,13ммоль) перетворюють до суміші 4-(2,3-дифтор-4-піваламідофенокси)піколінамід та 4-(2,3-дифтор-6-піваламідофенокси)піколінамід (406мг). MS (ESI⁺): m/z 350,20 (M+H)⁺.

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 91. Суміш 4-(2,3-дифтор-4-піваламідофенокси)піколінамід та 4-(2,3-дифтор-6-піваламідофенокси)піколінамід (400мг) реагує з біс(трифторацетокси)йодбензолом з одержанням N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,3-дифторфеніл)піваламіду, сіль трифтороцтової кислоти (120мг, вихід 24%) після очищення препаративною ВЕРХ. MS (ESI⁺): m/z 322,23 (M+H)⁺.



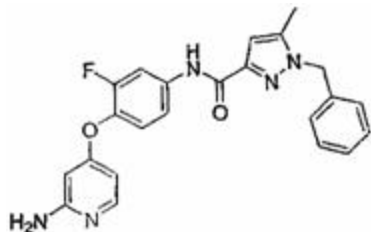
С) 4-(4-Аміно-2,3-дифторфенокси)піридин-2-амін

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 96. N'-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,3-дифторфеніл)піваламід, сіль трифтороцтової кислоти (120мг, 0,27ммоль) перетворюють на трет-(4-аміно-2,3-дифторфенокси)піридин-2-амін (52мг, вихід 81%). MS (ESI⁺): m/z 238,11 (M+H)⁺.

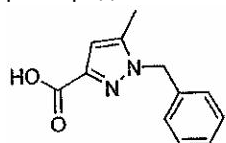
Д) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,3-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії F Прикладу 87. 4-(4-Аміно-2,3-дифторфенокси)піридин-2-амін (24мг, 0,10ммоль) в ТГФ (3,0мл) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,3-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, трифтороцтову кислоту (21мг, вихід 40%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,96 (д, 1H, J=8,5Гц), 7,73 (с, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,17 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 6,20 (д, 1H, J=2,0Гц), 3,75 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 417,10 (M+H)⁺.

Приклад 98



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-бензил-5-метил-1Н-піразол-3-карбоксаміду гідроклорид



А) 1-Бензил-5-метил-1Н-піразол-3-карбонова кислота

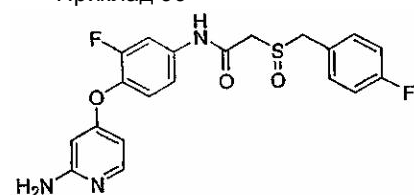
До розчину 1-бензилгідразину дигідроклориду (Aldrich, 0,98г, 5,0ммоль) в етанолі (30мл) додають ДІЕА (2,0мл) та етил-2,4-діоксопентаноат (0,70мл, 5,0ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. та упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в 1н NaOH (10мл). Розчин нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год. Після охолодження розчин екстрагують ДХМ (3×50мл). Водну фракцію нейтралізують до рН 2,0, після чого екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають розсолем та сушать над магнію сульфатом. Фільтрують та упарюють з одержанням 1-бензил-5-

метил-N-піразол-3-карбонової кислоти (1,0г, вихід 92%). MS (ESI⁺): m/z 217,12 (M+H)⁺.

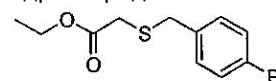
В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-бензил-5-метил-N3-піразол-3-карбоксаміду гідроклорид

4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24,25мг, 0,11ммоль) сполучають з 1-бензил-5-метил-N-піразол-3-карбоновою кислотою (25мг, 0,11ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1, з одержанням N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-бензил-5-метил-1R-піразол-3-карбоксаміду гідроклориду (10мг, вихід 20%) після очищення препаративною ВЕРХ. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 7,8-7,98 (м, 3H), 7,00-7,65 (м, 9H), 6,71 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,65 (с, 2H), 2,24 (с, 3H); MS (ESI⁺): m/z 418,21 (M+H)⁺.

Приклад 99

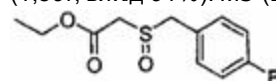


2-(4-Фторбензилсульфініл)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду гідроклорид



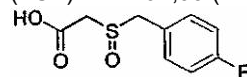
А) Етил-2-(4-фторбензилтіо)ацетат

До розчину етил-2-меркаптоацетату (Aldrich, 1,0мл, 9,1ммоль) в ацетонітрилі (10,0мл) додають K₂CO₃ (2,76г, 20,0ммоль) та 1-(бромметил)-4-фторбензол (2,27г, 12,0ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Після фільтрування і упарювання, залишок очищують флеш-колонковою хроматографією на SiO₂ з одержанням етил-2-(4-фторбензилтіо)ацетату (1,89г, вихід 91%). MS (ESI⁺): m/z 251,08 (M+H)⁺.



В) Етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетат

До розчину етил-2-(4-фторбензилтіо)ацетат (1,89г, 8,29ммоль) в ДХМ (20,0мл) при -40°C додають розчин м-ХПБК (77%, 1,86г, 8,29ммоль) в ДХМ (20,0мл) по краплях. Розчин перемішують в інтервалі від -40°C до кімнатної температури протягом ночі. Розчин далі гасять за допомогою зв'язаного з полімером діетиленаміну. Після фільтрування і упарювання, залишок очищують флеш-хроматографією на SiO₂ з одержанням етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетат (2,0г, вихід 98%). MS (ESI⁺): m/z 267,09 (M+H)⁺.



С) 2-(4-Фторбензилсульфініл)оцтова кислота

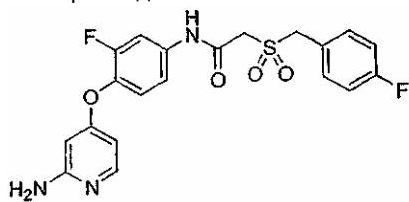
До розчину етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетат (1,60г, 6,55ммоль) в ТГФ (10,0мл) та MeOH (20,0мл) додають 1н NaOH (20,0ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Після видалення орга-

нічного розчинника при зниженому тиску, залишковий водний розчин нейтралізують 1н HCl (25,0мл). Екстрагують етилацетатом (3×100мл) та об'єднану органічну фракцію сушать над MgSO₄. Розчин далі фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 2-(4-фторбензилсульфініл)оцтову кислоту (1,25г, вихід 88%). MS (ESI⁺): m/z 217,05 (M+H)⁺.

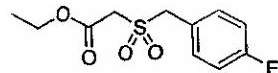
D) 2-(4-Фторбензилсульфініл)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду гідрохлорид

4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну дигідрохлорид (Сполука В Прикладу 24,29мг, 0,10ммоль) сполучають з 2-(4-фторбензилсульфініл)оцтову кислоту (22мг, 0,1ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням 2-(4-фторбензилсульфініл)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду гідрохлориду (17мг, вихід 37%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 7,97 (д, 1H, J=7,5Гц), 7,85 (м, 3H), 7,39-7,45 (м, 4H), 7,23 (т, 2H, J=7,5Гц), 6,70 (м, 1H), 6,13 (д, 1H, J=2,5Гц), 4,32 (д, 1H, J=11,0Гц), 4,11 (д, 1H, J=11,0Гц), 3,98 (д, 1H, J=13,0Гц), 3,65 (д, 1H, J=13,0Гц), MS (ESI⁺): m/z 418,26 (M+H)⁺.

Приклад 100

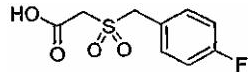


2-(4-Фторбензилсульфініл)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду гідрохлорид



A) Етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетат

До розчину етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетату (370мг, 1,52ммоль) в ДХМ (5,0мл) додають м-ХПБК (77%, 450мг, 2,0ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. та після цього гасять за допомогою зв'язаного з полімером діетилентриаміну (1,5г). Реакційну суміш фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетат (360мг, вихід 91%). MS (ESI⁺): m/z 283,10 (M+H)⁺.



B) 2-(4-Фторбензилсульфініл)оцтова кислота

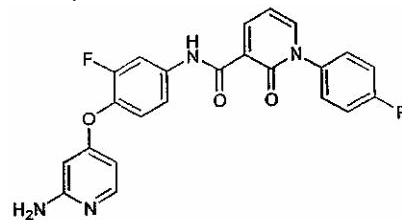
Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 99. Етил-2-(4-фторбензилсульфініл)ацетат (340мг, 1,31ммоль) перетворюють на трет-(4-фторбензилсульфініл)оцтову кислоту (270мг, вихід 81%). MS (ESI⁺): m/z 255,05 (M+H)⁺.

C) 2-(4-Фторбензилсульфініл)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду гідрохлорид

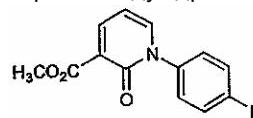
4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну дигідрохлорид (50мг, 0,17ммоль) сполучають з 2-(4-фторбензилсульфініл)оцтову кислоту (33мг,

0,14ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням 2-(4-фторбензилсульфініл)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетаміду гідрохлорид (30мг, вихід 45%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,40 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 7,97 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,80-7,90 (м, 3H), 7,47 (м, 4H), 7,26 (т, 2H, J=8,5Гц), 6,72 (д, 1H, J=7,0Гц), 6,14 (д, 1H, J=2,0Гц), 4,69 (с, 2H), 4,27 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 434,15 (M+H)⁺.

Приклад 101

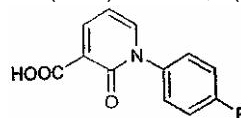


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид



A) Метил-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

До розчину метил-2-оксо-2Н-піран-3-карбоксилату (Aldrich, 2,31г, 15ммоль) в ТГФ (40мл) та ДМФА (10мл), додають 4-фторанілін (1,67г, 15ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 2,5год. Утворюється твердий осад. До проміжного аддукту 4-фтораніліну, утвореного на місці (in situ) шляхом реакції Міхаєля, додають ЕДКІ.HCl (3,85г, 20ммоль) та ДМАП (120мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають 1н водним HCl (50мл) та EtOAc (150мл), EtOAc фракцію відокремлюють і водну фракцію промивають етилацетатом (150мл), об'єднану EtOAc фракцію сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням напівтвердого матеріалу (~4,4г). До сирого продукту додають ефір (100мл) та метанол (15мл), перемішують та тверду речовину відфільтровують з одержанням продукту небажаної твердої речовини (870мг). Фільтрат упарюють з одержанням напівтвердої речовини сирого цільового продукту (2,95г, сирий 50%), який є достатньо чистим для використання на наступній стадії без подальшого очищення. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,23 (дд, 1H, J=7,2, 2,2Гц), 7,57 (дд, 1H, J=6,6, 1,7Гц), 7,32-7,34 (м, 2H), 7,17 (т, 2H, J=8,8Гц), 6,32 (т, 1H, J=7,1Гц), 3,89 (с, 3H); MS (ESI⁺) m/z 248,2 (M+H)⁺.



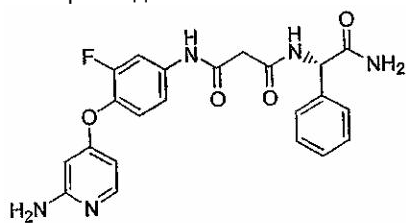
B) 1-(4-Фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Суміш метил 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат (сирий 2,45г, 12ммоль) та 6н водний NaOH (2,5мл) в метанолі (60мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. До реакційної суміші додають конц.

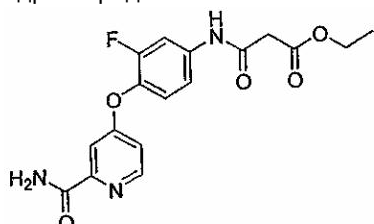
HCl (1мл) з повільним перемішуванням при кімнатній температурі та осаджену тверду речовину відфільтровують, промивають невеликою кількістю води та сушать з одержанням цільового продукту кислоти (2,1г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Фільтрат розчин упарюють під вакуумом. Залишок змішують водою (50мл) і промивають етилацетатом (2×130мл). Етилацетатні фракції сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Залишок розтирають з невеликою кількістю ефіром з одержанням другої порції продукту (195мг, 2,30г, загальний вихід 82%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,47 (дд, 1H, $J=7,2,2,2\text{Гц}$), 8,19 (дд, 1H, $J=6,6,1,7\text{Гц}$), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,42 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,78 (т, 1H, $J=7,1\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 234,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 58мг, 0,20ммоль) сполучають з 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота (47мг, 0,20ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-5-карбоксаміду гідрохлорид (22мг, вихід 23%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 13,40 (с, 1H), 12,13 (с, 1H), 8,58 (д, 1H, $J=5,0\text{Гц}$), 8,13 (д, 1H, $J=5,0\text{Гц}$), 8,07 (д, 1H, $J=10,0\text{Гц}$), 7,98 (д, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,89 (с, 2H), 7,40-7,60 (м, 6H), 6,72 (м, 2H), 6,17 (д, 1H, $J=2,5\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 435,18 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 102



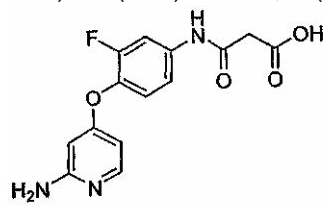
(S)-N¹-(2-Аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)малонаміду гідрохлорид



А) Етил-3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат

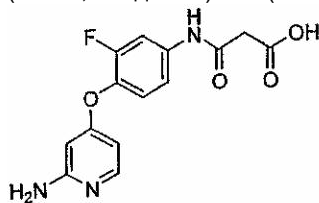
До розчину 4-(4-аміно-2-фторфенокси)ліколінаміду (Сполука В' Прикладу 24, 1,0г, 4,0ммоль) в ДМФА (10,0мл) додають DIEA (2,0мл) та етил-3-хлор-3-оксопропаноат (Aldrich, 0,75мл, 6,0ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. та додають додаткову кількість етил-3-хлор-3-оксопропаноату (0,20мл, 1,6ммоль). Суміш перемішують протягом 2год. та після цього розбавляють етилацетатом (200мл). Промивають H_2O і розсолом, далі сушать

над MgSO_4 . Після фільтрування і упарювання залишок розтирають ДХМ та фільтрують з одержанням етил-3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропаноату (900мг, вихід 62%). MS (ESI^+) m/z 362,28 ($\text{M}+\text{H}^+$).



В) Етил-3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 91. Етил-3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат (900мг, 2,5ммоль) в ДМФА (10,0мл) перетворюють на етил-3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат (710мг, вихід 86%). MS (ESI^+) m/z 334,26 ($\text{M}+\text{H}^+$).



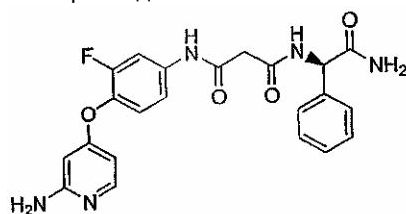
С) 3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанова кислота

Одержують за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 99. Етил-3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат (700мг, 2,10ммоль) перетворюють на трет-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (630мг, вихід 98%). MS (ESI^+) m/z 306,20 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Д) (S)-S¹-(2-Аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)малонаміду гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (30мг, 0,10ммоль) сполучають з (S)-2-аміно-2-фенілацетаміду гідрохлориду (Acros, 28мг, 0,15ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням (S)-N¹-(2-аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)малонаміду гідрохлориду (25мг, вихід 53%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 8,80 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,96 (д, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,77-7,90 (м, 4H), 7,20-7,45 (м, 8H), 6,70 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,39 (д, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 3,48 (д, 1H, $J=15,0\text{Гц}$), 3,41 (д, 1H, $J=15,0\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 438,26 ($\text{M}+\text{H}^+$).

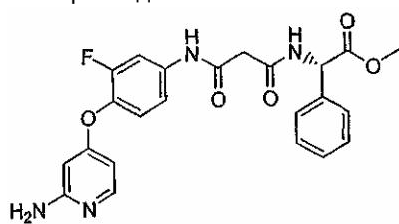
Приклад 103



(R)-N¹-(2-Аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)малонамиду гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука С Прикладу 102, 30мг, 0,10ммоль) сполучають з (R)-2-аміно-2-фенілацетаміду гідрохлоридом (Bachem, 28мг, 0,15ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С, Прикладу 1 з одержанням (R)-N¹-(2-аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)малонамиду гідрохлорид (14мг, вихід 30%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,76 (д, 1H, J=8,0Гц), 7,92 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,75-7,88 (м, 4H), 7,20-7,43 (м, 8H), 6,66 (м, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,35 (д, 1H, J=8,0Гц), 3,45 (д, 1H, J=15,0Гц), 3,37 (д, 1H, J=15,0Гц); MS (ESI⁺) m/z 438,23 (M+H)⁺.

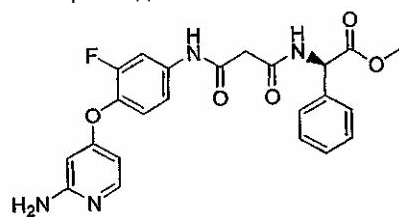
Приклад 104



(R)-Метил-2-(3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілацетату гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука С Прикладу 102, 30мг, 0,10ммоль) сполучають з (S)-метил-2-аміно-2-фенілацетату гідрохлоридом (Aldrich, 30мг, 0,10ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням (S)-метил-2-(3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілацетату гідрохлориду (21мг, вихід 43%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 9,04 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,97 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,75-7,88 (м, 3H), 7,42 (м, 7H), 6,72 (д, 1H, J=7,0Гц), 6,12 (с, 1H), 5,45 (д, 1H, J=7,0Гц), 3,63 (с, 3H), 3,43-3,38 (м, 2H); MS (ESI⁺) m/z 453,26 (M+H)⁺.

Приклад 105

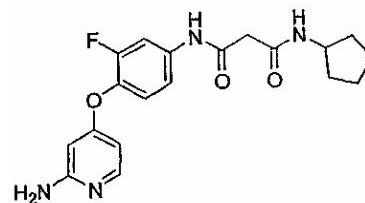


(R)-Метил-2-(3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілацетату гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука С Прикладу 102, 30мг, 0,10ммоль) сполучають з (R)-метил-2-аміно-2-фенілацетату гідрохлоридом (Aldrich, 30мг, 0,10ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С, Прикладу 1 з одержанням (R)-метил-2-(3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілацетату гідрохлорид (25мг, вихід 51%) ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 9,03 (д, 1H,

J=7,0Гц), 7,96 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,77-7,88 (м, 3H), 7,42 (м, 7H), 6,71 (д, 1H, J=7,5Гц), 6,12 (с, 1H), 5,44 (д, 1H, J=7,0Гц), 3,63 (с, 3H), 3,44-3,38 (м, 2H); MS (ESI⁺) m/z 453,29 (M+H)⁺.

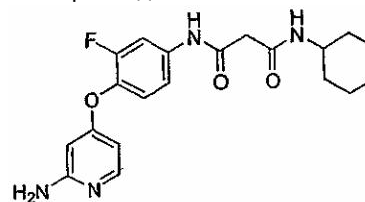
Приклад 106



N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-циклопентилмалонамиду гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука С Прикладу 102, 30мг, 0,10ммоль) сполучають з цикlopentааміном (Aldrich, 17мг, 0,2ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням N¹-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-циклопентилмалонамиду гідрохлориду (18мг, вихід 44%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 13,34 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,96 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,77-7,88 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 6,70 (д, 1H, J=7,5Гц), 6,12 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 1,37 (м, 2H); MS (ESI⁺) m/z 373,30 (M+H)⁺.

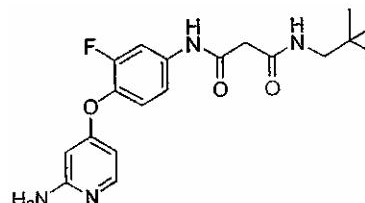
Приклад 107



N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-циклогексилмалонамиду гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука С Прикладу 102, 30мг, 0,10ммоль) сполучають з циклогексанамином (Aldrich, 20мг, 0,2ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням N¹-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-циклогексилмалонамиду гідрохлориду (22мг, вихід 52%). ¹H (DMSO-d₆) δ 14,00 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,97 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,88 (м, 3H), 7,44 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 6,14 (д, 1H, J=2,0Гц), 3,54 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 1,66-1,75 (м, 4H), 1,52 (м, 1H), 1,15-1,25 (м, 5H); MS (ESI⁺) m/z 387,32 (M+H)⁺.

Приклад 108

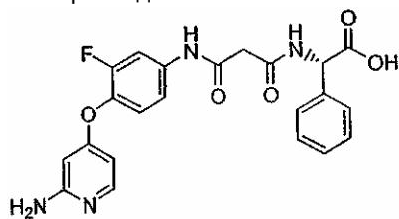


N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-неопентилмалонамиду гідрохлорид

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука С Прикладу 102, 30мг, 0,10ммоль) сполучають

з 2,2-диметилпропан-1-аміном (Aldrich, 12мг, 0,2ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 1 з одержанням N¹-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-N³-неопентилмалонамиду гідрохлориду (13мг, вихід 32%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 13,34 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,96 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,87 (м, 3H), 7,44 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 6,13 (д, 1H, J=2,0Гц), 3,34 (с, 2H), 2,91 (д, 2H, J=6,5Гц), 0,84 (с, 9H); MS (ESI⁺) m/z 375,32 (M+H)⁺.

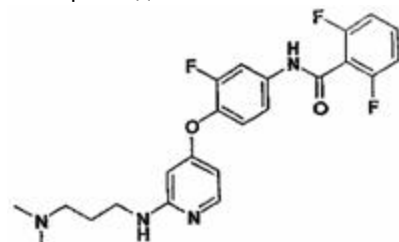
Приклад 109



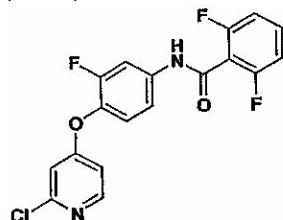
(S)-2-(3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілоцтової кислоти гідрохлорид

З використанням методики, подібної до описаної для Стадії С Прикладу 99, (S)-метил-2-(3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілацетату гідрохлорид (Сполука D Прикладу 102, 14мг, 0,028ммоль) гідролізують з одержанням (S)-2-(3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніламіно)-3-оксопропанамідо)-2-фенілоцтової кислоти гідрохлориду (13мг, вихід 97%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 13,20 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,92 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,95 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,87 (д, 1H, J=11,0Гц), 7,70 (с, 2H), 7,41 (м, 8H), 6,69 (д, 1H, J=7,5Гц), 6,12 (д, 1H, J=2,0Гц), 5,35 (д, 1H, J=7,5Гц), 3,42 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 439,27 (M+H)⁺.

Приклад 110



N-(4-(2-(3-(Диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2,6-дифторбензаміду гідрохлорид



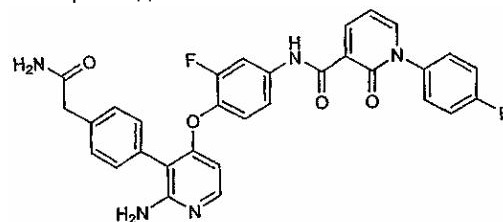
A) N-(4-(2-Хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2,6-дифторбензамід

Розчин 4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторбензоламіну (Сполука В Прикладу 20, 64мг, 0,27ммоль), ТГФ (1мл), Et₃N (100мкл) обробляють по краплях 2,6-дифторбензоїлхлоридом (Aldrich, 33мкл, 0,27ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш розподіляють між EtOAc та насиченим водним NaHCO₃, EtOAc фракцію відокремлюють, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (102мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI⁺): m/z 418,18 (M+H)⁺.

Б) N-(4-(2-(3-(Диметиламіно)пропіламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2,6-дифторбензаміду гідрохлорид

Суміш N-(4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-2,6-дифторбензаміду (70мг, 0,19ммоль), 3-(диметиламіно)пропіламіну (44мл, 0,35ммоль), CS₂CO₃ (85мг, 0,26ммоль) та CuCl (17мг, 0,17ммоль) у флаконі з нагвинчуваною кришкою продувають азотом. НМП та до суміші додають 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандіон (31мг, 0,17ммоль), після чого нагрівають до 120°C, витримуючи при цій температурі протягом 4год. Суміш охолоджують, розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO₃ та EtOAc фракцію відокремлюють, сушать (MgSO₄) та упарюють під вакуумом з одержанням сирого продукту. Очищення залишку препаративною ВЕРХ (колонка С) та перетворюють на гідрохлорид за способом, подібним до Стадії D Прикладу 33, з одержанням названої в заголовку сполуки (7мг, 7%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. MS (ESI⁺): m/z 517,37 (M+H)⁺.

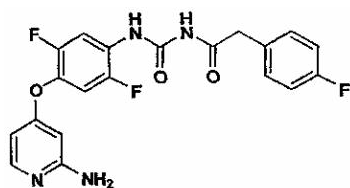
Приклад 111



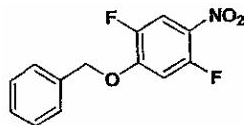
N-(4-(2-Аміно-3-(4-(2-аміно-2-оксоетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Розчин 2-(4-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетаміду (Сполука С Прикладу 78, 18мг, 0,05ммоль) в ДМФА (1,5мл) обробляють 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоною кислотою (Сполука В Прикладу 101, 11мг, 0,05ммоль), ДІПЕА (10мл, 0,06ммоль) та ТБТУ (19мг, 0,06ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40год. Суміш упарюють під вакуумом та залишок очищують препаративною ВЕРХ (колонка А) з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти ТФО розчиняють в безводному MeOH та обробляють сумішшю 1М HCl/Cl/Et₂O при 0°C та перемішують протягом 5хв. Після цього суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (15мг, 47%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 5,56 (дд, 1H, J=2,2, 7,1Гц), 8,13 (дд, 1H, J=2,2, 6,7Гц), 8,00 (дд, 1H, J=2,2, 12,6Гц), 7,96 (д, 1H, J=7,7Гц), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,48-7,33 (м, 10H), 6,94 (с, 1H), 6,72 (дд, 1H, J=7,2, 7,2Гц), 6,38 (д, 1H, J=7,2Гц), 3,95 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 568,23 (M+H)⁺.

Приклад 112

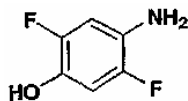


1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



A) 1-((2,5-Дифтор-4-нітрофенокси)метил)бензол

Суміш 2,4,5-трифторнітробензолу (5,4г, 30,8ммоль), бензилового спирту (3,2мл, 30,8ммоль) та калію карбонату (6,4г, 46,1ммоль), в ДМФА (20мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 72год. Додають воду (60мл) і суміш охолоджують до 4°C, витримуючи при цій температурі протягом 24год. Одержаний осад фільтрують, промивають водою та сушать під вакуумом з одержанням продукту (7,5г, 92%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,90-7,94 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 5H), 6,85-6,90 (м, 1H), 5,22 (с, 2H).



B) 4-Аміно-2,5-дифторфенол

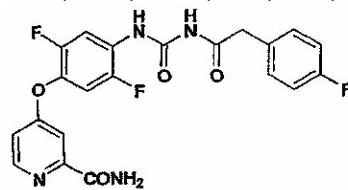
До колби вміщують 1-((2,5-дифтор-4-нітрофенокси)метил)бензол (4,1г, 15,6ммоль), який далі видаляють, після чого тричі продувають азотом, додають 10% паладієм на вугіллі (0,40г). До твердих речовин, в атмосфері азоту, додають безводний метанол (100мл). Суміш далі перемішують в атмосфері водню протягом 16год. Крізь реакційну суміш пропускають азот протягом 30хв., після чого фільтрують крізь шар броунмілериту, який далі промивають метанолом. Фільтрат упарюють під вакуумом, після чого здійснюють азеотропну перегонку з толуолом з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді темно-коричневої твердої речовини (2,2г, 99%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,05 (ш с, 1H), 6,53-6,65 (м, 2H), 4,68 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 146 ($\text{M}+\text{H}^+$).



C) 4-(4-Аміно-2,5-дифторфенокси)піколінамід

До суміші калію гідриду (30-35% дисперсія в мінеральному маслі, 1,9г, 13,9ммоль) в ДМФА (30мл) додають 4-аміно-2,5-дифторфенол (1,7г, 11,6ммоль) у вигляді розчину в ДМФА (5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год. додають 4-хлорпіколінамід (1,8г, 11,6ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 135год.

Суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять за допомогою 10% водного літію хлориду після чого екстрагують тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO_4), фільтрують та упарюють під вакуумом. Одержану тверду речовину розподіляють між хлороформ та водою. Органічну фракцію промивають розсолон, сушать (MgSO_4) фільтрують та упарюють під вакуумом до одержання твердої речовини (3,0г, 98%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,51-8,57 (м, 1H), 8,14 (ш с, 1H), 7,74 (ш с, 1H), 7,37-7,38 (м, 1H), 7,17-7,30 (м, 2H), 6,74-6,80 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), MS (ESI^+) m/z 266 ($\text{M}+\text{H}^+$).



D) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

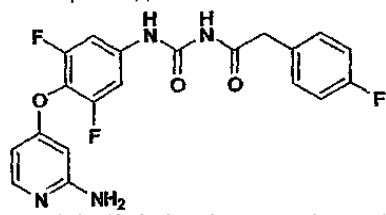
До гомогенної суміші 4-(4-аміно-2,5-дифторфенокси)піколінамід (0,15г, 0,57ммоль) в ТГФ (5мл) додають діізопропілетиламін (0,10мл, 0,57ммоль). Суміш перемішують протягом 2хв. при кімнатній температурі, після чого додають 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанат (Сполука D Прикладу 11,0,36М в толуолі, 2,0мл, 0,72ммоль). Після 3,5год., 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанат (0,36М в толуолі, 2,0мл, 0,72ммоль) додають до реакційної суміші. Після проходження ще 2год. до реакційної суміші додають 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанат (0,36М в толуолі, 2,0мл, 0,72ммоль). Суміш далі перемішують протягом 16год., після чого упарюють під вакуумом. Залишок обробляють Et_2O та ультразвуком і одержану білу тверду речовину видаляють фільтрацією. Тверду речовину обробляють Et_2O та двічі обробляють ультразвуком, після чого фільтрування дає білу тверду речовину (0,23г, 91%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 8,56 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,21-8,26 (м, 1H), 8,16 (ш с, 1H), 7,76 (ш с, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,12-7,44 (м, 6H), 3,77 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}^+$).

E) 1-(4-{2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)-ацетил)сечовини гідрохлорид

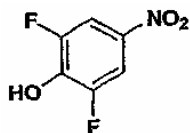
Біс(трифторацетокси)йодбензол (Aldrich, 0,18г, 0,42ммоль) додають до розчину 1-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)-ацетил)сечовини (0,13г, 0,30ммоль), води (0,01мл, 0,60ммоль) та піридину (0,05мл, 0,66ммоль) в ДМФА (2мл) при кімнатній температурі. Після проходження 10хв., додають ще ДМФА (2мл). Реакційну суміш далі перемішують протягом 16год., після чого упарюють під вакуумом приблизно до половини початкового об'єму. Одержану суміш розподіляють між 6N HCl та водний розчин екстрагують Et_2O і об'єднані органічні фракції відкидають. Водну фракцію нейтралізують NaHCO_3 (водн.) та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать (Na_2SO_4), фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (з елюванням 0-5% MeOH в CHCl_3) та відповідні фракції

упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в ТГФ (1мл), охолоджують до 0°C та обробляють HCl (4н в діюсані, 0,5мл, 2,0ммоль). Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 1год., після чого ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (73мг, 53%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 13,54 (ш с, 1H), 11,35 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 8,24-8,28 (м, 1H), 7,95-8,01 (м, 3H), 7,73-7,77 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 2H), 7,16-7,20 (м, 2H), 6,72-6,74 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,78 (с, 2H); HRMS (ESI⁺): 417,1175 (M+H)⁺ обчислено, 417,1187 (M+H)⁺ знайдено.

Приклад 113

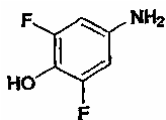


1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)-ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



А) 2,6-Дифтор-4-нітрофенол

2,6-Дифторфенол (10,0г, 76,9ммоль) перетворюють на названу сполуку (12,7г, 94%) за способом, подібним до умов, описаних Kirk et al. J. Heterocyclic Chem. 1976,13,1253. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,15 (ш с, 1H), 8,01-8,10 (м, 2H).



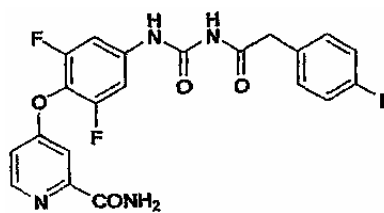
В) 4-Аміно-2,6-дифторфенол

2,6-Дифтор-4-нітрофенол (2,1г, 12,1ммоль) перетворюють на названу сполуку (1,7г, 99%) в за способом, подібним до описаного [Demopoulos et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 2706]. MS (ESI⁺) m/z 146 (M+H)⁺.



С) 4-(4-Аміно-2,6-дифторфенокси)піколінамід

4-Хлорпіколінамід (0,47г, 3,0ммоль) перетворюють на названу сполуку (0,23г, 29%) за способом, подібним до одержання сполуки С Прикладу 112, за винятком того, що застосовують 4-аміно-2,6-дифторфенол (0,44г, 3,0ммоль) замість 4-аміно-2,5-дифторфенолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H, J=5,6Гц), 8,22 (ш с, 1H), 7,83 (ш с, 1H), 7,45-7,46 (м, 1H), 7,30-7,32 (м, 1H), 6,43-6,49 (м, 2H), 5,94 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 266 (M+H)⁺.



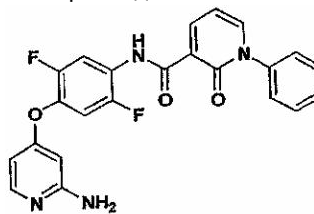
Д) 1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина 4-(4-Аміно-2,6-дифторфенокси)піколінамід

(104мг, 0,39ммоль) перетворюють на названу сполуку (91мг, 52%) за способом, подібним до одержання сполуки D Прикладу 112. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,50 (д, 1H, J=5,6Гц), 8,11 (ш с, 1H), 7,72 (ш с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,36-7,37 (д, 1H, J=2,3Гц), 7,23-7,31 (м, 3H), 7,11 (м, 2H), 3,69 (с, 2H); HRMS (ESI⁺), 445,1124 (M+H)⁺ обчислено, 445,1117 (M+H)⁺ знайдено.

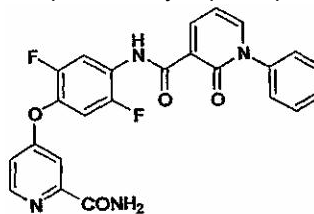
Е) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)-ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

1-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина (87мг, 0,20ммоль) перетворюють на названу сполуку за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112, за винятком того, що сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ (YMC S10 ODS, 30×500мм, 30хв. градієнт від 58% до 90% водного метанолу з 0,1% ТФО). Відповідні фракції упарюють, об'єднують та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (23мг, 22%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,09 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=7,2Гц), 7,62-7,72 (м, 4H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,09-7,14 (м, 2H), 6,68-6,70 (м, 1H), 6,17-6,18 (м, 1H), 3,69(с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 411 (M+H)⁺.

Приклад 114



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид



А) 4-(2,5-Дифтор-4-(2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)-фенокси)піколінамід

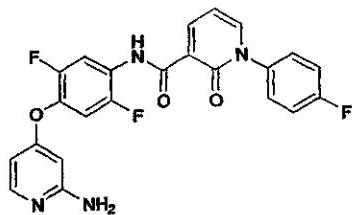
До гомогенної суміші 2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Сполука С Прикладу 57, 43мг, 0,20ммоль) в ДМФА (4мл) додають 1-гідрокси-бензотриазолу гідрат (22мг, 0,16ммоль). Суміш перемішують до гомогенізації, після чого додають 1-(3-диметиламінопропіл)-3-

етил-карбодііміду гідрохлорид (102мг, 0,53ммоль). Після проходження 2хв. додають 4-(4-аміно-2,5-дифторфенокси)піколінамід (Сполука С Прикладу 112, 53г, 0,20ммоль) і реакційну суміш перемішують, при кімнатній температурі протягом 17год. Реакційну суміш далі нагрівають до 40°C та перемішують ще протягом 143год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розподіляють між EtOAc та 10% LiCl (водн.). Органічну фракцію двічі промивають 10% LiCl (водн.), далі упарюють під вакуумом. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (з елюванням 1:3 гексан/EtOAc) та відповідні фракції упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (45мг, 49%). MS (ESI⁺) m/z 463 (M+H)⁺.

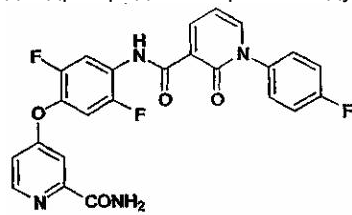
В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

4-(2,5-Дифтор-4-(2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)-фенокси)піколінамід (45мг, 0,10ммоль) перетворюють на названу сполуку (19мг, 40%) за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 13,40 (ш с, 1H), 12,47 (с, 1H), 8,53-8,57 (м, 2H), 8,12-8,13 (м, 1H), 7,92-7,93 (м, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 5H), 6,66-6,72 (м, 2H), 6,19 (с, 1H); HRMS (ESI⁺), 435,1269 (M+H)⁺ обчислено, 435,1258 (M+H)⁺ знайдено.

Приклад 115



N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид



А) 4-(2,5-Дифтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)піколінамід

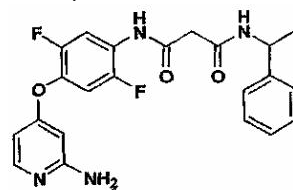
До гомогенної суміші 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Сполука В Прикладу 101, 50мг, 0,21ммоль) та 4-(4-аміно-2,5-дифторфенокси)піколінамід (Сполука С Прикладу 112, 69мг, 0,26ммоль) в ДМФА (3мл) додають ДІПЕА (0,05мл, 0,26ммоль) та *О*-бензотриазол-і-іл-N,N,N',N'-біс(тетраметиле)-гексафторфосфат (ТБТУ) (83мг, 0,26ммоль). одержаний розчин перемішують протягом 18год. після чого гасять за допомогою 10% LiCl (водн.). Суміш розподіляють між EtOAc та 10% LiCl (водн.), фракції розділяють, і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції двічі промивають 10% LiCl (водн.), далі упарюють під

вакуумом. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (з елюванням 1:3 гексан/EtOAc) та відповідні фракції упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (22мг, 22%). MS (ESI⁺) m/z 481 (M+H)⁺.

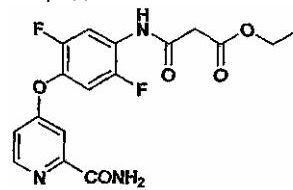
В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

4-(2,5-Дифтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)піколінамід (22мг, 0,04ммоль) перетворюють на названу сполуку (21мг, 95%) за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 13,71 (ш с, 1H), 12,43 (с, 1H), 8,48-8,57 (м, 2H), 8,10-8,13 (м, 1H), 7,93-7,95 (м, 3H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,53-7,56 (м, 2H), 7,29-7,39 (м, 2H), 6,64-6,72 (м, 2H), 6,10 (с, 1H); HRMS (ESI⁺), 453,1175 (M+H)⁺ обчислено, 453,1168 (M+H)⁺ знайдено.

Приклад 116

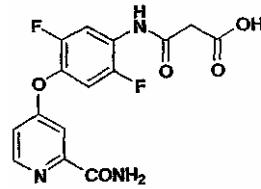


(±)-N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-N-(1-фенілетил)малонаміду гідрохлорид



А) Етил-3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропаноат

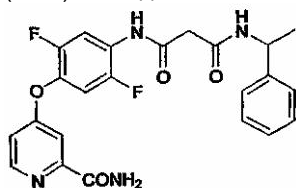
4-(4-Аміно-2,5-дифторфенокси)піколінамід (Сполука С Прикладу 112, 1,0г, 3,9ммоль) перетворюють на названу сполуку (320мг, 22%) за способом, подібним до одержання сполуки А Прикладу 102. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,54 (д, 1H, J=5,5Гц), 8,14-8,17 (м, 2H), 7,75 (ш с, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,42-7,43 (м, 1H), 7,24-7,25 (м, 1H), 4,12 (к, 2H, J=7,2Гц), 3,60 (с, 2H), 1,20 (т, 3H, J=7,2Гц); MS (ESI⁺) m/z 380 (M+H)⁺.



В) 3-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропанова кислота

До гетерогенної суміші етил-3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропаноату (305мг, 0,80ммоль) в метанолі (8мл) додають водний 1M NaOH (1,70мл, 1,70ммоль). Після 1год. перемішування суміш підкислюють водним 1N HCl (5мл). Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, після чого об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та упарюють під вакуумом з одержан-

ням названої в заголовку сполуки (317мг), яку застосовують без подальшого очищення. HRMS (ESI^+), 352,0745 ($\text{M}+\text{H}^+$) обчислено, 352,0752 ($\text{M}+\text{H}^+$) знайдено.

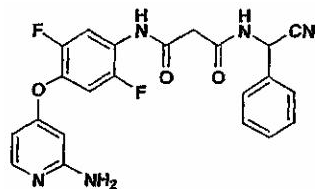


C) (±)-4-(2,5-Дифтор-4-(3-оксо-3-(1-фенілетиламіно)пропанамідо)-фенокси)піколінамід
До гомогенної суміші 3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропанової кислоти (89мг, 0,25ммоль) та (±)-1-феніл-етанаміну (Aldrich, 0,05мл, 0,38ммоль) в ДМФА (3мл) додають ДІПЕА (0,07мл, 0,38ммоль) та О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-біс(тетраметилен)уронію гексафторфосфат (ТБТУ) (121мг, 0,38ммоль). Одержаний розчин перемішують протягом 15год. після чого гасять за допомогою 10% LiCl (водн.). Суміш розподіляють між EtOAc та 10% LiCl (водн.), фракції розділяють і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції двічі промивають 10% LiCl (водн.), далі упарюють під вакуумом. Залишок очищують за допомогою силікагель chromatography (з елюванням 1:3 гексан/EtOAc) та відповідні фракції упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (42мг, 37%). HRMS (ESI^+), 455,1532 ($\text{M}+\text{H}^+$) обчислено, 455,1528 ($\text{M}+\text{H}^+$) знайдено.

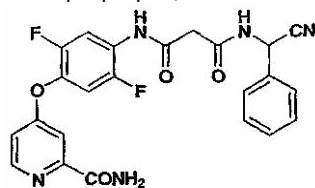
D) (±)-N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-N³-(1-феніл-етил)малонамід гідрохлорид

(±)-4-(2,5-Дифтор-4-(3-оксо-3-(1-фенілетиламіно)пропанамідо)фенокси)-піколінамід (41мг, 0,09ммоль) перетворюють на названу сполуку (26мг, 62%) за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112. ¹H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,46 (с, 1H), 8,70 (д, 1H, J=7,8Гц), 8,21-8,26 (м, 1H), 8,00 (д, 1H, J=7,2Гц), 7,89 (с, 2H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,22-7,36 (м, 5H), 6,73-6,76 (м, 1H), 6,21-6,22 (м, 1H), 4,93-4,96 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 1,35 (д, 3H, J=7,0Гц); HRMS (ESI^+), 427,1582 ($\text{M}+\text{H}^+$) обчислено, 427,1574 ($\text{M}+\text{H}^+$) знайдено.

Приклад 117



(±)-N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-N³-(ціано(феніл)-метил)малонамід, сіль трифтороцтової кислоти

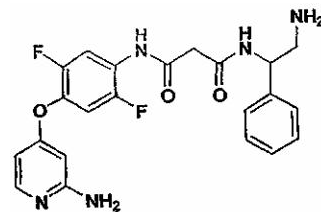


A) (±)-4-(4-(3-(Ціано(феніл)метиламіно)-3-оксопропанамідо)-2,5-дифторфенокси)піколінамід
3-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (Сполука В Прикладу 116, 70мг, 0,20ммоль) перетворюють на названу сполуку (67мг, 72%) за способом, подібним до одержання сполуки С Прикладу 116, за винятком того, що (±)-2-аміно-2-фенілацетонітрил гідрохлорид (Aldrich, 47мг, 0,28ммоль) застосовують замість (±)-1-фенілетанамін. MS (ESI^+) m/z 466 ($\text{M}+\text{H}^+$).

B) (±)-N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-N³-(ціано(феніл)метил)малонамід, сіль трифтороцтової кислоти

(±)-4-(4-(3-(Ціано(феніл)метиламіно)-3-оксопропанамідо)-2,5-дифторфенокси)піколінамід (65г, 0,14ммоль) перетворюють на названу сполуку за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112, за винятком того, що сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ (YMC S10 ODS, 30×500мм, 30хв. градієнт від 34% до 90% водний метанол з 0,1%ТФО). Відповідну фракцію упарюють в об'єднують та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (38мг, 49%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 9,47 (д, 1H, J=7,63Гц), 8,21-8,26 (м, 1H), 7,99 (д, 1H, J=7,2Гц), 7,86 (ш с, 2H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 5H), 6,74-6,77 (м, 1H), 6,20-6,22 (м, 2H), 3,55 (м, 2H); HRMS (ESI^+), 438,1378 ($\text{M}+\text{H}^+$) обчислено, 438,1374 ($\text{M}+\text{H}^+$) знайдено.

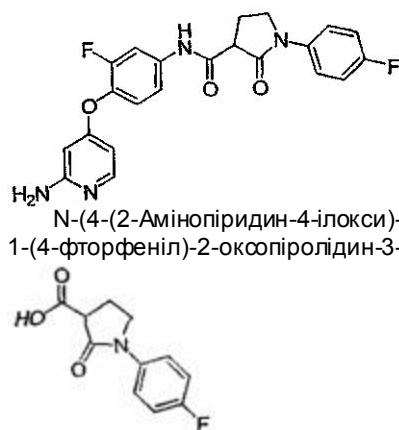
Приклад 118



(±)-N¹-(2-Аміно-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)малонамід, дисіль трифтороцтової кислоти

(±)-N¹-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)-N³-(ціано(феніл)-метил)малонамід, сіль трифтороцтової кислоти (Сполука В Прикладу 117, 21мг, 0,04ммоль) перетворюють на названу сполуку за способом, подібним до умов, описаних [Campiani, et al. (Tetrahedron 2002, 58, 3689)]. Кобальту бори́д був придбаний у Alfa Aesar. Сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ (YMC S5 ODS, 10×250мм, 30хв. градієнт від 10% до 90% водний метанол з 0,1% ТФО). Відповідні фракції об'єднують та ліофілізують з одержанням названої в заголовку сполуки (5мг, 21%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,72 (д, 1H, J=8,5Гц), 8,12-8,17 (м, 1H), 7,90-7,94 (м, 3H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 4H), 6,60-6,62 (м, 1H), 6,09-6,10 (м, 1H), 5,09-5,10 (м, 1H), 3,10-3,50 (м, 6H); HRMS (ESI^+), 442,1691 ($\text{M}+\text{H}^+$) обчислено, 442,1678 ($\text{M}+\text{H}^+$) знайдено.

Приклад 119



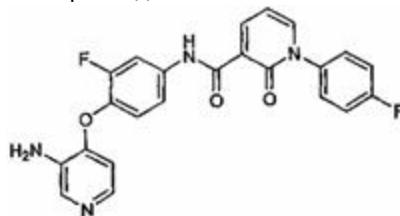
А) 1-(4-Фторфеніл)-2-оксопіролідін-3-карбонова кислота

До розчину 6,6-диметил-5,7-диоксапіро[2,5]-окта-4,8-діону (Aldrich, 51мг, 0,3ммоль) в ДМФА (0,5мл) при кімнатній температурі додають 4-фторанілін (Aldrich, 33мг, 0,3ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 90°C, витримуючи при цій температурі протягом 2год., охолоджують до кімнатної температури використовують безпосередньо на наступній стадії.

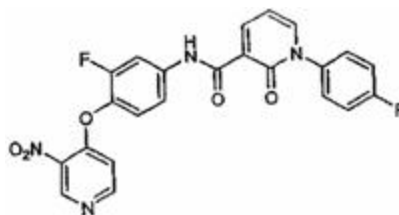
В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксопіролідін-3-карбоксамід

До суміші 1-(4-фторфеніл)-2-оксопіролідін-3-карбонової кислоти (0,3ммоль), 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-2-аміну (Сполука В Прикладу 24, 21,9мг, 0,1ммоль) в ДМФА (0,5мл), додають НАТУ (76мг, 0,2ммоль) та з наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,1мл, 0,57ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та після цього гасять за допомогою 2мл метанолу. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ. Цільові фракції об'єднують, нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO_3 та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (18мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,76 (ш с, 1H), 7,95 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,91 (м, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,44 (т, 1H, $J=10,0\text{Гц}$), 7,24 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 6,11 (д, 1H, $J=2,8\text{Гц}$), 3,91 (м, 2H), 3,78 (т, 1H, $J=5,0\text{Гц}$), 2,41 (м, 2H); MS (ESI^+) m/z 425,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 120



N-(4-(3-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід



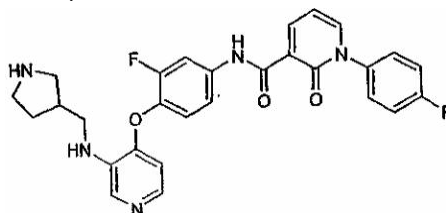
А) N-(3-Фтор-4-(3-нітропіридин-4-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Одержують з 3-фтор-4-(3-нітропіридин-4-ілокси)бензоламіну (Сполука А Прикладу 72) за способом, подібним до описаного для Прикладу 62, з одержанням названої в заголовку сполуки (89%) у вигляді щільної твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,13 (с, 1H), 8,72 (дд, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 8,60 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 8,07 (д, 1H, $J=12\text{Гц}$), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,45 (т, 1H, $J=8\text{Гц}$), 7,40-7,32 (м, 3H), 6,99 (д, 1H, $J=4\text{Гц}$), 6,76 (т, 1H, $J=8\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 465,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В) N-(4-(3-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (10% MeOH/EtOAc) з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (58%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,07 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, $J=7,6_5$ 2,4Гц), 8,14 (дд, 1H, $J=6,4,2\text{Гц}$), 8,04 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H, $J=13,2,2,4\text{Гц}$), 7,66 (д, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,22 (тс 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 6,74 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 6,46 (д, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 5,26 (ш с, 2H); MS (ESI^+): m/z 435,26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 121

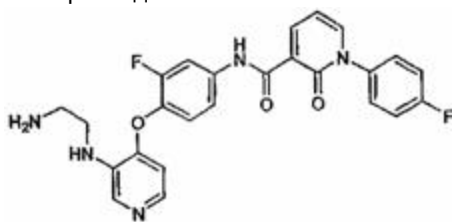


N-(3-Фтор-4-(3-(піролідін-3-ілметиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід гідрохлорид

До N-(4-(3-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (Приклад 120, 30мг, 0,07ммоль) в ДХЕ (1мл) додають 5-форміл-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (CB Research та Development Inc, 28мг, 0,14ммоль), оцтову кислоту (5мкл, 0,084ммоль), далі натрію триацетоксиборгідрид (23мг, 0,104ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6год. додають другу порцію натрію триацетоксиборгідриду (23мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год., до реакційної суміші вмішують 4н HCl в діоксані (5мл) та перемішують ще 1год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 10% MeOH/EtOAc (10мл) і промивають насиченим роз-

чином натрію бікарбонату (10мл). Здійснюють зворотну екстракцію водної фракції за допомогою 10мл 10% MeOH/EtOAc і об'єднані органічні фракції сушать над безводним Na₂SO₄, після чого упарюють під вакуумом. Одержаний сирий продукт очищують препаративною ВЕРХ. Відповідну фракцію упарюють для видалення метанол, після чого підлужують насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Водний розчин екстрагують 10% MeOH/EtOAc (3×20мл) та об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na₂SO₄, після чого упарюють під вакуумом. Залишок ліофілізують з сумішшю ацетонітрил (1мл)/вода (3мл)/1н водний HCl (0,2мл) з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (25мг, 60%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=7,6,2Гц), 8,30 (с, 1H), 8,16 (дд, 1H, J=6,4,2Гц), 8,10 (дд, 1H, J=12,8,2Гц), 8,00 (дд, 1H, J=6,4Гц), 7,64-7,58 (м, 3H), 7,52 (т, 1H, J=9,2Гц), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,00 (д, 1H, J=6Гц), 6,75 (т, 1H, J=7,2Гц), 3,72-3,64 (м, 3H), 3,37-3,26 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,75-1,68 (м, 1H); MS (ESI⁺) m/z 518,29 (M+H)⁺.

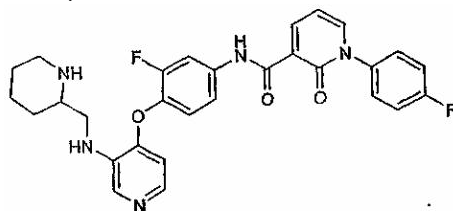
Приклад 122



N-(4-(3-(2-Аміноетиламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Одержують за способом, подібним до Прикладу 121, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (52%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, J=7,6,2,4Гц), 8,25 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H, J=6,8,2,4Гц), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,96 (д, 1H, J=6,4Гц), 7,56-7,52 (м, 3H), 7,42-7,34 (м, 3H), 6,92 (д, 1H, J=6Гц), 6,68 (т, 1H, J=6,8Гц), 3,50-3,48 (м, 2H), 3,00-2,99 (м, 2H); MS (ESI⁺) m/z 478,29 (M+H)⁺.

Приклад 123

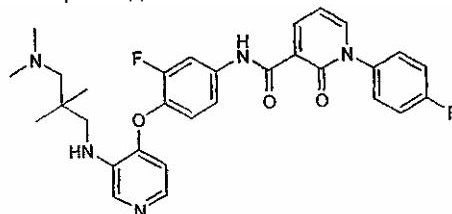


N-(3-Фтор-4-(3-(піперидин-2-ілметиламіно)піридин-4-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Одержують за способом, подібним до Прикладу 121, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (71%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 8,59 (дд, 1H, J=7,2,2Гц), 8,51 (с, 1H), 8,16 (дд, 1H, J=6,8,2Гц), 8,11 (дд, 1H, J=13,2,2,4Гц), 8,02 (д, 1H, J=6,4Гц), 7,63-7,58 (м, 3H), 7,51 (т, 1H, J=8,8Гц),

7,46-7,41 (м, 2H), 7,01 (д, 1H, J=6Гц), 6,75 (т, 1H, J=6,8Гц), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 2,86-2,84 (м, 1H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 3H), 1,58-1,44 (м, 2H); MS (ESI⁺) m/z 532,31 (M+H)⁺.

Приклад 124

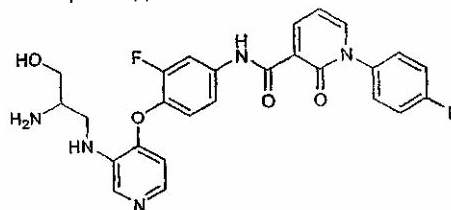


S

N-(4-(3-(3-(Диметиламіно)-2,2-диметилпропіламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Одержують за способом, подібним до Прикладу 121, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (58%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, J=7,6, 2Гц), 8,09 (дд, 1H, J=6,8, 2,4Гц), 8,03 (дд, 1H, J=13,2,2,4Гц), 7,90 (д, 1H, J=6,4Гц), 7,56-7,51 (м, 3H), 7,44 (т, 1H, J=8,8Гц), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,92 (д, 1H, J=6,4Гц), 6,68 (т, 1H, J=7,2Гц), 3,33 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,07 (с, 6H); MS (ESI⁺) m/z 548,34 (M+H)⁺.

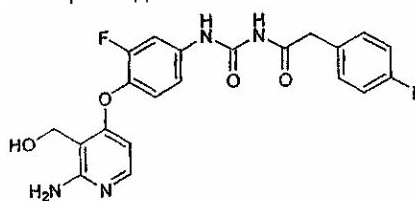
Приклад 125



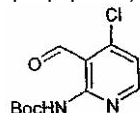
N-(4-(3-(2-Аміно-3-гідроксипропіламіно)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Одержують за способом, подібним до Прикладу 121, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (65%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, J=7,2,2Гц), 8,30 (с, 1H), 8,09 (дд, 1H, J=6,8,2,4Гц), 8,03 (дд, 1H, J=12,8,2Гц), 7,96 (д, 1H, J=6,4Гц), 7,56-7,52 (м, 3H), 7,43-7,35 (м, 3H), 6,93 (д, 1H, J=6Гц), 6,68 (т, 1H, J=7,2Гц), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 3H); MS (ESI⁺) m/z 508,27 (M+H)⁺.

Приклад 126

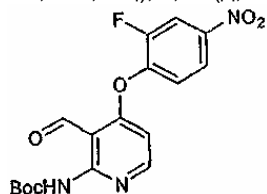


1-(4-(2-Аміно-3-(гідроксиметил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



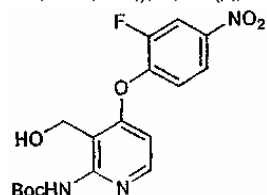
А) трет-Бутил-4-хлор-3-формілпіридин-2-ілкарбамат

До (4-хлор-піридин-2-іл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру (CB Research та Development Inc, 2,0г, 8,75ммоль) в ТГФ (18мл) в атмосфері азоту при -78°C , додають трет-BuLi (13,7мл, 21,9ммоль, 1,6М в гексану) по краплях. Після перемішування при -78°C , витримуючи при цій температурі протягом 45хв., розчин ДМФА (1,93мл) в ТГФ (2мл) додають по краплях. Реакційну суміш перемішують при -78°C , витримуючи при цій температурі протягом 30хв. та після цього дозволяють повільно нагрітися до кімнатної температури. Реакцію гасять за допомогою 1Н водного розчину HCl, після чого підлучують насиченим водним розчином натрію бікарбонату (50мл) та екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (0,95г, 42%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,47 (д, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 7,40 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 1,48 (с, 9H).



В) трет-Бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-формілпіридин-2-ілкарбамат

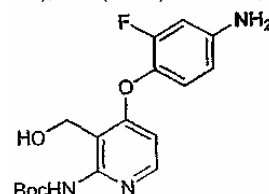
До 2-фтор-нітрофенолу (Aldrich, 700мг, 4,44ммоль) в ДМФА (5мл) додають натрію гідрід (60%, 180мг, 4,44ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5хв. до суміші додають розчин трет-бутил-4-хлор-3-формілпіридин-2-ілкарбамату (0,95г, 3,7ммоль) в 5мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують при 60°C , витримуючи при цій температурі протягом 20год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляють етилацетатом (50мл), промивають 10% водним розчином літію хлориду (2×40мл) з наступним додаванням насиченого водного розчину натрію бікарбонату (40мл), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (50% EtOAc в гексані) з одержанням названої в заголовку сполуки (1,0г, 72%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 10,59 (с, 1H), 8,37-8,25 (м, 2H), 7,67 (т, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,60 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 1,59 (с, 9H).



С) трет-Бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-(гідроксиметил)піридин-2-ілкарбамат

До трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-формілпіридин-2-ілкарбамату (75мг, 0,2ммоль) в метанолі (1мл) при 0°C додають натрію боргідрід

(7,6мг, 0,20ммоль). Після перемішування при 0°C , витримуючи при цій температурі протягом 30хв., реакцію гасять насиченим водним розчином амонію хлориду (1мл). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (5мл) і шари розділяють. Органічну фракцію сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (65мг, 86%) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,28 (дд, 1H, $J=10,4,2,8\text{Гц}$), 8,22-8,18 (м, 2H), 7,45 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,68 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 4,81 (с, 2H), 1,57 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 380,27 ($\text{M}+\text{H}^+$).



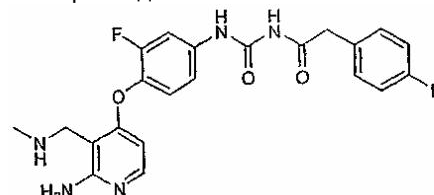
Д) трет-Бутил-4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-(гідроксиметил)піридин-2-ілкарбамат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,14 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 6,97 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,62-6,54 (м, 2H), 6,46 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 4,64 (с, 2H), 1,55 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 350,11 ($\text{M}+\text{H}^+$).

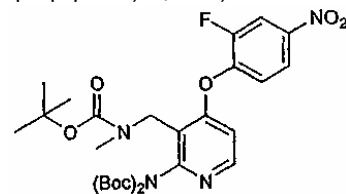
Е) 1-(4-(2-Аміно-3-(гідроксиметил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,99 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,82 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,74 (дд, 1H, $J=13,6,2,8\text{Гц}$), 7,31-26 (м, 3H), 7,19-7,02 (м, 3H), 6,16 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,57 (с, 2H), 3,69 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 429,16 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 127



1-(4-(2-Аміно-3-((метиламіно)метил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) трет-Бутил(2-біс-ВОС-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)метил(метил)карбамат

До трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-формілпіридин-2-ілкарбамату (Сполука В Прикладу 126,75мг, 0,2ммоль) в дихлоретані (1мл) при 0°C додають метиламін (240мкл, 0,24ммоль, 2М в ТГФ), оцтову кислоту (14мкл, 0,24ммоль), з насту-

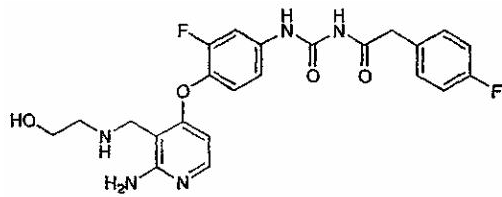
пним додаванням натрію триацетоксиборгидриду (400мг, 1,89ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16год. реакційну суміш розбавляють етилацетатом (5мл), промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату (5мл), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (20% MeOH/EtOAc) з одержанням трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-((метиламіно)метил)піридин-2-ілкарбамату (37мг, 47%) у вигляді жовтого масла.

До трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-((метиламіно)метил)піридин-2-ілкарбамату (48мг, 0,122ммоль) та ДМАП (16мг, 0,134ммоль) в дихлорметані (1мл) додають ди-трет-бутил дикарбонату (Aldrich, 32мг, 0,15ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі 30хв., виникає суміш біс- та трис-ВОС матеріалу (21). Додають додаткову порцію ДМАП та ди-трет-бутил дикарбонату. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв. реакційну суміш безпосередньо очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (44мг, 61%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,50 (д, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 8,15-7,97 (м, 2H), 7,43 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,07 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 4,64 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,44 (с, 27H); MS (ESI^+) m/z 593,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).

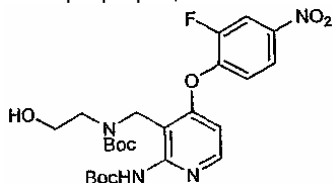
В) 1-(4-(2-Аміно-3-((метиламіно)метил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням HCl солі названої в заголовку сполуки (60%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,88 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,11-7,07 (м, 4H), 6,52 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,02 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,54 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 442,30 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 128



1-(4-(2-Аміно-3-((2-гідроксиетиламіно)метил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти



А) трет-Бутил (2-ВОС-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)метил(2-гідроксиетил)карбамат

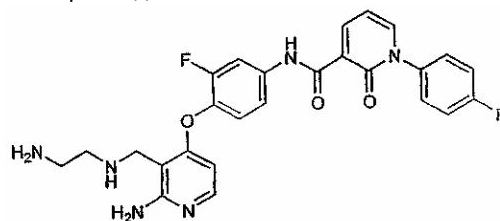
Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 127 з одержанням названої в заголовку сполуки (14%) у вигляді жовтого масла ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,30 (дд, 1H, $J=10,4,2,8\text{Гц}$), 8,23-8,20 (м,

2H), 7,52 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,64 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,71 (с, 2H), 3,65 (т, 2H, $J=6\text{Гц}$), 3,40 (м, 2H), 1,57 (с, 18H); MS (ESI^+) m/z 523,32 ($\text{M}+\text{H}^+$).

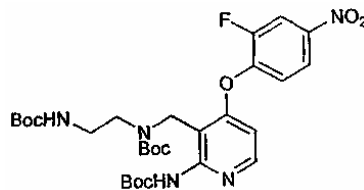
В) 1-(4-(2-Аміно-3-((2-гідроксиетиламіно)метил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина, сіль трифтороцтової кислоти

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням ТФО солі названої в заголовку сполуки (45%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 7,87 (дд, 1H, $J=12,8,2,4\text{Гц}$), 7,53-7,40 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,68 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,34 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,75 (т, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,18 (йй, 2H); MS (ESJ^+) m/z 472,24 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 129



N-(4-(2-Аміно-3-((2-аміноетиламіно)метил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти



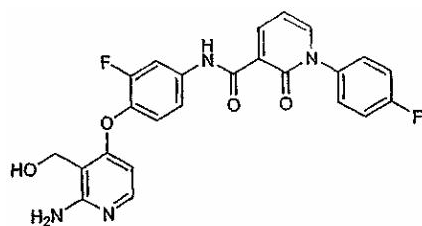
А) трет-Бутил (2-ВОС-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)метил(2-ВОС-аміноетил)карбамат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії А Прикладу 127, з одержанням названої в заголовку сполуки (19%) у вигляді жовтого масла ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,30 (дд, 1H, $J=10,2,4\text{Гц}$), 8,23-8,20 (м, 2H), 7,52 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,61 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,65 (с, 2H), 3,39 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 1,61 (с, 27H); MS (ESI^+) m/z 622,47 ($\text{M}+\text{H}^+$).

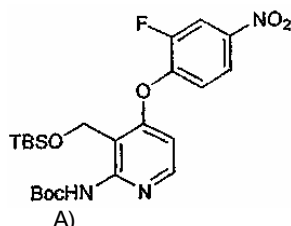
В) N-(4-(2-Аміно-3-((2-аміноетиламіно)метил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

Нітрогрупу відновлюють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, після чого утворюють амід за способом, подібним до Прикладу 62, з одержанням ТФО солі названої в заголовку сполуки (28%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,09 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, $J=7,2,2\text{Гц}$), 8,09 (дд, 1H, $J=6,4,2\text{Гц}$), 7,99 (дд, 1H, $J=12,8,2,4\text{Гц}$), 7,89 (д, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,39-7,33 (м, 3H), 6,68 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 6,07 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,25 (с, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,08 (м, 2H); MS (ESI^+) m/z 507,23 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 130

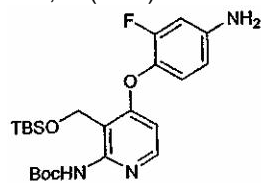


N-(4-(2-Аміно-3-(гідроксиметил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти



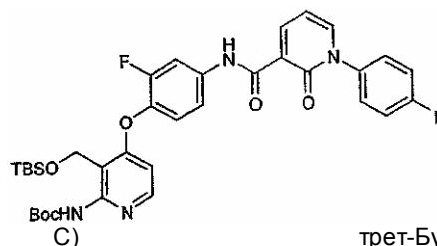
А) трет-Бутил-3-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-2-ілкарбамат

До трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-(гідроксиметил)піридин-2-ілкарбамату (Сполука С Прикладу 126,100мг, 0,26ммоль) в дихлорметані (3мл) додають імідазол (21мг, 0,31ммоль) з наступним додаванням трет-бутилдиметилсилілохлориду (40мг, 0,26ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год., додають другий еквівалент трет-бутилдиметилсилілохлориду (40мг, 0,26ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год., після цього розбавляють дихлорметаном (10мл), промивають водою (10мл), сушать над безводним Na_2SO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (50% EtOAc/гексан) з одержанням названої в заголовку сполуки (102мг, 79%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,16 (дд, 1H, $J=10,4,2,8\text{Гц}$), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,29 (т, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,53 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 4,84 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H), MS (ESI^+) m/z 494,29 ($\text{M}+\text{H}^+$).



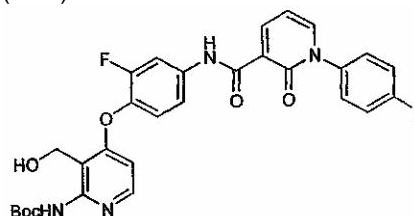
В) трет-Бутил-4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-((трет-бутилдиметилсилілокси)-метил)піридин-2-ілкарбамат

Виготовляють за способом, подібним до Стадії С Прикладу 59, з одержанням названої в заголовку сполуки (95мг, 98%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,90 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 6,76 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,43 (дд, 1H, $J=12,8,2,8\text{Гц}$), 6,39-6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 4,85 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,81 (с, 9H), 0,01 (с, 6H); MS (ESI^+) m/z 464,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).



трет-Бутил-3-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)піридин-2-ілкарбамат

Одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі 62, з одержанням названої в заголовку сполуки (86%) у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,51 (дд, 1H, $J=1,6,2,4\text{Гц}$), 7,93 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 7,84-7,80 (м, 2H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,21-7,15 (м, 3H), 7,06 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,57 (т, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 6,26 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 4,86 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); MS (ESI^+) m/z 679,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Д) трет-Бутил-4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-3-(гідроксиметил)піридин-2-ілкарбамат

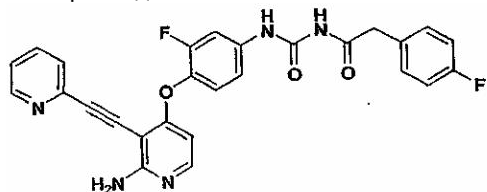
До трет-бутил-3-((трет-бутилдиметилсилілокси)метил)-4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)піридин-2-ілкарбамату (119мг, 0,176ммоль) в ТГФ (2мл) при кімнатній температурі додають тетрабутиламонію фторид (260мкл, 0,264ммоль, 1M в ТГФ). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв., реакційну суміш розбавляють етилацетатом (20мл), промивають водою з наступним додаванням розсолу (по 10мл), сушать над безводним MgSO_4 та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-колонковою хроматографією на силікагелі (5% MeOH/EtOAc) з одержанням названої в заголовку сполуки (66мг, 66%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,62 (дд, 1H, $J=7,2,2\text{Гц}$), 8,04 (д, 1H, $J=6\text{Гц}$), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 3H), 7,20 (т, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,67 (т, 1H, $J=6,8\text{Гц}$), 6,40 (д, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 4,78 (с, 2H), 1,49 (с, 9H); MS (ESI^+) m/z 565,17 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Е) N-(4-(2-Аміно-3-(гідроксиметил)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

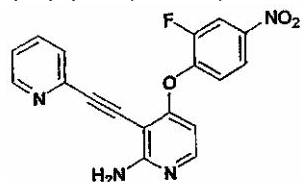
До трет-бутил-4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-3-(гідроксиметил)піридин-2-ілкарбамату (33 мг 0,058ммоль) в ТГФ (2мл) при кімнатній температурі додають 4н HCl в діоксані (10мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 8год. реакційну суміш упарюють під вакуумом. Одержаний сирий продукт очищують препаративною

ВЕРХ. Відповідну фракцію упарюють і додають толуол (2×3мл) та одержану суміш упарюють знову. Залишок ліофілізують з суміші ацетонітрил (1мл)/вода (3мл) з одержанням ТФО солі названої в заголовку сполуки (14мг, 42%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,08 (с, 1H), 8,52 (дд, 1H, $J=7,2,2\text{Гц}$), 8,09 (дд, 1H, $J=6,8,2\text{Гц}$), 7,99 (дд, 1H, $J=12,8,2,4\text{Гц}$), 7,81 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,30 (т, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 6,67 (т, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 6,21 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,58 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 465,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 131

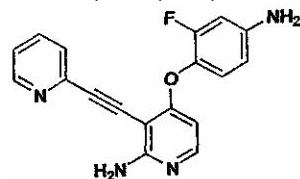


1-(4-(2-Аміно-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



А) 4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-амін

Розчин 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34, 100мг, 0,27ммоль), 2-етинілпіридину (Aldrich, 56мкл, 0,54ммоль), Et_3N (2мл) та ТГФ (2мл) дегазують за допомогою вакууму/продування азотом, після чого обробляють CuI (6мг, 0,032ммоль) та $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (20мг, 0,017ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60°C , витримуючи при цій температурі протягом 45хв., охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом. Суміш промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолном, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з використанням 0-1,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ з одержанням названої в заголовку сполуки (55мг, 57%) у вигляді твердої речовини оливково-зеленого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,53 (д, 1H, $J=5,1\text{Гц}$), 8,42-8,37 (м, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,96 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,71 (д, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,52 (т, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,36 (ддд, 1H, $J=7,6, 5,1, 1,0\text{Гц}$), 6,71 (с, 2H), 6,21 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$); MS (ESI^+) m/z 351,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



В) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-амін

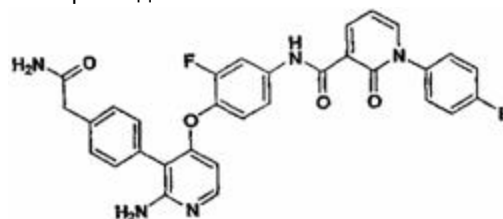
Названу в заголовку сполуку одержують відновленням 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-аміну (35мг,

0,10ммоль) з використанням цинкового пилю (65мг, 1,0ммоль) та NH_4Cl (53мг, 1,0ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 11. Це дає названу сполуку (25мг, 78%) у вигляді коричневого масла. MS (ESI^+) m/z 321,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

С) 1-(4-(2-Аміно-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-(2-(піридин-2-іл)етиніл)піридин-2-аміну (25мг, 0,078ммоль) та 0,3М розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилізоціанату в толуолі (Сполука D Прикладу 11, 0,26мл, 0,078ммоль) за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 11. Сирий продукт одержують препаративною ВЕРХ (колонка В), сіль ТФО перетворюють на гідрохлорид за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 36, з одержанням названої в заголовку сполуки (18мг, 40%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,62 (д, 1H, $J=4,6\text{Гц}$), 8,23 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,94-7,84 (м, 3H), 7,87-7,76 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 3H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,30 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H) MS (ESI^+) m/z 498,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

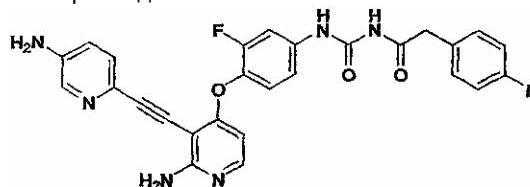
Приклад 132



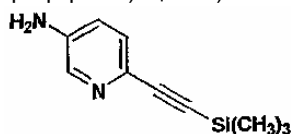
N-(4-(2-Аміно-3-(4-(2-аміно-2-оксоетил)феніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 2-(4-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)феніл)ацетаміду (Сполука С Прикладу 78, 18мг, 0,05ммоль) та 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Сполука В Прикладу 101, 11мг, 0,05ммоль) за способом, подібним до описаного в Прикладі 62. Сирий продукт одержують препаративною ВЕРХ (колонка В) з наступним перетворенням солі ТФО на гідрохлорид (15мг, 50%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 8,13 (дд, 1H, $J=6,6,2,2\text{Гц}$), 8,00 (дд, 1H, $J=12,6,2,2\text{Гц}$), 7,96 (д, 1H, $J=7,7\text{Гц}$), 7,59 (дд, 2H, $J=8,8,4,9\text{Гц}$), 7,47-7,41 (м, 6H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 6,72 (т, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 6,38 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 3,44 (с, 2H); MS (ESI^+) m/z 568,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

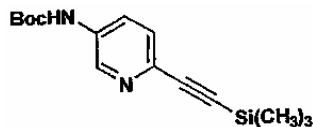
Приклад 133



1-(4-(2-Аміно-3-(2-(5-амінопіридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

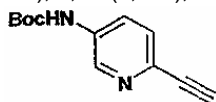


А) 6-(2-(Триметилсиліл)етиніл)піридин-3-амін
Суміш 3-аміно-6-бромпіридину (Alfa Aesar, 1,0г, 5,8ммоль), етинілтриметилсилану (1,7мл, 17,3ммоль), CH_3CN (3мл), ДМФА (2мл) та Et_3N (2мл) обробляють CuI (60мг, 0,32ммоль) та $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (114мг, 0,10ммоль) і суміш перемішують при 45°C , витримуючи при цій температурі протягом 1,5год. Додають ще етинілтриметилсилан (1,7мл, 17,3ммоль) і суміш перемішують протягом 2год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Фракцію EtOAc промивають розсоллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з використанням 0-6% EtOAc в гексані з одержанням названої в заголовку сполуки (0,75г, 68%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 7,85 (с, 1H), 7,15 (д, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,81 (д, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 5,76 (с, 2H), 0,19 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 191,20 ($\text{M}+\text{H}^+$).



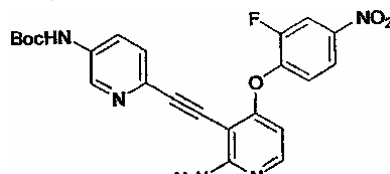
В) трет-Бутил-6-(2-(триметилсиліл)етиніл)піридин-3-ілкарбамат

Розчин 6-(2-(триметилсиліл)етиніл)піридин-3-аміну (0,5г, 2,6ммоль) в ТГФ охолоджують до -50°C та обробляють по краплях з 1,0М NaHMDS в ТГФ (5,3мл, 5,5ммоль). Суміш нагрівають до -20°C , обробляють БОС ангідридом у вигляді однієї порції та дозволяють нагрітись до кімнатної температури протягом 25хв. Суміш розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 та EtOAc фракцію відокремлюють і промивають розсоллом. EtOAc розчин сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на SiO_2 з використанням 0-25% EtOAc в гексані з одержанням продукту (0,5г, 67%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,80 (с, 1H), 8,58 (д, 1H, $J=2,0\text{Гц}$), 7,86 (дд, $J=8,6,2,5\text{Гц}$, 1H), 7,44 (д, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 1,47 (с, 9H), 0,22 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 291,34



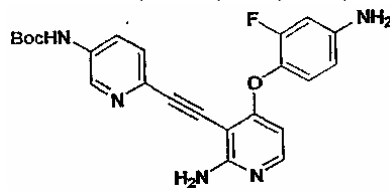
С) трет-Бутил-6-етинілпіридин-3-ілкарбамат
Розчин трет-бутил-6-(2-(триметилсиліл)етиніл)піридин-3-ілкарбамату (62мг, 0,21ммоль) в ТГФ (5мл) охолоджують до -15°C та обробляють 1,0М тетрабутиламонію фторидом (Aldrich, 0,25мл, 0,25ммоль) та перемішують протягом 40хв. Суміш упарюють під вакуумом та розподіляють між EtOAc та насиченим водним NaHCO_3 розчин. Фракцію EtOAc промивають роз-

соллом, сушать (MgSO_4) та упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (45мг, 100%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,78 (с, 1H), 8,58 (д, 1H, $J=2,5\text{Гц}$), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,46 (д, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 4,17 (с, 1H), 1,47 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 219,20



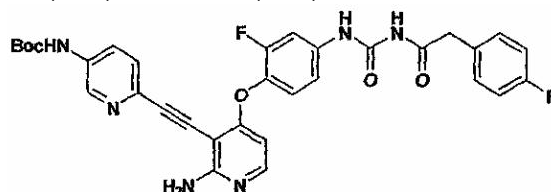
Д) трет-Бутил-6-(2-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин-3-ілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-6-етинілпіридин-3-ілкарбамату та 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34) за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 46 з виходом 44%. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,14 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,94 (д, 1H, $J=5,5\text{Гц}$), 7,89 (д, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,59 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,53-7,47 (м, 1H), 6,63 (ш с, 2H), 6,21 (д, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 1,47 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 466,22



Е) трет-Бутил-6-(2-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин-3-ілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-6-(2-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин-3-ілкарбамату за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 11 з кількісним виходом. MS (ESI^+): m/z 436,29 ($\text{M}+\text{H}^+$).



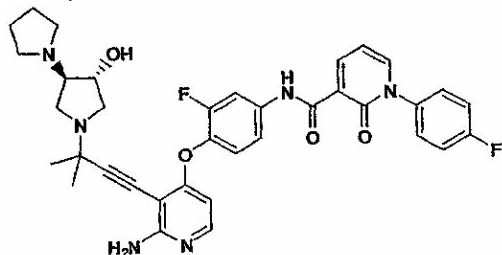
Ф) трет-Бутил-6-(2-(2-аміно-4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин-3-ілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-6-(2-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин-3-ілкарбамату за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 11, з виходом 80%. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11,02 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,59 (д, 1H, $J=2,5\text{Гц}$), 7,91 (дд, 1H, $J=8,6,2,5\text{Гц}$), 7,81 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,75 (дд, 1H, $J=12,7,2,5\text{Гц}$), 7,68 (д, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,44-7,27 (м, 5H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,47 (с, 2H), 5,86-5,81 (м, 1H), 1,48 (с, 9H); MS (ESI^+): m/z 615,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).

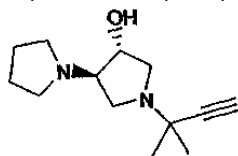
G) 1-(4-(2-Аміно-3-(2-(5-амінопіридин-2-іл)етиніл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Розчин трет-бутил-6-(2-(2-аміно-4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)фенокси)піридин-3-іл)етиніл)піридин-3-ілкарбамату (23мг, 0,037ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (0,5мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш упарюють під вакуумом та сирого продукту очищують препаративною ВЕРХ (колонка В) та перетворюють на гідрохлорид (11мг, 52%) за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 36. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (д, 1H, $J=2,7\text{Гц}$), 7,94 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,82 (д, 1H, $J=12,1\text{Гц}$), 7,66 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,45-7,45 (м, 2H), 7,35 (дд, 2H, $J=8,2, 5,5\text{Гц}$), 7,20 (д, 1H, $J=6,6\text{Гц}$), 7,16 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,24 (д, 1H, $J=6,6\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H); MS (ESI^+): m/z 515,19 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 134

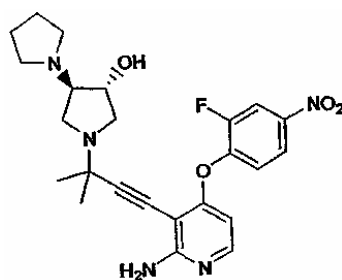


N-(4-(2-Аміно-3-(3-((3R,4R)-3-гідрокси-4-(піролідин-1-іл)піролідин-1-іл)-3-метилбут-1-ін-1-іл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, тригідрохлорид



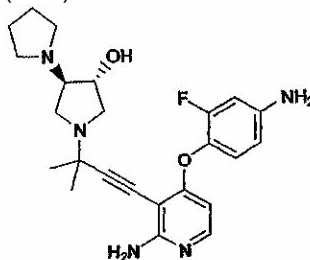
A) (3R,4R)-1-(2-Метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-ол

Суміш (3R,4R)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-олу (Lexicon Pharma, 1,56г, 10,0ммоль) та 3-хлор-3-метил-1-бутину (GFS Chemical, Inc, 1,36г, 13,2ммоль), ТГФ (15мл) та Et_3N (13,3ммоль) обробляють CuI (77мг, 0,78ммоль). Спостерігається екзотермічна реакція з одночасним утворенням осаду. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15год., суміш упарюють під вакуумом та розподіляють між EtOAc та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водну фракцію екстрагують двічі етилацетатом та об'єднані EtOAc фракції сушать (MgSO_4) та упарюють з одержанням твердої речовини світло-коричневого кольору (1,0г, 45%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,20 (ш с, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,95 (дд, 1H, $J=10,1, 6,6\text{Гц}$), 2,77 (дд, 1H, $J=10,1, 2,6\text{Гц}$), 2,64 (м, 3H), 2,61 (м, 2H), 2,55-2,46 (м, 1H), 2,26 (с, 1H), 1,85-1,74 (м, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,36 (с, 3H); MS (ESI^+): m/z 223,29 ($\text{M}+\text{H}^+$).



B) (3R,4R)-1-(4-(2-Аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)-2-метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-ол

Названу в заголовку сполуку одержують з (3R,4R)-1-(2-метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-олу та 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34) за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 35 з виходом 57%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,10 (дд, 1H, $J=10,2,2,5\text{Гц}$), 8,03 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,99 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,26 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 5,18 (ш с, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,70 (дд, 2H, $J=9,7,3,1\text{Гц}$), 2,66-1,15 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 5H), 1,33-1,32 (м, 2H), 1,32 (м, 3H); 1,34 (м, 3H); MS (ESI^+): m/z 470,20 ($\text{M}+\text{H}^+$).



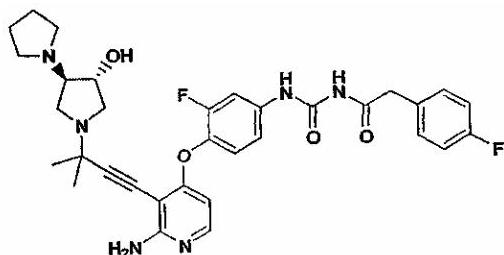
C) (3R,4R)-1-(4-(2-Аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)-2-метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-ол

Названу в заголовку сполуку одержують з (3R,4R)-1-(4-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)-2-метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-4-іл)піролідин-3-олу за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 11 з виходом 95%. MS(EST^+): m/z 440,37

D) N-(4-(2-Аміно-3-(3-((3R,4R)-3-гідрокси-4-(піролідин-1-іл)піролідин-1-іл)-3-метилбут-1-ін-1-іл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, тригідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з (3R,4R)-1-(4-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)-2-метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-олу та 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Сполука В Прикладу 101) за способом, подібним до описаного в Прикладі 62, з виходом 50%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,62-8,54 (м, 1H), 8,14 (дд, 3H, $J=6,6, 2,0\text{Гц}$), 8,05 (д, 1H, $J=13,2\text{Гц}$), 7,99 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,62-7,51 (м, 5H), 7,42 (т, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,78-6,70 (м, 1H), 6,32 (д, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 4,65 (ш с, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,71 (д, 2H, $J=16,8\text{Гц}$), 3,60 (м, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,70 (с, 6H), MS(ES^+): m/z 655,40 ($\text{M}+\text{H}^+$).

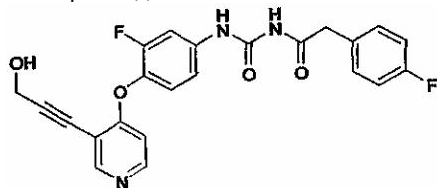
Приклад 135



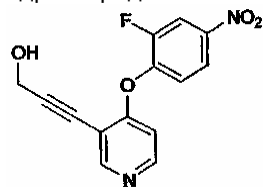
1-(4-(2-Аміно-3-(3-((3R,4R)-3-гідрокси-4-(піролідин-1-іл)піролідин-1-іл)-3-метилбут-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини тригідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з (3R,4R)-1-(4-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)-2-метилбут-3-ін-2-іл)-4-(піролідин-1-іл)піролідин-3-олу з виходом 40% за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 33. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,97 (д, 2H, $J=6,6\text{Гц}$), 7,80 (д, 1H, $J=11,7\text{Гц}$), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,16 (т, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,25 (д, 1H, $J=6,6\text{Гц}$), 4,63-4,53 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 2H), 3,08-2,99 (м, 4H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,89-1,77 (м, 2H), 1,64 (с, 6H); MS (ESI $^+$): m/z 619,41 (M+H) $^+$.

Приклад 136

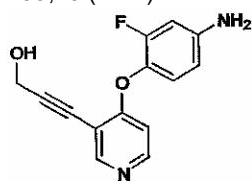


1-(3-Фтор-4-(3-(3-гідроксипроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 3-(4-(2-Фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують з 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридину (Сполука А Прикладу 33) та пропаргілового спирту (Aldrich) з виходом 77% за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 36. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,43 (дд, 1H, $J=10,7,2,5\text{Гц}$), 8,17 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,57 (т, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,04 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 5,40 (т, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 4,28 (д, 2H, $J=6,1\text{Гц}$); MS (ESI $^+$): m/z 289,15 (M+H) $^+$.



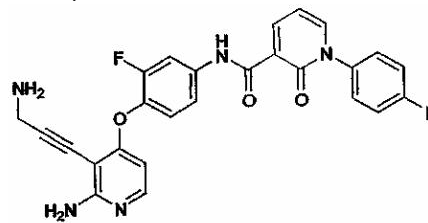
В) 3-(4-(4-Аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують в формі 3-(4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу з виходом 95% за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 11. MS (ESI $^+$): m/z 259,21 (M+H) $^+$.

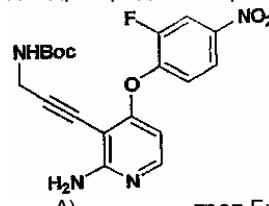
С) 1-(3-Фтор-4-(3-(3-гідроксипроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 3-(4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу з виходом 36% за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 11. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 7,82 (д, 1H, $J=12,2\text{Гц}$), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 2H), 6,89 (д, 1H, $J=6,1\text{Гц}$), 4,37 (с, 2H), 3,74 (с, 2H); MS (ESI $^+$): m/z 438,23 (M+H) $^+$.

Приклад 137

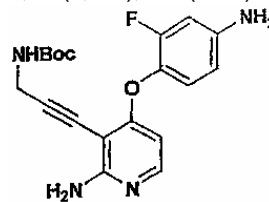


N-(4-(2-Аміно-3-(3-амінопроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідигідрохлорид



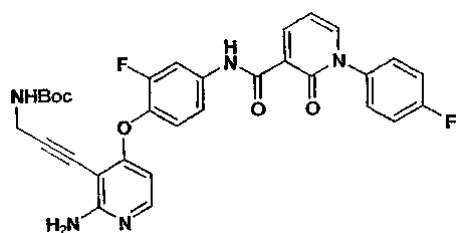
А) трет-Бутил-3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з N-Вос пропаргіламіну (Сполука А Прикладу 42) та 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34) за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 42 з виходом 59%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,35 (дд, 1H, $J=10,7,2,5\text{Гц}$), 8,12 (д, 1H, $J=9,2\text{Гц}$), 7,88 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 7,39 (т, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,31 (т, 1H, $J=5,1\text{Гц}$), 6,53 (с, 2H), 6,15 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 3,92 (д, 2H, $J=5,6\text{Гц}$), 1,36 (с, 9H); MS (ESI $^+$): m/z 403,34 (M+H) $^+$.



В) трет-Бутил-3-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-інілкарбамату з кількісним виходом за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 11. MS (ESI $^+$): m/z 373,35 (M+H) $^+$.



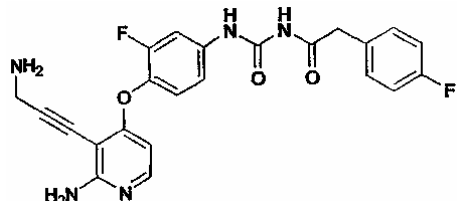
С) трет-Бутил-3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)феноксипіридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-3-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфеноксипіридин-3-іл)проп-2-інілкарбамату та 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Сполука В Прикладу 101) за способом, подібним до описаного в Прикладі 62 з виходом 48%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,07 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H, $J=7,1,2,0$ Гц), 8,12 (дд, 1H, $J=6,6,2,0$ Гц), 8,00-7,93 (м, 1H), 7,75 (д, 1H, $J=6,1$ Гц), 7,61 (д, 2H, $J=5,1$ Гц), 7,59 (д, 1H, $J=4,6$ Гц), 7,48-7,37 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,72 (т, 1H, $J=7,1$ Гц), 6,37 (ш с, 1H), 5,80 (д, 1H, $J=6,1$ Гц), 4,00 (д, 2H, $J=5,1$ Гц), 1,38 (с, 9H); MS (ESI $^+$): m/z 588,26 (M+H) $^+$.

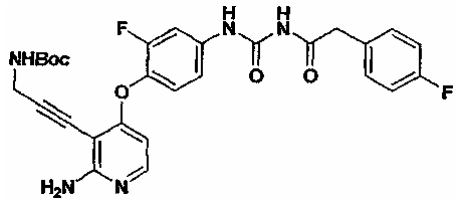
Д) N-(4-(2-Аміно-3-(3-амінопроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)феноксипіридин-3-іл)проп-2-інілкарбамату з виходом 80% за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 36. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,57 (дд, 1H, $J=7,1,2,0$ Гц), 8,51 (с, 2H), 8,14 (дд, 1H, $J=6,6,2,0$ Гц), 8,11-8,02 (м, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,60 (дд, 2H, $J=9,2, 5,1$ Гц), 7,53 (д, 1H, $J=9,2$ Гц), 7,46-7,37 (м, 3H), 6,76-6,71 (м, 1H), 6,20 (д, 1H, $J=6,6$ Гц), 4,11-4,04 (м, 2H); MS (ESI $^+$): m/z 488,16 (M+H) $^+$.

Приклад 138



1-(4-(2-Аміно-3-(3-амінопроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид



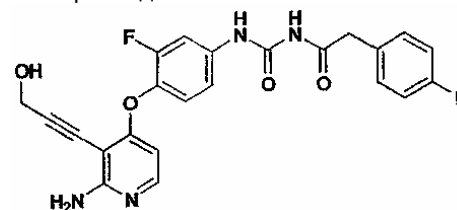
А) трет-Бутил-3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)феноксипіридин-3-іл)проп-2-інілкарбамат

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-3-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфеноксипіридин-3-іл)проп-2-інілкарбамату з виходом 38% за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 11. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,02 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 7,80-7,73-7,69 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 7,33 (д, 1H, $J=5,1$ Гц), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,37 (ш с, 1H), 5,76 (д, 1H, $J=6,1$ Гц), 4,00 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,38 (с, 9H); MS (ESI $^+$): m/z 552,24 (M+H) $^+$.

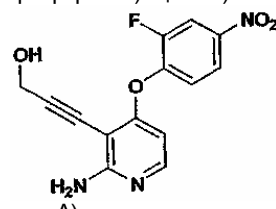
В) 1-(4-(2-Аміно-3-(3-амінопроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-(3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)уреїдо)феноксипіридин-3-іл)проп-2-інілкарбамату з виходом 65% за способом, подібним до описаного для Стадії Е Прикладу 11. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,05 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 8,48 (ш с, 3H), 7,90 (д, 1H, $J=6,6$ Гц), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 3H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,11 (д, 1H, $J=6,1$ Гц), 4,09-4,03 (м, 2H), 3,74 (с, 2H); MS (ESI $^+$): m/z 452,12 (M+H) $^+$.

Приклад 139

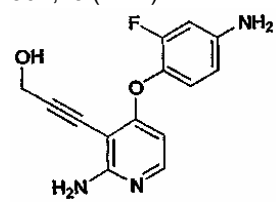


1-(4-(2-Аміно-3-(3-гідроксипроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 3-(2-Аміно-4-(2-фтор-4-нітрофеноксипіридин-3-іл)проп-2-ін-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують з пропаргілового спирту (Aldrich) та 4-(2-фтор-4-нітрофеноксипіридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу (Сполука С Прикладу 34) в 46% за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 36. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,40-8,34 (м, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,88 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,42 (т, 1H, $J=8,6$ Гц), 6,49 (с, 2H), 6,14 (д, 1H, $J=6,1$ Гц), 5,26-5,20 (м, 1H), 4,26 (д, 2H, $J=6,1$ Гц); MS (ESI $^+$): m/z 304,23 (M+H) $^+$.



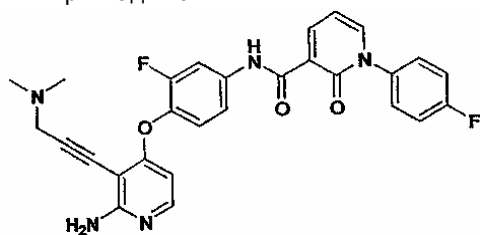
В) 3-(2-Аміно-4-(4-аміно-2-фторфеноксипіридин-3-іл)проп-2-ін-1-ол

Названу в заголовку сполуку одержують з 3-(2-аміно-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу з виходом 65%. MS (ESI⁺): m/z 274,21

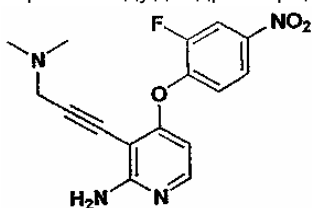
С) 1-(4-(2-Аміно-3-(3-гідроксипроп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 3-(2-аміно-4-(4-аміно-2-фторфенокси)піридин-3-іл)проп-2-ін-1-олу з виходом 48%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 7,86 (д, 1H, J=7,1Гц), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 3H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,14 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,74 (с, 2H); MS (ESI⁺): m/z 453,28 (M+H)⁺.

Приклад 140

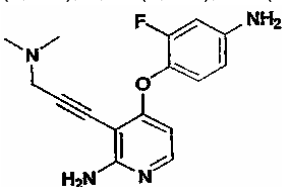


N-(4-(2-Аміно-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид



А) 3-(3-(Диметиламіно)проп-1-ініл)-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-2-амін

Названу в заголовку сполуку одержують з 1-диметилатіп-2-пропіну (Aldrich) та 4-(2-фтор-4-нітрофенокси)-3-йодпіридин-2-аміну (Сполука С Прикладу 34) з виходом 64% за способом, подібним до описаного для Стадії А Прикладу 42. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,36 (дд, 1H, J=10,7,2,5Гц), 8,11 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,93 (д, 1H, J=5,6Гц), 7,30 (т, 1H, J=8,6Гц), 6,43 (ш с, 2H), 6,28 (д, 1H, J=6,1Гц), 3,41 (с, 2H), 2,05 (с, 6H); MS (ESI⁺): m/z 331,28 (M+H)⁺.



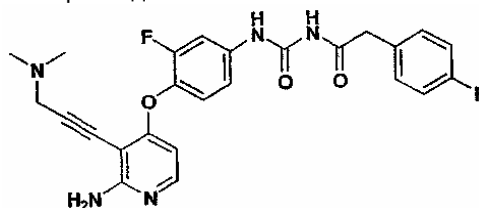
В) 4-(4-Аміно-2-фторфенокси)-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)піридин-2-амін

Названу в заголовку сполуку одержують з 3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)-4-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридин-2-аміну з виходом 77% за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 11. MS (ESI⁺): m/z 301,30 (M+H)⁺.

С) N-(4-(2-Аміно-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)піридин-2-аміну та 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (Сполука В Прикладу 101) за способом, подібним до описаного в Прикладі 62 з виходом 71%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,60-8,53 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (дд, 1H, J=6,6,2,2Гц), 8,05 (дд, 1H, J=12,7, 2,2Гц), 7,98 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,61 (д, 1H, J=5,3Гц), 7,58 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,37-7,47 (м, 3H), 6,16-6,69 (м, 1H), 6,30 (д, 1H, J=7,0Гц), 4,39 (с, 2H), 2,84 (с, 6H); MS (ESI⁺): m/z 480,28 (M+H)⁺.

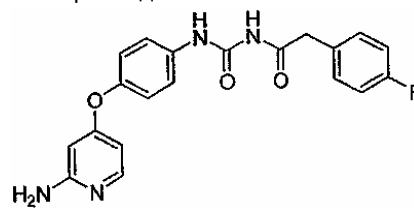
Приклад 141



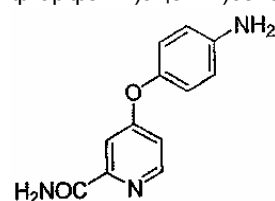
1-(4-(2-Аміно-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)піридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини дигідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують з 4-(4-аміно-2-фторфенокси)-3-(3-(диметиламіно)проп-1-ініл)піридин-2-аміну за способом, подібним до Стадії Е Прикладу II з виходом 70%. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,46 (ш с, 1H), 11,07 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 8,37 br (с, 1H), 7,98 (т, 1H, J=7,5Гц), 7,81 (д, 1H, J=13,6Гц), 7,43-7,32 (м, 4H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,27 (д, 1H, J=7,0Гц), 4,38 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,84 (с, 6H); MS (ESI⁺): m/z 516,31 (M+H)⁺.

Приклад 142

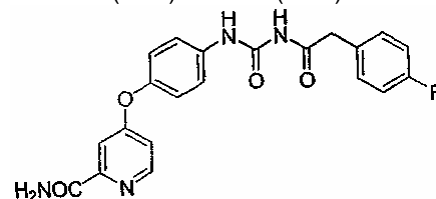


1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид



А) 4-(4-Амінофенокси)піколінамід

Названу в заголовку сполуку одержують за способом, подібним до описаного для Стадії В Прикладу 24, починаючи з 4-амінофенолу. Вихід: 85%. MS (ESI⁺) m/z 230 (M+H)⁺.



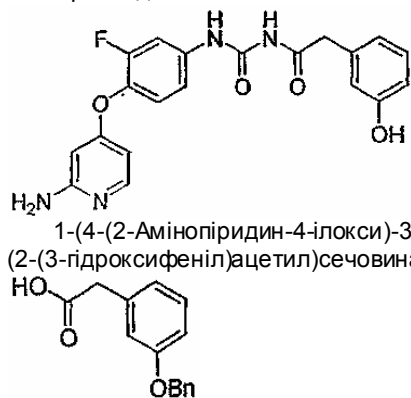
В) 1-(4-(2-Карбамоїл піридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовина

Названу в заголовку сполуку одержують за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 24. Вихід: 95%. MS (ESI⁺) m/z 409 (M+H)⁺.

С) 1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)феніл)-3-(2-(4-фторфеніл)ацетил)сечовини гідрохлорид

Названу в заголовку сполуку одержують за способом, подібним до описаного для Стадії D Прикладу 24. Вихід: 58%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,86 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,91 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,67 (д, 3H, J=9,0Гц), 7,34 (дд, 2H, J=9,0, 5,0Гц), 7,21 (д, 2H, J=9,0Гц), 7,16 (т, 2H, J=9,0Гц), 6,63 (дд, 1H, J=9,5, 2,0Гц), 6,05 (д, 1H, J=2,0Гц), 3,73 (с, 2H); MS (ESI⁺) m/z 381 (M+H)⁺

Приклад 143

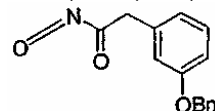


1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(3-гідроксифеніл)ацетил)сечовина

А) 2-(3-(Бензилокси)феніл)оцтова кислота

До розчину 3-гідроксифенілоцтової кислоти (Acros, 3,04г, 20ммоль) в 20мл ДМФА додають K₂CO₃ (6,90г, 50ммоль) та бензилбромід (4,75мл, 40ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. Суспензію фільтрують і промивають діетиловим ефіром. Фільтрат далі промивають розсолем та сушать над MgSO₄. Фільтрація з наступним упарюванням дає сирий бензил-2-(3-(бензилокси)феніл)ацетат, який застосовують на наступній стадії. MS (ESI⁺) m/z 355 (M+Na)⁺.

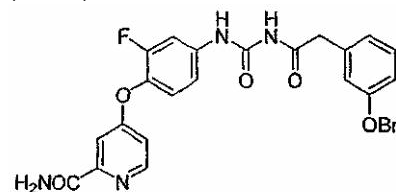
Сирий бензил-2-(3-(бензилокси)феніл)ацетат розчиняють в суміші MeOH (20мл) та ТГФ (50мл). До одержаного розчину додають 40мл 1н NaOH (40ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Органічний розчинник видаляють під вакуумом. Залишковий водний розчин екстрагують діетиловим ефіром (2×50мл). Водний розчин далі підкислюють з 1н HCl (50мл) та названу сполуку осаджують. Тверду речовину збирають фільтрацією (4,35г, 90%, дві стадії). MS (ESI⁺) m/z 265 (M+Na)⁺.



В) 2-(3-(Бензилокси)феніл)ацетилізоціанат

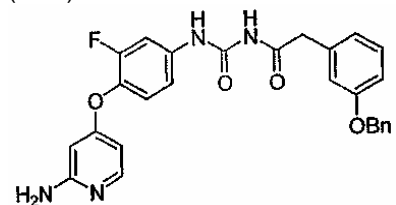
До розчину 2-(3-(бензилокси)феніл)оцтової кислоти (484мг, 2,0ммоль) в ДХМ (10мл) при кімнатній температурі додають 1 краплю ДМФА та тіонілхлорид (0,30мл, 4ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., після чого при 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 0,5год. Суміш охолоджують і

розчинник видаляють під вакуумом. Залишок розчиняють в 5мл толуолу та додають AgOCN (600мг, 4,0ммоль). Суспензію перемішують протягом 0,5год. та фільтрують з одержанням розчину 2-(3-(бензилокси)феніл)ацетилізоціанату в толуолі (0,40М).



С) 1-(2-(3-(Бензилокси)феніл)ацетил)-3-(4-(2-карбамілопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)сечовина

Названу в заголовку сполуку одержують за способом, подібним до описаного для Стадії С Прикладу 24, з використанням розчину Стадії В цього прикладу. Вихід: 63%. MS (ESI⁺) m/z 515 (M+H)⁺



Д)

1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(3-(бензилокси)феніл)ацетил)сечовина

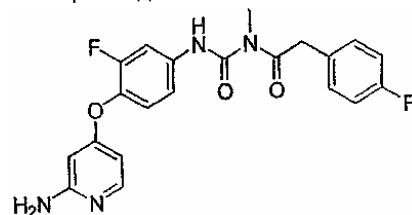
Названу в заголовку сполуку одержують за способом, подібним до описаного для Стадії D¹ Прикладу 24. Вихід: 61%. MS (ESI⁺) m/z 487 (M+H)⁺.

Е)

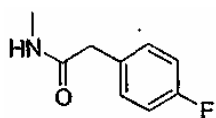
1-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(3-гідроксифеніл)ацетил)сечовина

До розчину 1-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-3-(2-(3-(бензилокси)феніл)ацетил)сечовини (150мг, 0,31ммоль) в суміші 5мл етилацетату та 3мл MeOH додають 10% Pd/C (200мг). Суспензію перемішують в атмосфері водню протягом 1год. Фільтрація з наступним упарюванням дає названу сполуку (77мг, 63%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,68 (дд, 1H, J=13,0,2,0Гц), 7,30 (дд, 1H, J=9,0,1,1Гц), 7,23 (т, 1H, J=9,0Гц), 7,07 (т, 1H, J=8,0Гц), 6,69 (с, 1H), 6,68 (д, 1H, J=7,0Гц), 6,62 (дд, 1H, J=7,0,2,0Гц), 6,10 (дд, 1H, J=6,0,2,0Гц), 5,90 (с, 2H), 5,73 (д, 1H, J=2,0Гц), 3,27 (с, 2H), MS (ESI⁺) m/z 397 (M+H)⁺.

Приклад 144

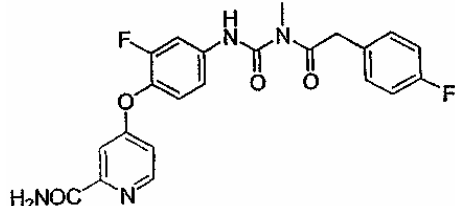


3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(2-(4-фторфеніл)ацетил)-1-метилсечовини гідрохлорид



А) 2-(4-Фторфеніл)-N-метилацетамід

До розчину метиламіну в ТГФ (2,0М, 5мл, 10ммоль) додають 4-фторфенілацетилхлорид (518мг, 3,0ммоль) при -78°C . Реакційну суміш перемішують при температурі від -78°C до кімнатної протягом 1год. Розчин розбавляють H_2O та екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають розсолем та сушать над MgSO_4 . Фільтрація з наступним упарюванням дає названу сполуку (490мг, 98%). MS (ESI^+) m/z 168 ($\text{M}+\text{H}^+$).



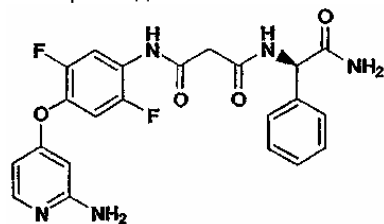
В) 3-(4-(2-Карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(2-(4-фторфеніл)ацетил)-1-метилсечовина

До розчину 2-(4-фторфеніл)-N-метилацетаміду (89мг, 0,53ммоль) в 2мл тетрагідрофурану при -78°C додають MeLi в Et_2O (1,6М, 0,34мл, 0,55ммоль). Розчин перемішують при -78°C , витримуючи при цій температурі протягом 5хв., після чого швидко вводять 20% фосген в толуолі (1,9 М, 0,29мл, 0,55ммоль). Після проходження 2хв. додають 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піколінамід (Сполука В' Прикладу 24, 100мг, 0,40ммоль) з наступним додаванням ДМФА (2мл) та ДІЕА (0,4мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. та гасять за допомогою H_2O . Розчин далі екстрагують етилацетатом та органічну фракцію промивають розсолем, сушать над MgSO_4 . Після фільтрування і упарювання залишок очищують хроматографією на силікагелі з одержанням названої в заголовку сполуки (77мг, 33%) MS (ESI^+) m/z 441 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С) 3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(2-(4-фторфеніл)ацетил)-1-метилсечовини гідрохлорид

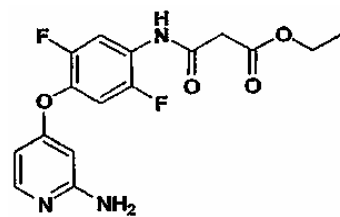
Названу в заголовку сполуку одержують за способом, подібним до описаного для Стадії D' Прикладу 24. Вихід: 24%. ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 13,20 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, $J=7,0\text{Гц}$), 7,78-7,74 (м, 3H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,63 (дд, 1H, $J=7,0,2,0\text{Гц}$), 6,08 (д, 1H, $J=2,0\text{Гц}$), 4,00 (с, 2H), 3,24 (с, 3H); MS (ESI^+) m/z 413 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 145



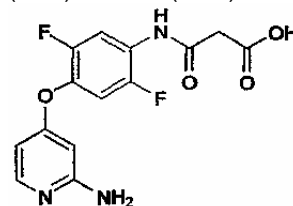
(R)-N¹-(2-Аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,5-

дифторфеніл)малонамід, сіль трифтороцтової кислоти



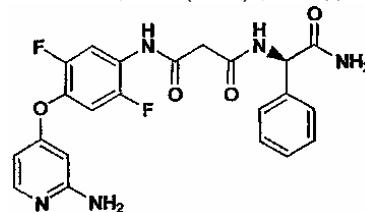
А) Етил-3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропаноат

Етил-3-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропаноат (Сполука А Прикладу 116, 0,73г, 1,9ммоль) перетворюють на названу сполуку (0,24г, 35%) за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112. MS (ESI^+) m/z 352 ($\text{M}+\text{H}^+$).



В) 3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропанова кислота

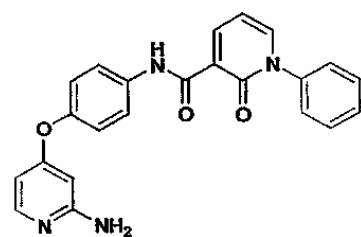
Етил-3-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропаноат (0,24г, 0,68ммоль) перетворюють на названу сполуку (0,039г, 18%) за способом, подібним до одержання сполуки В Прикладу 116. HRMS (ESI^+), обчислено: 324,0796 ($\text{M}+\text{H}^+$), знайдено: 324,0795 ($\text{M}+\text{H}^+$).



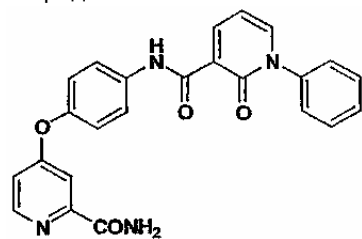
С) (R)-N¹-(2-Аміно-2-оксо-1-фенілетил)-N³-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніл)малонамід, сіль трифтороцтової кислоти

3-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-2,5-дифторфеніламіно)-3-оксопропанову кислоту (0,039г, 0,12ммоль) сполучають з (R)-2-аміно-2-фенілацетамідом гідрохлоридом (Bachem, 0,023г, 0,12ммоль), за способом, подібним до Прикладу 103, з одержанням названої в заголовку сполуки (0,0048г, 7%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10,33 (с, 1H), 8,77 (д, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 8,10-8,19 (м, 1H), 7,90 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,60-7,75 (м, 4H), 7,17-7,39 (м, 6H), 6,66-6,69 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,35 (д, 1H, $J=7,8\text{Гц}$); HRMS (ESI^+), обчислено: 456,1483 ($\text{M}+\text{H}^+$), знайдено: 456,1487 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 146

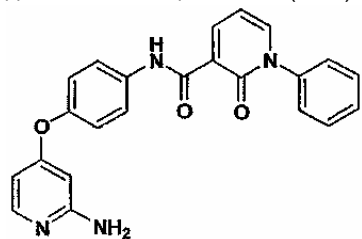


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид



А) 4-(4-(2-Оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)піколінамід

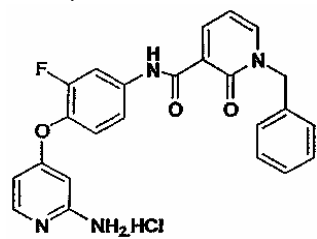
4-(4-Амінофенокси)піколінамід (Сполука А Прикладу 142, 0,030г, 0,13ммоль) сполучають з Сполукою С Прикладу 57 (0,028г, 0,13ммоль) за способом, подібним до одержання сполуки А Прикладу 115, з одержанням названої в заголовку сполуки (0,057г, 100%), яку застосовують без подальшого очищення. MS (ESI⁺)



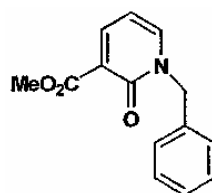
В) N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

4-(4-(2-Оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси) піколінамід (0,055, 0,13ммоль) перетворюють на названу сполуку (0,0093г, 16%) за способом, подібним до одержання сполуки Е Прикладу 112. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 12,10 (с, 1H), 8,59-8,61 (м, 1H), 7,88-7,90 (м, 1H), 7,69-7,76 (м, 3H), 7,39-7,53 (м, 5H), 7,10-7,13 (м, 2H), 6,66 (т, 1H, J=6,9Гц), 6,53-6,55 (м, 1H), 6,07-6,08 (м, 1H), 4,75 (ш с, 2H); HRMS (ESI⁺); обчислено: 399,1457 (M+H)⁺, знайдено: 399,1453 (M+H)⁺.

Приклад 147

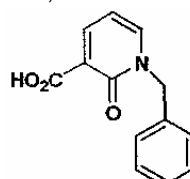


N-(4-(2-Амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид



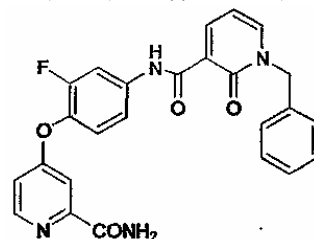
А) Метил-1-бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Гетерогенну суміш метил-2-оксо-2Н-піран-3-карбоксилату (Aldrich, 2,0г, 13ммоль, 1,0екв.) та 4-фторбензиламіну (1,5мл, 13ммоль, 1,0екв.) в ДМФА (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш обробляють ЕДКІ (3,4г, 18ммоль, 1,4екв.) та ДМАП (0,11г, 9,91ммоль, 0,07екв.) при кімнатній температурі та одержаний розчин перемішують протягом 12год. Реакційну суміш гасять за допомогою 1н водного HCl та розчин екстрагують етилацетатом (4×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 10% водним LiCl (3×70мл), сушать (Na₂SO₄, фільтрують і фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням продукту (2,5г, 73%) у вигляді твердої речовини, яку застосовують без подальшого очищення. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,17-8,20 (м, 1H), 8,03-8,05 (м, 1H), 7,38-7,46 (м, 2H), 7,16-7,22 (м, 2H), 6,37 (дд, 1H, J=6,94Гц), 5,13 (с, 2H), 3,73 (с, 3H); HRMS (ESI⁺); обчислено: 262,0879, знайдено: 262,0885.



В) 1-Бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

Розчин метил 1-бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (2,4г, 9,2ммоль, 1,0екв.) в метанолі (25мл) обробляють 5н водним натрію гідроксидом (4,6мл, 24ммоль, 2,6екв.) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 15год. Реакційну суміш далі упарюють під вакуумом, розбавляють водою та розчин екстрагують етилацетатом, відкидаючи органічну фракцію. Водну фракцію охолоджують до 0°C та підкислюють концентрованою HCl. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать під вакуумом з одержанням продукту (1,6г, 70%), який використовують без подальшого очищення. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,39-8,44 (м, 2H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H, J=6,98Гц), 5,31 (с, 2H); HRMS (ESI⁺); обчислено: 248,0723, знайдено: 248,0718.



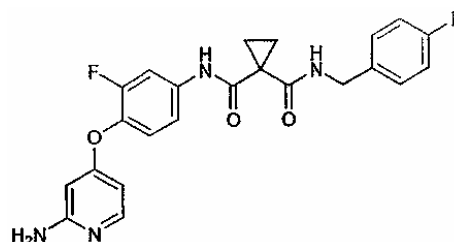
С) 4-(4-(1-Бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)-2-фторфенокси)піколінамід

Гомогенний розчин 1-бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (0,10г, 0,41ммоль, 1,0екв.), 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піколінамиду (0,10г, 0,41ммоль, 1,0екв.) та ТБТУ (0,17г, 0,45ммоль, 1,1екв.) в ДМФА (2мл) обробляють ДІПЕА (0,18мл, 1,0ммоль, 2,5екв.) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 12год. Реакційну суміш гасять за допомогою 10% водного LiCl (15мл) та одержаний розчин екстрагують етилацетатом (4×40мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 10% водним LiCl (4×50мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і фільтрат упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-колоновою хроматографією (SiO₂, елюент етилацетат) з одержанням продукту (0,13г, 67%) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 12,26 (с, 1H), 8,49-8,56 (м, 2H), 8,33-8,36 (м, 1H), 8,15 (ш м, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 7,74-7,75 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 4H), 7,20-7,24 (м, 3H), 6,71 (дд, 1H, J=6,89Гц), 5,32 (с, 2H) HRMS (ESI⁺); обчислено: 477,1374, знайдено: 477,1378.

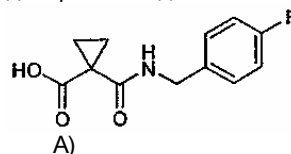
Д) N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)-1-бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Біс (трифторацетоксид) йодбензол (0,12г, 0,28ммоль, 1,1екв.) додають до розчину 4-(4-(1-бензил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)-2-фторфенокси)піколінамиду (0,12г, 0,26ммоль, 1,0екв.) та води (0,01мл, 0,51ммоль, 2 екв.) в ДМФА (1мл) при кімнатній температурі. До гомогенної суміші додають піридин (0,065мл, 0,77ммоль, 3,0екв.) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш гасять за допомогою 1н водного HCl (1мл) та одержаний розчин екстрагують діетиловим ефіром (3×5мл), відкидаючи органічну фракцію. Водну фракцію нейтралізують 1н водним NaOH та одержаний розчин екстрагують сумішшю CHCl₃/MeOH 9:1 (4×10мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і фільтрат упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (SiO₂, з елюванням 0-3% MeOH в CHCl₃) та відповідні фракції упарюють під вакуумом. Вільну основу розчиняють в ТГФ, охолоджують до 0°C та гомогенний розчин обробляють безводним 4н HCl в діоксані. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, упарюють під вакуумом і залишок розтирають з діетиловим ефіром, відкидаючи фільтрат. Тверду речовину сушать під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (0,082г, 66%) у вигляді HCl солі. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 13,66 (ш с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,39-8,49 (м, 1H), 8,37-8,39 (м, 1H), 8,00-8,09 (м, 3H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 3H), 7,19-7,24 (м, 2H), 6,69-6,72 (м, 2H), 6,21-6,22 (м, 1H), 5,32 (с, 2H); HRMS (ESI⁺); обчислено: 449,1425, знайдено: 449,1406.

Приклад 148

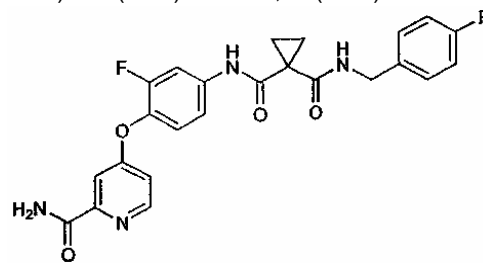


N-(4-Фторбензил)-N-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід



А) 1-((4-Фторбензил)карбамоїл)циклопропанкарбонова кислота

До розчину 1,1-циклопропанкарбонової кислоти (Aldrich, 390мг, 3,0ммоль) в ТГФ (5мл) при 0°C додають триетиламін (0,42мл, 3,0ммоль). Після перемішування протягом 30хв. при 0°C до реакційної суміші додають тіонілхлорид (0,219мл, 3,0ммоль). Суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі ще протягом 30хв., та додають розчин 4-фторбензиламіну (Aldrich, 375мг, 3,0ммоль) в ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 2год, розбавляють етилацетатом (100мл) та екстрагують 1н NaOH (10мл). Водну фракцію підкислюють 1н HCl до pH 1-2. Утворену тверду речовину збирають фільтрацією (343мг, 48%). MS (ESI⁺) m/z 238,24 (M+H)⁺.



В) N-(4-Фторбензил)-N-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

До розчину 4-(4-аміно-2-фторфенокси)піколінамиду (Сполука В' Прикладу 24,49мг, 0,2ммоль) в ДМФА (2мл) при кімнатній температурі додають 1-((4-фторбензил)карбамоїл)циклопропанкарбонову кислоту (47мг, 0,2ммоль), HATU (Perseptive Biosystem, 114мг, 0,3ммоль) та ДІЕА (0,2мл, 1,1ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., після чого гасять додаванням 4мл метанолу. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ. Цільові фракції об'єднують, нейтралізують з водний K₂HPO₄ та упарюють під вакуумом. Тверду речовину, яка утворилася, збирають фільтрацією (29мг, 31%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,78 (ш с, 1H), 8,53 (д, 1H, J=5,5Гц), 8,47 (т, 1H, J=5,5Гц), 8,11 (с, 1H), 7,88 (дд, 1H, J=13,2,2,3Гц), 7,70 (с, 1H), 7,47 (д, 1H, J=9,2Гц), 7,38 (т, 1H, J=9,2Гц), 7,34-7,29 (м, 3H), 7,22 (дд, 1H,

$J=5,5,2,8\text{Гц}$), 7,13 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,30 (д, 2H, $J=5,5\text{Гц}$), 1,37 (д, 4H, $J=10,6\text{Гц}$); MS (ESI⁺) m/z 461,12 (M+H)⁺.

С) N-(4-Фторбензил)-N''-(4-(2-амінопіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

До розчину N-(4-фторбензил)-N''-(4-(2-карбамоїлпіридин-4-ілокси)-3-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду (25мг, 0,05ммоль) в ДМФА (1мл) при кімнатній температурі додають піридин (0,2мл), воду (0,1мл) та [біс(трифторацетокси)-йод]бензол (Aldrich, 34мг, 0,08ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., після чого

гасять додаванням 2мл метанолу. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ. Цільові фракції об'єднують, нейтралізують водним K₂HPO₄, упарюють та екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в невеликій кількості суміші CH₃CN/H₂O та ліофілізують до сухого стану з одержанням названої в заголовку сполуки (21мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,87 (ш с, 1H), 8,44 (т, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 7,91 (д, 1H, $J=6,6\text{Гц}$), 7,88 (д, 1H, $J=13,2\text{Гц}$), 7,37-7,29 (м, 6H), 7,13 (т, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,29 (д, 2H, $J=6,1\text{Гц}$), 1,38 (д, 4H, $J=2,2\text{Гц}$); MS (ESI⁺) m/z 439,14 (M+H)⁺.