



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98297** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00
A61K 31/5025 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

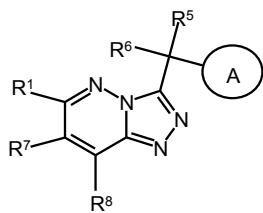
(21) Номер заявки:	а 2008 09439	(72) Винахідник(и):	Лу Тяньбао (US), Александр Річард (US), Коннорс Річард В. (US), Каммінгс Максвелл Д. (US), Галеммо Роберт А. (US), Хафнагель Хітер Рей (US), Джонсон Дана Л. (US), Халіл Ехаб (US), Леонард Крісті А. (US), Маркотан Томас П. (US), Мероні Анна К. (US), Секлер Джен Л. (US), Тревінс Джеремі М. (US), Туман Роберт В. (US)
(22) Дата подання заявки:	18.12.2006	(73) Власник(и):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА, Н.В., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2012	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/752,634	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/004808 A2 WO 2005/004607 A1 WO 2005/010005 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.12.2005		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.10.2008, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2012, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2006/048241, 18.12.2006		

(54) ТРИАЗОЛОПІРИДАЗИНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ ТИРОЗИНКІНАЗИ

(57) Реферат:

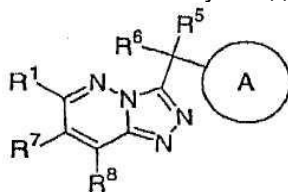
Представлений винахід стосується сполук формули I:

UA 98297 C2



, Формула I

та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або стереохімічних ізомерів, способу їх одержання, а також застосування як модуляторів тирозинкінази, для профілактики або лікування у пацієнта розладу проліферації клітин і/або порушення, пов'язаного з c-Met; а також фармацевтичних композицій, які містять сполуки відповідно до даного винаходу.



Формула I

У даній заявці заявляється пріоритет попередньої заявки на патент США № 60/752634, поданої 21 грудня 2005 року, повний опис якої включено в цю заявку повністю.

Даний винахід належить до нових сполук, які діють як модулятори білка тирозинкінази. Більш конкретно, даний винахід належить до нових сполук, які діють як інгібітори с-Met.

Даний винахід належить до триазолопіридазинів-інгібіторів тирозинкіназ, включаючи с-Met. Було описано, що триазолопіридазини мають корисні терапевтичні властивості: у US 5278161 і US 2003181455 описані триазолопіридазини як інгібітори реніну; у US 6355798 описані триазолопіридазини як інгібітори GABA і лігандів рецептора GABAA, відповідно; у WO 2005002590 і US 2005096322 описані триазолопіридазини як медіатори збільшення кісткової маси; у US 2004192696 описані триазолопіридазини для застосування при лікуванні або зниженні тяжкості захворювання або стану. Академічними лабораторіями були описані експерименти з триазолопіридазинами в наступних джерелах: Science of Synthesis (2002), 12, 15-225, Heterocycles (2003), 61, 105-112, Heterocycles (2002), 57(11), 2045-2064, Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 35(6), 1281-1284, і Tetrahedron (1999), 55(1), 271-278.

Також необхідно відзначити US 4810705; DE 2222834 (еквівалент US 3823137); DE 2147013 (еквівалент US 3919200); DE 2113438; DE 2030581 (еквівалент US 3823137); DE 1670160 (US 3506656); DE 1545598 (еквівалент US 3483193); DE 2161587; DE 4309285; WO 2004021984; US 2004147568; JP 63199347; WO 1999037303; US 6297235; US 6444666; WO 2001034603; WO 2004017950; CA 2132489; WO 2004058769; US 2004192696 WO 2003074525; WO 2003032916; заявку на патент Японії № 62-147775; US 4260755; WO 2002012236; EP 464572; EP 404190; EP 156734; WO 2005002590; WO 2003074525; JP 63310891 і El Massry, Abdel Moneim; Amer, Adel, "Synthesis of new s-triazolo[4,3-b]pyridazines", Heterocycles (1989), 29(10), 1907-14; Amer, Adel; El Massry, Abdel Moneim; Badawi, Mohamed; Abdel-Rahman, Mohamed, M.; El Sayed, Safaa A. R, "Synthetic reactions and structural studies of heterocycles containing nitrogen. Part 14. Dehydration of 2-(2-arylethyl)-2-hydroxy-4-oxopentanoic acids and their hydrazones to form heterocycles", Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung (1997), 339(1), 20-25; Legraverend, Michel; Bisagni, Emile; Lhoste, Jean Marc, "Synthesis of s-triazolo[4,3-b]pyridazine C-nucleosides (1)", Journal of Heterocyclic Chemistry (1981), 18(5), 893-8; Albright, J. D.; Moran, D. B.; Wright, W. B., Jr.; Collins, J. B.; Beer, B.; Lippa, A. S.; Greenblatt, E. N., "Synthesis and anxiolytic activity of 6-(substituted-phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines", Journal of Medicinal Chemistry (1981), 24(5), 592-600; How, Pow-Yui; Parrick, John, "Thermal cyclization of pyridazinyldiazones to give s-triazolo[4,3-b]pyridazines and pyridazino[2,3-a]benzimidazole", Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1976), (13), 1363-6; Lundina, I. B.; Frolova, N. N.; Postovskii, I. Ya.; Bedrin, A. V.; Vereshchagina, N. N., "Synthesis and study of the antitubercular activity of 2-(5-nitro-2-furyl)vinyl derivatives of pyridazine and s-triazolo[4,3-b]pyridazine", Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1972), 6(4), 13-17; Sircar, Ha, "Synthesis of new 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines and related compounds", Journal of Heterocyclic Chemistry (1985), 22(4), 1045-8; Bratusek, Urska et al., "The synthesis of N-phthaloyl-azatryptophan derivatives", Acta Chimica Slovenica (1996), 43(2), 105-117; Sala, Martin et al., "Synthesis of 3-(a- and b-D-arabinofuranosyl)-6-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine", Carbohydrate Research (2003), 338(20), 2057-2066; Cucek, Karmen et al., "Synthesis of novel [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazines", ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) [online computer file] (2001), (5), 79-86, URL: <http://www.arkat-usa.org/ark/journal/Volume2/Part3/Tisler/MT-161/MT-161.pdf>; Svete, Jurij et al., "A simple one pot synthesis of 1-(s-triazolo[4,3-x]azinyl-3)-substituted polyols", Journal of Heterocyclic Chemistry (1997), 34(4), 1115-1121; Kosary, Judit et al., "Preparation of new [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazines. Part 12: Studies in the field of pyridazine compounds", Pharmazie (1983), 38(6), 369-71; Kosary, J. et al., "Studies in the field of pyridazine compounds. II. Derivatives of [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine-3-carboxylic acid", Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae (1980), 103(4), 405-13; Stanovnik, B. et al., "Product class 1: pyrazoles", Science of Synthesis (2002), 12, 15-225; Vranicar, Lidija et al., "Transformation of N-(5-acetyl-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)benzamide with hydrazines in the presence of an acidic catalyst", Heterocycles (2003), 61, 105-112; Bratusek, Urska et al., "Synthesis and reactivity of (Z)-3-benzoylamino-4-dimethylamino-2-oxo-3-butene. Preparation of 1-aryl- and 1-heteroaryl-substituted 4-benzoylamino-5-methyl-1H-pyrazoles", Heterocycles (2002), 57(11), 2045-2064; Bratusek, Urska et al., "Transformation of 4-[1-(dimethylamino)ethylidene]-2-phenyl-5(4H)-oxazolone into methyl 2-(benzoylamino)-3-oxobutanoate. The synthesis of 1-substituted 4-(benzoylamino)-3-methyl-5(2H)-pyrazolones", Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 35(6), 1281-1284; Vranicar, Lidija et al., "2H-Pyran-2-ones as synthons for (E)- α,β -didehydroamino acid derivatives", Tetrahedron (1999), 55(1), 271-278.

Протеїнкінази являють собою ферментні компоненти шляхів сигнальної трансдукції, які каталізують перенесення кінцевого фосфату з АТФ у гідроксигрупу тирозинового, серинового

і/або треонінового залишків білків. Таким чином, сполуки, які інгібують функції протеїнкінази, є цінними інструментами для оцінки фізіологічних наслідків активації протеїнкінази. Надекспресія або невідповідна експресія нормальних або мutowаних протеїнкіназ у ссавців є темою великих досліджень і, як було продемонстровано, відіграє значну роль у розвитку багатьох захворювань, включаючи діабет, ангіогенез, псоріаз, рестеноз, очні хвороби, шизофренію, ревматоїдний артрит, атеросклероз, серцево-судинні захворювання і рак. Був вивчений позитивний кардіотонічний ефект інгібування кінази. Таким чином, інгібітори протеїнкіназ особливо корисні при лікуванні захворювань людини і тварин.

Рецептор фактора росту гепатоциту (HGF) (також відомого як фактор розсіювання), c-Met, являє собою рецептор тирозинкінази, який регулює проліферацію клітин, морфогенез і рухливість. Ген c-Met транскрибується в 170-кДа білок, що обробляється в поверхневому рецепторі клітини, який складається з 140 кДа трансмембранної β -субодиниці і 50 кДа глікозилюваної позаклітинної α -субодиниці.

Мутації в c-Met, надекспресія c-Met і/або HGF/SF, експресія c-Met і HGF/SF однією і тією ж клітиною і надекспресія і/або аберантна подача сигналу c-Met присутні у множині солідних пухлин людини і, як вважають, беруть участь в ангіогенезі, розвитку пухлини і метастазах.

Клітинні лінії з неконтрольованою активацією c-Met, наприклад, є високоінвазивними і метастатичними. Помітна різниця між нормальними і трансформованими клітинами, експресуючими рецептор c-Met, полягає в тому, що фосфорилування домену тирозинкінази в пухлинних клітинах часто не залежить від присутності ліганду.

Мутації/зміни c-Met ідентифіковані при множині захворювань людини, включаючи пухлини і злоякісні пухлини - наприклад, спадкові і спорадичні папілярні нирковоклітинні карциноми людини, рак молочної залози, рак ободової і прямої кишки, карцинома шлунка, гліома, рак яєчників, печінковоклітинна карцинома, плоскоклітинні карциноми голови і шиї, карцинома яєчок, базаліома, карцинома печінки, саркома, злоякісна мезотеліома плеври, меланома, множинна мієлома, остеосаркома, рак підшлункової залози, рак простати, синовіальна саркома, карцинома щитовидної залози, недрібноклітинний рак легень (NSCLC) і дрібноклітинний рак легень, перехідноклітинна карцинома сечового міхура, карцинома яєчників, базаліома, карцинома печінки - і лейкоїди, лімфоми і мієломи - наприклад, гостра лімфоцитарна лейкоїдія (ALL), гостра мієлоїдна лейкоїдія (AML), гостра промієлоцитарна лейкоїдія (APL), хронічна лімфоцитарна лейкоїдія (CLL), хронічна мієлоїдна лейкоїдія (CML), хронічна нейтрофільна лейкоїдія (CNL), гостра недиференційована лейкоїдія (AUL), анапластична великоклітинна лімфома (ALCL), пролімфоцитарна лейкоїдія (PML), підліткова мієломоноцитарна лейкоїдія (JMML), Т-клітинна ALL у дорослих, AML із трилінійною мієлодисплазією (AML/TMDS), недиференційований лейкоїд (MLL), мієлодиспластичні синдроми (MDS), мієлопроліферативні розлади (MPD), множинна мієлома (MM), мієлоїдна саркома, неходжкінська лімфома і хвороба Ходжкіна (також називана лімфома Ходжкіна).

Дивіться Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P. C., Morrison, P. T., Salgia, R., Role of the hepatocyte growth factor receptor, c-Met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. Cytokine Growth Factor Rev. 2002 Feb; 13(1):41-59, і представлені там посилання: Bieche, M. H., Champeme and Lidereau, R., Infrequent mutations of the MET gene in sporadic breast tumours (letter). Int. Cancer J., 82 (1999), pp. 908-910; Camp, R. L., Rimm E. B. and Rimm, D. L., Met expression is associated with poor outcome in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. Cancer 86 (1999), pp. 2259-2265; Nakopoulou, L., Gakiopoulou, H., Keramopoulos A. et al., c-met tyrosine kinase receptor expression is associated with abnormal beta-catenin expression and favourable prognostic factors in invasive breast carcinoma. Histopathology 36 (2000), pp. 313-325; Liu, C., Park, M. and Tsao, M.S., Over-expression of c-met proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or c-erbB-2 in primary human colorectal carcinomas. Oncogene 7 (1992), pp. 181-185; Umeki, K., Shiota, G. and Kawasaki, H., Clinical significance of c-met oncogene alterations in human colorectal cancer. Oncology 56 (1999), pp. 314-321; Kuniyasu, H., Yasui, W., Kitadai, Y. et al., Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun. 189 (1992), pp. 227-232; Kuniyasu, H., Yasui, W., Yokozaki, H. et al., Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. Int. J. Cancer 55 (1993), pp. 72-75; Park, W. S., Oh, R. R., Kim, Y. S. et al., Absence of mutations in the kinase domain of the Met gene and frequent expression of Met and HGF/SF protein in primary gastric carcinomas. Apmis 108 (2000), pp. 195-200; Lee, J. H., Han, S. U., Cho, H. et al., A novel germ line juxtamembrane Met mutation in human gastric cancer. Oncogene 19 (2000), pp. 4947-4953; Moriyama, T., Kataoka, H., Tsubouchi, H. et al., Concomitant expression of hepatocyte growth factor (HGF), HGF activator and c-met genes in human glioma cells in vitro. FEBS Lett. 372 (1995), pp. 78-82; Moon, Y. W., Weil, R. J., Pack, S.D. et al., Missense mutation of the MET gene detected in human glioma. Mod. Pathol. 13 (2000), pp. 973-

977; Di Renzo M., Olivero, M., Martone, T. et al., Somatic mutations of the met oncogene are selected during metastatic spread of human HNSC carcinomas. *Oncogene* 19 (2000), pp. 1547-1555; Suzuki, K., Hayashi, N., Yamada, Y. et al., Expression of the c-met proto-oncogene in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20 (1994), pp. 1231-1236; Park, W. S., Dong, S. M., Kim, S. Y. et al., Somatic mutations in the kinase domain of the Met/hepatocyte growth factor receptor gene in childhood hepatocellular carcinomas. *Cancer Res.* 59 (1999), pp. 307-310; Schmidt, L., Junker, K., Weirich, G. et al., Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res.* 58 (1998), pp. 1719-1722; Fischer, J., Palmedo, G., von Knobloch, R., et al., Duplication and over-expression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene*. 17 (1998), pp. 733-739; Zhuang, Z., Park, W. S., Pack, S. et al., Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 20 (1998), pp. 66-69; Olivero, M., Valente, G., Bardelli, A. et al., Novel mutation in the ATP-binding site of the MET oncogene tyrosine kinase in a HPRCC family. *Int. J. Cancer* 82 (1999), pp. 640-643; Schmidt, L., Junker, K., Nakaigawa, N. et al., Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 18 (1999), pp. 2343-2350; Jucker, M., Gunther, A., Gradl, G. et al., The Met/hepatocyte growth factor receptor (HGFR) gene is over-expressed in some cases of human leukemia and lymphoma. *Leuk. Res.* 18 (1994), pp. 7-16; Tolnay, E., Kuhn, C., Wiethage, T. et al., Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-Met are over-expressed and associated with an increased microvessel density in malignant pleural mesothelioma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 124 (1998), pp. 291-296; Klominek, J., Baskin, B., Liu, Z. et al., Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates chemotaxis and growth of malignant mesothelioma cells through c-met receptor. *Int. J. Cancer* 76 (1998), pp. 240-249; Thirkettle, Harvey, P., Hasleton, P. S. et al., Immunoreactivity for cadherins, HGF/SF, met, and erbB-2 in pleural malignant mesotheliomas. *Histopathology* 36 (2000), pp. 522-528; Natali, P. G., Nicotra, M. R., Di Renzo, M. F. et al., Expression of the c-Met/HGF receptor in human melanocyte neoplasms: demonstration of the relationship to malignant melanoma tumour progression. *Br. J. Cancer* 68 (1993), pp. 746-750; Hjertner, O., Torgersen, M. L., Seidel, C. et al., Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. *Blood* 94 (1999), pp. 3883-3888; Liu, C. and Tsao, M.S., In vitro and in vivo expression of transforming growth factor-alpha and tyrosine kinase receptors in human non-small-cell lung carcinomas. *Am. J. Pathol.* 142 (1993), pp. 1155-1162; Olivero, M., Rizzo, M., Madeddu, R. et al., Over-expression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas. *Br. J. Cancer* 74 (1996), pp. 1862-1868; Ichimura, E., Maeshima, A., Nakajima, T. et al., Expression of c-met/HGF receptor in human non-small cell lung carcinomas in vitro and in vivo and its prognostic significance. *Jpn. J. Cancer Res.* 87 (1996), pp. 1063-1069; Takanami, Tanana, R., Hashizume, T. et al., Hepatocyte growth factor and c-Met/hepatocyte growth factor receptor in pulmonary adenocarcinomas: an evaluation of their expression as prognostic markers. *Oncology* 53 (1996), pp. 392-397; Siegfried, J. M., Weissfeld, L. A., Luketich, J. D. et al., The clinical significance of hepatocyte growth factor for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac. Surg.* 66 (1998), pp. 1915-1918; Tokunou, M., Niki, T., Eguchi, K. et al., c-MET expression in myofibroblasts: role in autocrine activation and prognostic significance in lung adenocarcinoma. *Am J. Pathol.* 158 (2001), pp. 1451-1463; Ferracini, R., Di Renzo, M. R., Scotlandi, K. et al. The Met/HGF receptor is over-expressed in human osteosarcomas and is activated by either a paracrine or an autocrine circuit. *Oncogene* 10 (1995), pp. 739-749; Di Remio, M. F., Olivero, M., Katsaros, D. et al. Over-expression of the Met/HGF receptor in ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 58(1994), pp. 658-662; Sowter, H. M, Corps, A. N. and Smith, S. K., Hepatocyte growth factor (HGF) in ovarian epithelial tumour fluids stimulates the migration of ovarian carcinoma cells. *Int. J. Cancer* 83 (1999), pp. 476-480; Ebert, M., Yokoyama, M., Friess, H. et al., Co-expression of the c-met proto-oncogene and hepatocyte growth factor in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 54 (1994), pp. 5775-5778; Pisters, L. L., Troncoso, P., Zhau, H. E. et al., c-met proto-oncogene expression in benign and malignant human prostate tissues. *J. Urol.* 154 (1995), pp. 293-298; Humphrey, P. A., Zhu, X., Zarnegar, R. et al., Hepatocyte growth factor and its receptor (c-MET) in prostatic carcinoma. *Am J. Pathol.* 147 (1995), pp. 386-396; Rygaard, K., Nakamura, T., Spang-Thomsen, M. et al., Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. *Br. J. Cancer* 61 (1993), pp. 37-46; Oda, Y., Sakamoto, A., Saito, T. et al., Expression of hepatocyte growth factor (HGF)/scatter factor and its receptor c-MET correlates with poor prognosis in synovial sarcoma. *Hum. Pathol.* 31 (2000), pp. 185-192; Di Renzo, M. F., Olivero, M., Serini, G. et al., Over-expression of the c-MET/HGF receptor in human thyroid carcinomas derived from the follicular epithelium. *J. Endocrinol. Invest* 18 (1995), pp.

134-139; Gohji, K., Nomi, M., Niitani, Y. et al., Independent prognostic value of serum hepatocyte growth factor in bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000), pp. 2963-2971.

У зв'язку з роллю аберантної подачі сигналу HGF/SF-Met у патогенезі різних видів раку людини, інгібітори рецептора c-Met тирозинкінази широко застосовуються при лікуванні раку, у якому активність Met додає внесок у інвазивний/метастатичний фенотип, включаючи такі, у яких c-Met не надекспресований або іншим чином змінений. Інгібітори c-Met також інгібують ангиогенез, і тому вважають, що вони можуть застосовуватися при лікуванні захворювань, пов'язаних з утворенням нової судинної мережі, таких як ревматоїдний артрит, ретинопатія. Дивіться Michieli, P., Mazzone, M., Basilico, C., Cavassa, S., Sottile, A., Naldini, L., Comoglio, P. M. Targeting the tumor and its microenvironment by a dual-function decoy Met receptor. *Cancer Cell.* 2004 Jul; 6(1): 61-73.

Також вважають, що надекспресія c-Met є потенційно корисним прогностичним засобом для прогнозу визначених захворювань, таких як, наприклад, рак молочної залози, недрібноклітинна карцинома легень, панкреатичне ендокринне новоутворення, рак простати, аденокарцинома стравоходу, рак прямої й ободової кишки, карцинома слинних залоз, дифузна В-великоклітинна лімфома і ендотеліальна карцинома.

Дивіться Herrera, L. J., El-Hefnawy, T., Queiroz de Oliveira, P. E., Raja, S., Finkelstein, S., Gooding, W., Luketich, J. D., Godfrey, T. E., Hughes, S. J., The HGF Receptor c-Met Is Overexpressed in Esophageal Adenocarcinoma. *Neoplasia.* 2005 Jan.; 7(1): 75-84; Zeng, Z., Weiser, M. R., D'Alessio, M., Grace, A., Shia, J., Paty, P.B., Immunoblot analysis of c-Met expression in human colorectal, cancer: overexpression is associated with advanced stage cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2004; 21(5): 409-17; He, Y., Peng, Z., Pan, X., Wang, H., Ouyang, Y. [Expression and correlation of c-Met and estrogen receptor in endometrial carcinomas] *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2003 Jan.; 34(1): 78-9, 88 (English Abstract Only); Tsukinoki, K., Yasuda, M., Mori, Y., Asano, S., Naito, H., Ota, Y., Osamura, R. Y., Watanabe Y. Hepatocyte growth factor and c-Met immunoreactivity are associated with metastasis in high grade salivary gland carcinoma. *Oncol Rep.* 2004 Nov.; 12(5): 1017-21; Kawano, R., Ohshima, K., Karube, K., Yamaguchi, T., Kohno, S., Suzumiya, J., Kikuchi, M., Tamura, K. Prognostic significance of hepatocyte growth factor and c-MET expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2004 Nov.; 127(3): 305-7; Lengyel, E., Prechtel, D., Resau, J.H., Gauger, K., Welk, A., Lindemann, K., Salanti, G., Richter, T., Knudsen, B., Vande Woude, G. R., Harbeck, N. C-Met overexpression in node-positive breast cancer identifies patients with poor clinical outcome independent of Her2/neu. *Int J Cancer.* 2005 Feb. 10; 113(4): 678-82; Hansel, D. E., Rahman, A., House, M., Ashfaq, R., Berg, K., Yeo, C. J., Maitra, A. Met proto-oncogene and insulin-like growth factor binding protein 3 overexpression correlates with metastatic ability in well-differentiated pancreatic endocrine neoplasms. *Clin Cancer Res.* 2004 Sep. 15; 10(18 Pt. 1): 6152-8; Knudsen, B. S., Edlund, M. Prostate cancer and the met hepatocyte growth factor receptor. *Adv. Cancer Res.* 2004; 91: 31-67; Masuya, D., Huang, C., Liu, D., Nakashima, T. et al., The tumour-stromal interaction between intratumoral c-Met and stromal hepatocyte growth factor associated with tumour growth and prognosis in non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2004; 90: 1552-1562; Ernst Lengyel, Dieter Prechtel, James H. Resau, Katja Gauger, et al. C-Met overexpression in node-positive breast cancer identifies patients with poor clinical outcome independent of Her2/neu. *Int. J. Cancer* 2005; 113:678-682.

Множина стратегій була розроблена для ослаблення аберантної подачі сигналу Met у людських пухлинах. Деякі з таких стратегій включають застосування антагоністів HGF і низькомолекулярних інгібіторів. Наприклад, у даний час існує множина антагоністів або інгібіторів HGF/SF у стадії клінічної розробки, наприклад, у Abbott (ABT-510), EntreMed (ангіостатин), Kosan Biosciences (17-AAG), Amgen (AMG-102), Exelixis (XL-880 і XL-184), Pfizer (PNU-145156E) і ArQule (ARQ 197).

У даному винаході представлені нові триазолопіридазини (сполуки формули I) як модулятори білка тирозинкінази, зокрема інгібіторів c-Met, і застосування таких сполук для зниження або інгібування кіназної активності c-Met в клітинах або у пацієнта, і модулювання експресії c-Met в клітинах або у пацієнта, і застосування таких сполук для профілактики або лікування у пацієнта порушення проліферації клітин і/або порушень, пов'язаних з c-Met.

Ілюстративною для даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Іншою ілюстрацією даного винаходу є фармацевтична композиція, одержана змішуванням будь-якої зі сполук формули I і фармацевтично прийнятного носія.

Інші особливості і переваги даного винаходу будуть зрозумілі з представлених нижче докладного опису винаходу і формули винаходу.

На фіг. 1 показане інгібування росту пухлини (TGI) у U87MG гліобlastомах безтимусних мишей у результаті перорального введення сполук відповідно до даного винаходу (сполуки прикладу № 1). Всі обробки починають на день 1 у мишей, яким прищеплювали підшкірно пухлини U87MG. Ріст пухлини показаний у вигляді відношення середнього об'єму пухлини (мм³) до часу (дні) для кожної групи в аналізі. Наприкінці 21-денного аналізу кінцевий TGI% розраховують з різниці між середнім об'ємом пухлини мишей, підданих лікуванню носієм і лікарським засобом, вираженої у відсотках від середнього об'єму пухлини контрольної групи, підданої лікуванню носієм (* - p менше 0,05, ** - p менше 0,01, *** - p менше 0,001).

На фіг. 2 показане інгібування росту пухлини (TGI) у U87MG гліобlastомах безтимусних мишей у результаті дії перорального введення сполук відповідно до даного винаходу (сполука прикладу № 61). Всі обробки починають на день 1 у мишей, які мають установлені підшкірні пухлини U87MG. Ріст пухлини показаний у вигляді середнього об'єму пухлини (мм³) відносно часу (дні) для кожної групи в аналізі. Наприкінці 12-денного аналізу кінцевий TGI% розраховують з різниці між середнім об'ємом пухлини мишей, підданих лікуванню носієм і лікарським засобом, вираженої у відсотках від середнього об'єму пухлини контрольної групи, підданої лікуванню носієм (* - p менше 0,05, ** - p менше 0,01, *** - p менше 0,001).

На фіг. 3 показане інгібування росту пухлини (TGI) у U87MG гліобlastомах безтимусних мишей у результаті перорального введення сполук відповідно до даного винаходу (сполуки прикладу № 61). Всі обробки починають на день 1 у мишей, яким прищеплювали підшкірно пухлини U87MG. Наприкінці 12-денного тесту кінцевий TGI% розраховують з різниці між середнім об'ємом пухлини мишей, підданих лікуванню носієм і лікарським засобом, вираженої у відсотках від середнього об'єму пухлини контрольної групи, підданої лікуванню носієм (* - p менше 0,05, ** - p менше 0,01, *** - p менше 0,001).

На фіг. 4 показана дія перорального введення сполук відповідно до даного винаходу (сполука прикладу № 61) на ріст пухлин S114. Самкам безтимусних мишей інокують підшкірно в ліву пахову область стегна 5×10^6 S114 клітини в об'ємі подачі 0,1 мл. Пухлини вирощують протягом п'яти днів. Мишам перорально вводять 100 мг/кг сполуки в 20% HPBCD або носій (20% HPBCD, контрольна група). Дозування продовжують послідовно протягом 4 днів. У день закінчення аналізу пухлини відразу ж вирізають цілими і зважують, кінцеву масу пухлини у вологому стані (грами) приймають за кінцеву точку первинної ефективності.

У даному описі представлені нижче терміни мають визначені нижче значення (додаткові значення представлені, де необхідно, в описі).

Термін «алкеніл», застосовуваний окремо або як частина заміщувальної групи, наприклад, «C₁₋₄алкеніл(арил)», належить до частково ненасиченого розгалуженого або прямого моновалентного вуглеводневого радикала, що має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, де подвійний зв'язок утворений видаленням одного атома водню з кожного з двох сусідніх атомів вуглецю вихідної алкільної молекули, і радикал утворений видаленням одного атома водню з одинарного атома вуглецю. Атоми можуть бути розташовані відносно подвійного зв'язку або в цис- (Z), або в транс- (E) конфігурації. Типові алкенільні радикали включають, але не обмежені ними, етеніл, пропеніл, аліл (2-пропеніл), бутеніл і подібні. Приклади включають C₂₋₈алкенільні або C₂₋₄алкенільні групи.

Термін «C_{a-b}» (де a і b є цілими числами, що належать до позначеної кількості атомів вуглецю) належить до алкільного, алкенільного, алкінільного, алкокси або циклоалкільного радикала або до алкільної частини радикала, у якому алкіл стоїть на початку найменування радикала, що містить від a до b атомів вуглецю. Наприклад, C₁₋₄ означає радикал, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Термін «алкіл», застосовуваний окремо або як частина заміщувальної групи, належить до насиченого розгалуженого або прямого моновалентного вуглеводневого радикала, де радикал одержаний видаленням одного атома водню з одинарного атома вуглецю. Якщо не зазначене інше (наприклад, при застосуванні обмежуючого терміна, такого як «кінцевий атом вуглецю»), замісники можуть бути розташовані на будь-якому атомі вуглецю ланцюга. Типові алкільні радикали включають, але не обмежуються, метил, етил, пропіл, ізопропіл і подібні. Приклади включають C₁₋₈алкільні, C₁₋₆алкільні і C₁₋₄алкільні групи.

Термін «алкіламіно» належить до радикала, утвореного видаленням одного атома водню з азоту алкіламіну, такого як бутиламін, і термін «діалкіламіно» належить до радикала, утвореного видаленням одного атома водню з азоту вторинного аміну, такого як дибутиламін. В обох випадках передбачається, що місцем приєднання іншої частини молекули є атом азоту.

Термін «алкініл», застосовуваний окремо або як частина заміщувальної групи, належить до частково ненасиченого розгалуженого або прямого моновалентного вуглеводневого радикала, що містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, де потрійний зв'язок

утворений видаленням двох атомів водню з кожного з двох сусідніх атомів вуглецю вихідної алкільної молекули, і радикал утворений видаленням одного атома водню з одинарного атома вуглецю. Типові алкільні радикали включають етиніл, пропініл, бутиніл і подібні. Приклади включають C_{2-8} алкільні або C_{2-4} алкільні групи.

5 Термін «алкокси» належить до насиченого або частково ненасиченого розгалуженого або прямого моновалентного вуглеводневого спиртового радикала, утвореного видаленням атома водню з гідроксиду кисневого замісника вихідного алкану, алкену або алкіну. Де маються на увазі особливі рівні насичення атомів, термінологію «алкокси», «алкенілокси» і «алкінілокси» застосовують разом з визначеннями алкілу, алкенілу й алкінілу. Приклади включають C_{1-8} алкокси- або C_{1-4} алкоксигрупи.

10 Термін «ароматична» належить до циклічної вуглеводневої кільцевої системи, яка має ненасичену кон'юговану те-електронну систему.

Термін «бензоконденсований гетероцикліл» належить до біциклічної конденсованої кільцевої системи, де одне з кілець є бензолом, а інше є гетероциклічним кільцем. Типові бензоконденсовані гетероциклільні радикали включають 1,3-бензодіоксоліл (також відомий як 1,3-метилендіоксифеніл), 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл (також відомий як 1,4-етилендіоксифеніл), бензодигідрофурил, бензотетрагідропіраніл, бензодигідротієніл і подібні.

Термін «циклоалкіл» належить до насиченого або частково ненасиченого моноциклічного або біциклічного вуглеводневого кільцевого радикала, утвореного видаленням одного атома водню з одинарного атома вуглецю кільця. Типові циклоалкільні радикали включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил і циклооктил. Додаткові приклади включають C_{3-8} циклоалкіл, C_{5-8} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-20} циклоалкіл, декагідронафталеніл і 2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-інденіл.

Термін «конденсована кільцева система» належить до біциклічної молекули, у якій два сусідніх атоми присутні в кожній із двох циклічних груп. Необов'язково можуть бути присутніми гетероатоми. Приклади включають бензотіазол, 1,3-бензодіоксол і декагідронафталін.

Термін «гетеро», використовуваний як приставка до кільцевої системи, належить до заміщення щонайменше одного атома вуглецю кільця одним або більше атомами, незалежно вибраними з N, S, O або P. Приклади включають кільця, в яких 1, 2, 3 або 4 члени кільця є атомами азоту; або 0, 1, 2 або 3 члени кільця є атомами азоту і 1 член є атомом кисню або сірки.

Термін «гетероарил» належить до радикала, утвореного видаленням одного атома водню з атома вуглецю кільця гетероароматичної системи кілець. Типові гетероарильні радикали включають фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензо[b]фурил, бензо[b]тієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл і подібні.

Термін «гетероцикліл» належить до насиченого або частково ненасиченого моноциклічного кільцевого радикала, утвореного видаленням одного атома водню з одинарного атома вуглецю або азоту кільця. Типові гетероциклільні радикали включають 2H-пірол, 2-піролініл або 3-піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, 2-імідазолініл (також позначений як 4,5-дигідро-1H-імідазоліл), імідазолідиніл, 2-піразолініл, піразолідиніл, тетразоліл, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, азепаніл, гексагідро-1,4-діазепініл і подібні.

45 Термін «заміщена» належить до основної молекули, в якій один або більше атомів водню заміщені однією або більше функціональними радикальними групами. Заміщення не обмежене основною молекулою, але також може мати місце на заміщувальному радикалі, у зазначеному випадку заміщувальний радикал стає зв'язувальною групою.

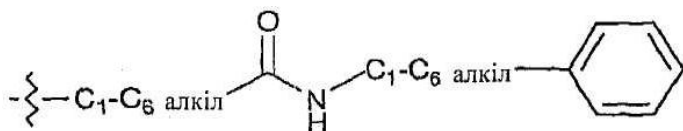
Термін «незалежно вибраний» належить до одного або більше замісників, вибраних із групи замісників, де замісники можуть бути однаковими або різними.

Термінологія замісників, застосовувана в описі даного винаходу, утворена починаючи з атома, що має місце приєднання, потім з атомів зв'язуючої групи в напрямку до кінцевого атома ланцюга зліва направо, головним чином як у:

(C_{1-6}) алкіл $C(O)NH(C_{1-6})$ алкіл(Ph),

55 або починаючи з кінцевого атома ланцюга, потім з атомів зв'язуючої групи в напрямку до атома, що має місце приєднання, головним чином як у:

Ph (C_{1-6}) алкіламід (C_{1-6}) алкіл, де кожне з визначень належить до радикала формули:



Лінії, які з'єднують замісники і системи кілець, що ведуть усередину кільця, показують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого придатного атома кільця.

5 Якщо будь-яка змінна (наприклад, R_4) зазначена більше одного разу в будь-якому варіанті формули I, кожне визначення є незалежним.

Терміни «який містить», «який включає» і «який складається з» застосовуються в даному описі у відкритому необмеженому розумінні.

НОМЕНКЛАТУРА

10 Якщо не зазначено інакше, назви сполук були одержані на основі номенклатурних правил, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки, або на основі стандартної номенклатури IUPAC, такої як Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H, (Pergamon Press, Oxford, 1979, Copyright 1979 IUPAC) і A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), (Blackwell Scientific Publications, 1993, Copyright 1993 IUPAC), або

15 генеровані за допомогою комерційно доступних програмних пакетів, таких як Autonom (торгова марка номенклатурного програмного забезпечення, представленого в офісному пакеті ChemDraw Ultra®, продаваного CambridgeSoft.com) і ACD/Index Name™ (торгова марка комерційного номенклатурного програмного забезпечення, продаваного Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario). Добре відомо в даній галузі техніки, що радикальна форма

20 деяких гетероциклів, таких як піридин і хінолін, може бути названа відповідно до різних умовних позначень без посилання на різні радикали. Наприклад: або піридил, або піридиніл належить до радикала піридину, і або хіноліл, або хіноліл належить до радикала хіноліну.

АБРЕВІАТУРИ

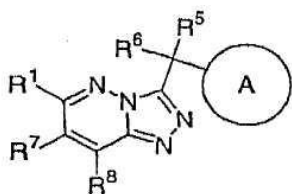
У даному описі представлені нижче аббревіатури мають визначені нижче значення (додаткові аббревіатури представлені за необхідності в описі):

^1H -ЯМР	протонний ядерний магнітний резонанс
AcOH	оцтова кислота
водн.	водний
CD_3OD	дейтерований метанол
CDCl_3	дейтерований хлороформ
CH_2Cl_2	метиленхлорид
CH_3CN	ацетонітрил
Cs_2CO_3	карбонат цезію
ТДАС (DAST)	трифторид (диметиламіно)сірки
ДХМ (DCM)	дихлорметан
ДІЕА (DIEA)	діізопропілетиламін
ДМАП (DMAP)	4-диметиламінопіридин
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕДК (EDC)	N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід
ESI-MS	мас-спектроскопія за методом іонізації «електроспрей»
Et_2O	діетиловий ефір
Et_3N	триетиламін
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
г	грами
год	години
H_2O	вода
ГАТУ (HATU)	гексафторфосфат O-(7-азабеаотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
ГБТУ (HBTU)	O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній
HCl	хлористоводнева кислота
Hex	гексан
	гексафторфосфат
ГОБТ (HOBT)	гідрат 1-гідроксибензотриазолу
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
K_2CO_3	карбонат калію
KOtBu	трет-бутоксид калію

PX/MC	рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
MeOH	метанол
мг	міліграми
MgSO ₄	сульфат магнію
хв	хвилини
мл	мілілітри
ммоль	мілімоль
моль	моль
MM	молекулярна маса
Na ₂ CO ₃	карбонат натрію
Na ₂ SO ₄	сульфіт натрію
NaHCO ₃	гідрокарбонат натрію
NaOH	гідроксид натрію
NBS	н-бромсукцинімід
NH ₄ Cl	хлорид амонію
Pd(PPh ₃) ₄	тетракістрифенілфосфін паладій(0)
Peppsi-iPr	Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation (торгова марка Sigma-Aldrich)
осад.	осад
ОФ-ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія з оберненою фазою
к. т.	кімнатна температура
SiO ₂	двоокис кремнію
ТФА	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
мкл	мікролітри

ФОРМУЛА I

Даний винахід включає сполуки формули I:



Формула I

5

і їх N-оксиди, проліки, фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереохімічні ізомери, де:

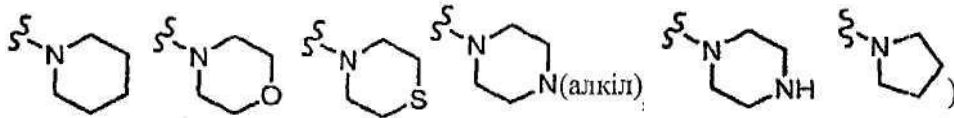
- 10 R^1 є моно- або біциклічним гетероариллом (переважно, піридиллом, тіофенілом, тіазолілом, піразолілом, фуранілом, імідазолілом, оксазолілом, піролілом, індолілом, ізотіазолілом, триазолілом, бензотіофенілом, бензотіазолілом, бензоімідазолілом, бензоксазолілом, хінолілом, бензофуранілом, хіназолінілом або хіноксалінілом) або піридин-2-онілом (переважно, піридин-2-он-5-ілом), де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;
- 15 де R_a є -NH₂, галогеном (переважно F, Cl або Br), алкокси (переважно C₁₋₆алкокси), алкіловим ефіром (переважно, -C₍₁₋₆₎алкіл-O-C₍₁₋₆₎алкілом), алкілтіо (переважно C₁₋₆алкілтіо), алкілсульфонілом (переважно C₁₋₆алкілсульфонілом), фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом (де гетероарильна частина зазначеного гетероарилсульфонілу переважно є піридиллом, тіофенілом, тіазолілом, піразолілом, фуранілом, імідазолілом, оксазолілом, піролілом, індолілом, ізотіазолілом, триазолілом, бензотіофенілом, бензотіазолілом, бензоімідазолілом, бензоксазолілом, хінолілом, бензофуранілом, хіназолінілом або хіноксалінілом), гетероциклілсульфонілом (де гетероцикліл частина зазначеного гетероциклілсульфонілу переважно є піролідінілом, тетрагідрофуранілом, тетрагідротіофенілом, імідазолідинілом, тіазолідинілом, оксазолідинілом, тетрагідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидинілом, тіоморфолінілом, 1,1-діоксидом тіоморфолінілу, морфолінілом або піперазинілом), -SO₂NH₂, алкілсульфонамідом (переважно C₁₋₆алкілсульфонамідом), алкілом (переважно C₁₋₆алкілом), аміноалкілом (переважно метиламіном), алкіламіно (переважно C₁₋₆алкіламіно), фенілом, гетероариллом (переважно піридиллом, тіофенілом, тіазолілом, піразолілом, фуранілом, імідазолілом, оксазолілом, піролілом, індолілом, ізотіазолілом, триазолілом, бензотіофенілом, бензотіазолілом,
- 25

бензоімідазолілом, бензоксазолілом, хінолілом, бензофуранілом, хіназолінілом або хіноксалінілом), ціано, алкенілом (переважно C_{1-6} алкенілом), алкінілом (переважно C_{1-6} алкінілом), циклоалкілом (переважно циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом або циклогептилом), гетероциклілом (переважно піролідинілом, тетрагідрофуранілом, тетрагідротіофенілом, імідазолідинілом, тiazолідинілом, оксазолідинілом, тетрагідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидинілом, тіоморфолінілом, 1,1-діоксидом тіоморфолінілу, морфолінілом або піперазинілом), $-CO_2$ -алкілом (переважно $-CO_2-CH_2CH_3$), $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом (переважно піролідинілом, тетрагідрофуранілом, тетрагідротіофенілом, імідазолідинілом, тiazолідинілом, оксазолідинілом, тетрагідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидинілом, тіоморфолінілом, 1,1-діоксидом тіоморфолінілу, морфолінілом або піперазинілом), алкілсульфонілом (переважно C_{1-6} алкілсульфонілом), $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом (переважно C_{1-6} алкілсульфонамідом), $-OH$, $-O$ алкілом (переважно $-OC_{1-6}$ алкілом), $-NH_2$, $-NH$ алкілом (переважно $-NHC_{1-6}$ алкілом) або $-N(алкілом)_2$ (переважно $-N(C_{1-6}алкілом)_2$);

R_c і R_d незалежно вибирають з: H, фенолу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу (переважно C_{1-6} алкілсульфонілу), $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом (переважно C_{1-6} алкілсульфонамідом), гідроксилу й алкокси;

або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить другу гетерогрупу, вибрану з O, NH, N(алкілу), SO, SO_2 або S (де зазначене R_c-R_d гетероциклічне кільце переважно вибирають із групи, що включає:



де зазначене R_c-R_d гетероциклічне кільце необов'язково заміщене алкілом (переважно $-C_{(1-6)}$ алкілом), $-SO_2$ алкілом (переважно $-SO_2C_{(1-6)}$ алкілом) або $-C(O)$ алкілом (переважно $-C(O)C_{(1-6)}$ алкілом);

A є кільцем, вибраним із групи, яка включає: феніл, моно- або біциклічний гетероарил (переважно піридил, бензоксазоліл, бензотіазоліл, хінолініл, хінолін-6-іл-N-оксид, хіназолініл, хіноксалініл, бензімідазоліл, бензотіофеніл, бензофураніл або [1,2,4]триазоло[1,5- α]піридиніл), хіназолін-4-оніл (переважно хіназолін-4-он-6-іл або 3-(4-метоксибензил)-3H-хіназолін-4-он-6-іл) і бензоконденсований гетероцикліл (переважно бензо[1,3]діоксоліл або 2,3-дигідробензофураніл); де зазначені феніл, гетероарил або бензоконденсований гетероцикліл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: $-OH$, алкіл, феніл, гетероарил, алкокси, $-CN$, галоген, нітро, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NHC_{1-6}$ алкіл і $-NHC(O)C_{1-6}$ алкіл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: H, F, C_{1-6} алкілу, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-NHC_{1-6}$ алкілу або $-N(C_{1-6}алкілу)_2$;

або R^5 і R^6 разом можуть утворювати C_{3-5} циклоалкільне кільце, азиридинільне кільце або епоксидильне кільце; і

R^7 і R^8 є H, галогеном або C_{1-6} алкілом.

У даному описі терміни «сполука формули I» і «сполуки формули I» також включають їх фармацевтично прийнятні солі, N-оксиди, сольвати і стереохімічні ізомери.

ВАРІАНТИ ФОРМУЛИ I

Переважними варіантами винаходу є сполуки формули I, де присутні одне або більше з представлених нижче обмежень:

R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом або піридин-2-он-5-ілом, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;

де R_a є $-NH_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенілом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-CO_2$ -алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, $-OH$, $-O$ алкілом, $-NH_2$, $-NH$ алкілом або $-N(алкіл)_2$;

R_c і R_d незалежно вибирають з: H, фенілу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамід, гідроксилу й алкокси;

5 або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить другу гетерогрупу, вибрану з O, NH, N(алкілу), SO, SO_2 або S, де зазначене R_c - R_d гетероциклічне кільце необов'язково заміщене алкілом, $-SO_2$ алкілом або $-C(O)$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: феніл, моно- або біциклічний гетероарил, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл і бензоконденсований гетероцикліл; де зазначені феніл, гетероарил або бензоконденсований гетероцикліл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: $-OH$, алкіл, феніл, гетероарил, алкокси, $-CN$, галоген, нітро, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NHC_{1-6}$ алкіл і $-NHC(O)C_{1-6}$ алкіл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: H, F, C_{1-6} алкілу, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-NHC_{1-6}$ алкілу або $-N(C_{1-6}$ алкілу) $_2$;

15 або R^5 і R^6 разом можуть утворювати C_{3-5} циклоалкільне кільце, азиридинільне кільце або епоксидильне кільце; і

R^7 і R^8 є H.

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, у яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

20 R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом або піридин-2-он-5-ілом, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;

де R_a є $-NH_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенілом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-CO_2$ -алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, $-OH$, $-O$ алкілом, $-NH_2$, $-NH$ алкілом або $-N$ (алкілом) $_2$;

30 R_c і R_d незалежно вибирають з: H, фенілу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамід, гідроксилу й алкокси;

35 або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-SO_2$ алкілом або $-C(O)$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: феніл, моно- або біциклічний гетероарил, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл і бензоконденсований гетероцикліл; де зазначені феніл, гетероарил або бензоконденсований гетероцикліл необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: $-OH$, алкіл, феніл, гетероарил, алкокси, $-CN$, галоген, нітро, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NHC_{1-6}$ алкіл і $-NHC(O)C_{1-6}$ алкіл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: H, F, C_{1-6} алкілу, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкілу, $-NHC_{1-6}$ алкілу або $-N(C_{1-6}$ алкілу) $_2$;

45 або R^5 і R^6 разом можуть утворювати C_{3-5} циклоалкільне кільце, азиридинільне кільце або епоксидильне кільце; і

R^7 і R^8 є H.

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

50 R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом або піридин-2-он-5-ілом, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;

55 де R_a є $-NH_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенілом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-CO_2$ -алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, $-OH$, $-O$ алкілом, $-NH_2$, $-NH$ алкілом або $-N$ (алкілом) $_2$;

60 R_c і R_d незалежно вибирають з: H, фенілу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$,

морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамід, гідроксилу й алкокси;

або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-\text{SO}_2$ алкілом або $-\text{C}(\text{O})$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: феніл, моно- або біциклічний гетероарил, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл і бензоконденсований гетероциклі; де зазначені феніл, гетероарил або бензоконденсований гетероциклі необов'язково заміщені одним замісником, незалежно вибраним із групи, яка включає: $-\text{OH}$, алкіл, феніл, гетероарил, алкокси, $-\text{CN}$, галоген, нітро, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ алкіл і $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкіл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: H , F або $-\text{CH}_3$;

або R^5 і R^6 разом можуть утворювати циклопропільне кільце; і

R^7 і R^8 є H .

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом або піридин-2-он-5-ілом, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;

де R_a є $-\text{NH}_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенілом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-\text{CO}_2$ -алкілом, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_b$, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамідом, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ алкілом, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ алкілом або $-\text{N}(\text{алкілом})_2$;

R_c і R_d незалежно вибирають з: H , фенілу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамід, гідроксилу й алкокси;

або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-\text{SO}_2$ алкілом або $-\text{C}(\text{O})$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: феніл, моно- або біциклічний гетероарил, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл і бензоконденсований гетероциклі; де зазначені феніл, гетероарил або бензоконденсований гетероциклі необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: $-\text{OH}$, алкіл, феніл, гетероарил, алкокси, $-\text{CN}$, галоген, нітро, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ алкіл і $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ алкіл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: H , F або $-\text{CH}_3$;

або R^5 і R^6 разом можуть утворювати циклопропільне кільце; і

R^7 і R^8 є H .

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом або піридин-2-он-5-ілом, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;

де R_a є $-\text{NH}_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенілом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-\text{CO}_2$ -алкілом, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_b$, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-\text{C}_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамідом, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ алкілом, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ алкілом або $-\text{N}(\text{алкілом})_2$;

R_c і R_d незалежно вибирають з: H , фенілу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, алкілсульфонамід, гідроксилу й алкокси;

або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-\text{SO}_2$ алкілом або $-\text{C}(\text{O})$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: 2,3-дигідробензофуран-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-6-іл-N-оксид, 2-амінобензотіазол-6-іл, 4-метоксифеніл, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл, 2-диметиламінобензотіазол-6-іл і 4-гідроксифеніл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: Н, F або $-CH_3$;

5 або R^5 і R^6 разом можуть утворювати циклопропільне кільце; і R^7 і R^8 є Н.

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

10 R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом або піридин-2-он-5-ілом, де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним замісником R_a ;

де R_a є $-NH_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенолсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенолом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-CO_2$ -алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, $-OH$, -Оалкілом, $-NH_2$, -Nалкілом або $-N(алкілом)_2$;

20 R_c і R_d незалежно вибирають з: Н, фенолу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, гідроксилу й алкокси;

25 або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-SO_2$ алкілом або $-C(O)$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: 2,3-дигідробензофуран-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-6-іл-N-оксид, 2-амінобензотіазол-6-іл, 4-метоксифеніл, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл, 2-диметиламінобензотіазол-6-іл і 4-гідроксифеніл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: Н, F або $-CH_3$;

30 або R^5 і R^6 разом можуть утворювати циклопропільне кільце; і R^7 і R^8 є Н.

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

35 R^1 є тіофен-2-ілом, тіазол-2-ілом, піразолілом, імідазолілом, піридин-2-он-5-ілом або піридилілом, де зазначені тіофен-2-іл, тіазол-2-іл, піразоліл, імідазоліл і піридил можуть бути необов'язково заміщені одним замісником R_a ;

40 де R_a є $-NH_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенолсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенолом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-CO_2$ -алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, $-OH$, -Оалкілом, $-NH_2$, -Nалкілом або $N(алкілом)_2$;

45 R_c і R_d незалежно вибирають з: Н, фенолу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, гідроксилу й алкокси;

50 або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-SO_2$ алкілом або $-C(O)$ алкілом;

А є кільцем, вибраним із групи, яка включає: 2,3-дигідробензофуран-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-6-іл-N-оксид, 2-амінобензотіазол-6-іл, 4-метоксифеніл, 3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл, 2-диметиламінобензотіазол-6-іл і 4-гідроксифеніл;

55 R^5 і R^6 незалежно вибирають з: Н, F або $-CH_3$;

або R^5 і R^6 разом можуть утворювати циклопропільне кільце; і R^7 і R^8 є Н.

Інші переважні варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

R^1 є тіофен-2-ілом, тіазол-2-ілом, піразолілом, імідазолілом, піридин-2-он-5-ілом або піридиллом, де зазначені тіофен-2-іл, тіазол-2-іл, піразоліл, імідазоліл і піридил можуть бути необов'язково заміщені одним замісником R_a ;

де R_a є $-NH_2$, галогеном, алкокси, алкіловим ефіром, алкілтіо, алкілсульфонілом, фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом, гетероциклілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, алкілом, аміноалкілом, алкіламіно, фенілом, гетероарилом, ціано, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, гетероциклілом, $-CO_2$ -алкілом, $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом, алкілсульфонілом, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, $-OH$, -Оалкілом, $-NH_2$, -Nалкілом або $-N(алкілом)_2$;

R_c і R_d незалежно вибирають з: H, фенілу, гетероарилу або C_{1-6} алкілу, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: $-N(CH_3)_2$, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу, $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом, гідроксилу й алкокси;

або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, вибране з групи, яка включає: піперидиніл, морфолініл і піперазиніл, де зазначений піперазиніл необов'язково заміщений алкілом, $-SO_2$ алкілом або $-C(O)$ алкілом;

A є кільцем, вибраним із групи, яка включає: 2,3-дигідробензофуран-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-6-іл-N-оксид, 2-амінобензотіазол-6-іл, 4-метоксифеніл, 3-(4-метоксибензил)-3H-хіназолін-4-он-6-іл, хіназолін-4-он-6-іл, 2-диметиламінобензотіазол-6-іл і 4-гідроксифеніл;

R^5 і R^6 незалежно вибирають з: H або F; і

R^7 і R^8 є H.

Інші варіанти даного винаходу включають сполуки формули I, в яких присутні одне або більше з наступних обмежень:

R^1 є моно- або біциклічним гетероарилом (переважно піридиллом, тіофенілом, тіазолілом, піразолілом, фуранілом, імідазолілом, оксазолілом, піролілом, індолілом, ізотіазолілом, триазолілом, бензотіофенілом, бензотіазолілом, бензоімідазолілом, бензоксазолілом, хінолілом, бензофуранілом, хіназолінілом або хіноксалінілом), де зазначений гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками R_a ;

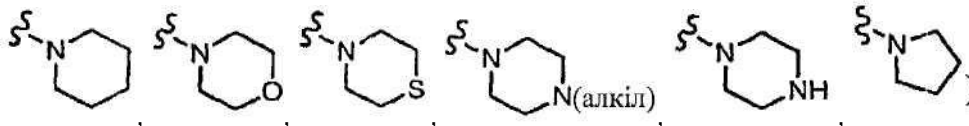
де R_a є галогеном (переважно F, Cl або Br), алкокси (переважно C_{1-6} алкокси), алкіловим ефіром (переважно $-C_{(1-6)}$ алкіл-О- $C_{(1-6)}$ алкілом), алкілтіо (переважно C_{1-6} алкілтіо), алкілсульфонілом (переважно C_{1-6} алкілсульфонілом), фенілсульфонілом, гетероарилсульфонілом (де гетероарильна частина зазначеного гетероарилсульфонілу переважно є піридиллом, тіофенілом, тіазолілом, піразолілом, фуранілом, імідазолілом, оксазолілом, піролілом, індолілом, ізотіазолілом, триазолілом, бензотіофенілом, бензотіазолілом, бензоімідазолілом, бензоксазолілом, хінолілом, бензофуранілом, хіназолінілом або хіноксалінілом), гетероциклілсульфонілом (де гетероциклільна частина зазначеного гетероциклілсульфонілу переважно є піролідінілом, тетрагідрофуранілом, тетрагідротіофенілом, імідазолідинілом, тіазолідинілом, оксазолідинілом, тетрагідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидинілом, тіоморфолінілом, 1,1-діоксидом тіоморфолінілу, морфолінілом або піперазинілом), $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом (переважно C_{1-6} алкілсульфонамідом), алкілом (переважно C_{1-6} алкілом), аміноалкілом (переважно метиламіном), алкіламіно (переважно C_{1-6} алкіламіно), фенілом, гетероарилом (переважно піридиллом, тіофенілом, тіазолілом, піразолілом, фуранілом, імідазолілом, оксазолілом, піролілом, індолілом, ізотіазолілом, триазолілом, бензотіофенілом, бензотіазолілом, бензоімідазолілом, бензоксазолілом, хінолілом, бензофуранілом, хіназолінілом або хіноксалінілом), ціано, алкенілом (переважно C_{1-6} алкенілом), алкінілом (переважно C_{1-6} алкінілом), циклоалкілом (переважно циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексиллом або циклогептилом), гетероциклілом (переважно піролідінілом, тетрагідрофуранілом, тетрагідротіофенілом, імідазолідинілом, тіазолідинілом, оксазолідинілом, тетрагідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидинілом, тіоморфолінілом, 1,1-діоксидом тіоморфолінілу, морфолінілом або піперазинілом), $-CO_2$ -алкілом (переважно $-CO_2-CH_2CH_3$), $-C(O)-R_b$, $-C_{(1-4)}$ алкілморфолінілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперидинілом, $-C_{(1-4)}$ алкілпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл-N'-метилпіперазинілом, $-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , $-C(O)NH-C_{(1-4)}$ алкіл- R_b або $-C(O)NR_cR_d$;

де R_b є гетероциклілом (переважно піролідінілом, тетрагідрофуранілом, тетрагідротіофенілом, імідазолідинілом, тіазолідинілом, оксазолідинілом, тетрагідропіранілом, тетрагідротіопіранілом, піперидинілом, тіоморфолінілом, 1,1-діоксидом тіоморфолінілу, морфолінілом або піперазинілом), алкілсульфонілом (переважно C_{1-6} алкілсульфонілом), $-SO_2NH_2$, алкілсульфонамідом (переважно C_{1-6} алкілсульфонамідом), $-OH$, -Оалкілом (переважно

-OC₁₋₆алкілом), -NH₂, -Nалкілом (переважно -NHC₁₋₆алкілом) або -N(алкілом)₂ (переважно -N(C₁₋₆алкілом)₂);

R_c і R_d незалежно вибирають з: H, фенілу, гетероарилу або C₁₋₆алкілу, де зазначений C₁₋₆алкіл необов'язково може бути заміщений одним замісником, вибраним з: -N(CH₃)₂, морфолінілу, піперидинілу, піперазинілу, N-метилпіперазинілу, алкілсульфонілу (переважно C₁₋₆алкілсульфонілу), -SO₂NH₂, алкілсульфонамід (переважно C₁₋₆алкілсульфонамід), гідроксилу й алкокси;

або R_c і R_d разом можуть утворювати 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить другу гетерогрупу, вибрану з O, NH, N(алкілу), SO, SO₂ або S (зазначене R_c-R_d гетероциклічне кільце переважно вибирають із групи, яка включає:



де зазначене R_c-R_d гетероциклічне кільце необов'язково заміщене алкілом (переважно -C₍₁₋₆₎алкілом), -SO₂алкілом (переважно -SO₂C₍₁₋₆₎алкілом) або -C(O)алкілом (переважно -C(O)C₍₁₋₆₎алкілом);

A є кільцем, вибраним із групи, яка включає: феніл, моно- або біциклічний гетероарил (переважно піридил, бензоксазоліл, бензотіазоліл, хінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, бензімідазоліл, бензотіофеніл, бензофураніл або [1,2,4]триазоло[1,5-α]піридиніл) і бензоконденсований гетероциклі (переважно бензо[1,3]діоксоліл або 2,3-дигідробензофураніл); де зазначені феніл, гетероарил або бензоконденсований гетероциклі необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: -OH, алкіл, феніл, гетероарил, алкокси, -CN, галоген, нітро, -NH₂, -NHC(O)NHC₁₋₆алкіл і -NHCCOC₁₋₆алкіл;

R⁵ і R⁶ незалежно вибирають з: H, F, C₁₋₆алкілу, -OH, -OC₁₋₆алкілу, -NHC₁₋₆алкілу або -N(C₁₋₆алкілу)₂;

або R⁵ і R⁶ разом можуть утворювати C₃₋₅циклоалкільне кільце, азиридинільне кільце або епоксидильне кільце; і

R⁷ і R⁸ є H, галогеном або C₁₋₆алкілом.

Інший варіант даного винаходу включає:



ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть бути присутніми у вигляді фармацевтично прийнятних солей.

Для застосування як лікарські засоби, солі сполук відповідно до даного винаходу належать до нетоксичних «фармацевтично прийнятних солей». Схвалені FDA фармацевтично прийнятні солі (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1) включають фармацевтично прийнятні кислотні/аніонні або основні/катионні солі.

Фармацевтично прийнятні кислотні/аніонні солі включають, але не обмежені ними, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітарtrat, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, гліцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, основний ацетат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат, тозилат і триетилйодид. Органічні і неорганічні кислоти також включають, але не обмежені ними, йодистоводневу, перхлорну, сірчану, фосфорну, пропіонову, гліколеву, метансульфонову, гідроксіетансульфонову, щавлеву, 2-нафталінсульфонову, п-толуолсульфонову, циклогексансульфамінову, сахарінову або трифтороцтову кислоти.

Фармацевтично прийнятні основні/катионні солі включають, але не обмежені ними, солі алюмінію, 2-аміно-2-гідроксиметилпропан-1,3-діолу (також відомого як трис(гідроксиметил)амінометан, трометан або "TRIS"), бензатину, трет-бутиламіну, кальцію,

глюконату кальцію, гідроксиду кальцію, хлорпрокаїну, холіну, бікарбонату холіну, хлориду холіну, циклогексиламіну, діетиламіну, етилендіаміну, літію, LiOMe, L-лізину, магнію, меглуміну, NH_3 , NH_4OH , N-метил-D-глюкаміну, піперидину, калію, трет-бутоксиду калію, гідроксиду калію (водного), прокаїну, квініну, натрію, карбонату натрію, 2-етилгексаноату натрію (SEN), гідроксиду натрію, триетиламіну (TEA) або цинку.

ПРОЛІКИ

Даний винахід включає у свій обсяг проліки сполук відповідно до даного винаходу. Загалом, такі проліки є функціональними похідними сполуки, які легко перетворюються *in vivo* в активну сполуку. Таким чином, у способах лікування відповідно до даного винаходу термін «введення» охоплює засоби для лікування, полегшення або профілактики синдрому, порушення або захворювання, описаних у даному описі, із застосуванням конкретно описаної сполуки або сполуки або її проліків, які очевидно включені в обсяг даного винаходу, хоча і не описані конкретно для деяких з представлених сполук. Звичайні методики вибору й одержання придатних похідних проліків описані, наприклад, у "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

СТЕРЕОХІМІЧНО ІЗОМЕРНІ ФОРМИ

Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що сполуки формули I можуть мати один або більше асиметричних атомів вуглецю в структурі. Передбачається, що даний винахід включає у свій обсяг сполуки у формі індивідуальних енантімерів, рацемічні суміші і суміші енантімерів з енантімерним надлишком.

Термін «індивідуальний енантімер» у даному описі визначає всі можливі гомохіральні форми, які можуть мати сполуки формули I і їх N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні.

Стереохімічно чисті ізомерні форми можуть бути одержані з застосуванням принципів, відомих у даній галузі техніки. Діастереомери можуть бути розділені методами фізичного розділення, такими як фракційна кристалізація і методики хроматографії, і енантіомери можуть бути відділені один від одного селективною кристалізацією діастереомерних солей із застосуванням оптично активних кислот або основ або хіральною хроматографією. Чисті стереоізомери також можуть бути одержані синтезом із придатних стереохімічно чистих вихідних матеріалів або з застосуванням стереоселективних реакцій.

Термін «ізомер» належить до сполук, які мають однаковий склад і молекулярну масу, але відрізняються фізичними і/або хімічними властивостями. Такі речовини мають однакову кількість і склад атомів, але відрізняються за структурою. Структурні відмінності можуть бути в будові (геометричні ізомери) або в здатності обертати площину поляризованого світла (енантіомери).

Термін «стереоізомер» належить до ізомерів ідентичної будови, які відрізняються розташуванням їхніх атомів у просторі. Енантіомери і діастереомери є стереоізомерами, у яких асиметрично заміщений атом вуглецю є хіральним центром.

Термін «хіральний» належить до структурної характеристики молекули, яка унеможливорює її накладення на її дзеркальне відображення.

Термін «енантімер» належить до однієї молекули або до пари молекул, які є дзеркальними відображеннями одна одної і не можуть бути накладені одна на одну.

Термін «діастереомер» належить до стереоізомерів, які не є дзеркальними відображеннями.

Символи «R» і «S» указують на конфігурацію замісників навколо хірального атома(ів) вуглецю.

Термін «рацемат» або «рацемічна суміш» належить до композиції, яка складається з еквімолярних кількостей двох енантімерів, при цьому композиція не має оптичної активності.

Термін «гомохіральний» належить до ступеня енантімерної чистоти.

Термін «оптична активність» належить до кількості градусів, на яку гомохіральна молекула або нерацемічна суміш хіральної молекули обертає площину поляризованого світла.

Термін «геометричний ізомер» належить до ізомерів, які відрізняються по орієнтації замішувальних атомів відносно подвійного зв'язку вуглець-вуглець, до циклоалкільного кільця або до містчової біциклічної системи. Замишувальні атоми (відмінні від H) на кожній стороні подвійного зв'язку вуглець-вуглець можуть бути в E- або Z-конфігурації. У «E» (на протилежній стороні) конфігурації замісники знаходяться на протилежних сторонах відносно подвійного зв'язку вуглець-вуглець; у «Z» (на одній стороні) конфігурації замісники орієнтовані на одній і тій же стороні відносно подвійного зв'язку вуглець-вуглець. Замишувальні атоми (відмінні від H), приєднані до карбоциклічного кільця, можуть бути в цис- або транс-конфігурації. У «цис»-конфігурації замісники знаходяться на одній стороні відносно площини кільця; у «транс»-

конфігурації замісники знаходяться на протилежних сторонах відносно площини кільця. Сполуки, що являють собою суміш «цис»- і «транс»-видів, позначений «цис/транс».

Повинно бути зрозуміло, що різні заміщувальні стереоізомери, геометричні ізомери і їх суміші, застосовувані для одержання сполук відповідно до даного винаходу, є або комерційно доступними, або можуть бути одержані синтезом з комерційно доступних вихідних матеріалів, або можуть бути одержані у вигляді ізомерних сумішей і потім у вигляді розділених ізомерів із застосуванням методів, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Ізомерні ідентифікатори «R», «S», «E», «Z», «цис» і «транс» застосовують у даному описі для визначення конфігурації(й) атома відносно основної молекули, і їх застосовують як визначено в літературі (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30).

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані у вигляді окремих ізомерів або ізомерспецифічним синтезом, або виділенням із суміші ізомерів. Придатні методики розділення включають одержання вільної основи кожного ізомеру ізомерної пари із застосуванням оптично активної солі (з наступною фракційною кристалізацією і відновленням вільної основи), утворення складного ефіру або амідів кожного з ізомерів ізомерної пари (з наступним хроматографічним розділенням і видаленням хіральної допоміжної речовини) або розділення ізомерної суміші або вихідного матеріалу, або кінцевого продукту з застосуванням препаративної ТШХ (тонкошарової хроматографії) або хіральної колонки ВЕРХ.

ПОЛІМОРФИ І СОЛЬВАТИ

Далі, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути представлені у вигляді одного або більше поліморфів або аморфних кристалічних форм, і вони також включені в обсяг даного винаходу. Крім того, сполуки можуть утворювати сольвати, наприклад, з водою (тобто гідрати) або відомими органічними розчинниками. У даному описі термін «сольват» означає фізичний зв'язок сполук відповідно до даного винаходу з однією або більше молекулами розчинника. Такий фізичний зв'язок включає різні варіанти іонного і ковалентного зв'язку, включаючи водневий зв'язок. У визначених випадках, сольват може бути виділений, наприклад, якщо одна або більше молекул розчинника введені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. Термін «сольват» охоплює сольвати в розчині і сольвати, які можливо виділити з розчину. Необмежувальні приклади придатних сольватів включають етанолати, метанолати і подібні.

Мається на увазі, що даний винахід включає у свій обсяг сольвати сполук відповідно до даного винаходу. Таким чином, у способах лікування відповідно до даного винаходу термін «введення» охоплює лікування, полегшення або профілактику синдрому, порушення або захворювання, описаних у даному описі, із застосуванням сполук відповідно до даного винаходу або їхніх сольватів, які очевидно включені в обсяг даного винаходу, хоча і не описані окремо.

ТАУТОМЕРНІ ФОРМИ

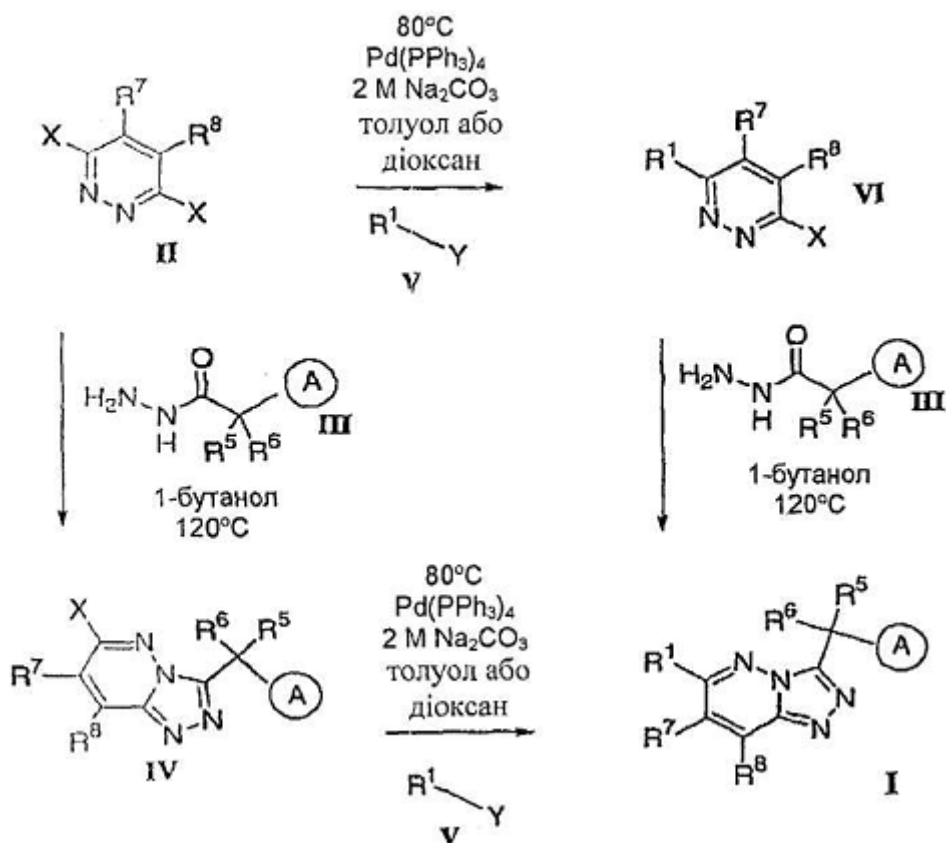
Деякі сполуки формули I також можуть існувати в таутомерних формах. Такі форми, хоча і не описані докладно в даній заявці, включені в обсяг даного винаходу.

ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ВІДПОВІДНО ДО ДАНОГО ВИНАХОДУ

Відповідно до будь-якого способу одержання сполук згідно з даним винаходом може бути необхідно і/або бажано захищати чутливі або реакційноздатні групи кожної з залучених у взаємодію молекул. Це може бути здійснене із застосуванням звичайних захисних груп, таких як описані в Protecting Groups, Kocienski, P. Thieme Medical Publishers, 2000; і T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. Wiley Interscience, 1999. Захисні групи можуть бути вилучені на придатній наступній стадії із застосуванням методів, відомих у даній галузі техніки.

ЗАГАЛЬНА СХЕМА РЕАКЦІЇ

Сполуки формули I можуть бути одержані способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Представлені нижче схеми реакцій є тільки прикладами відповідно до даного винаходу і не обмежують обсяг даного винаходу.

Схема 1

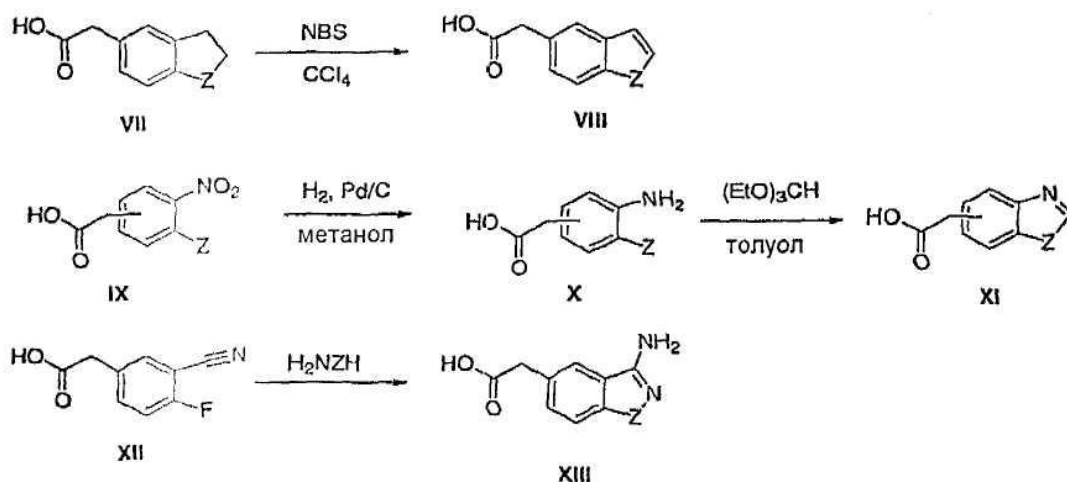
де

X є Cl або I, або Br;

5 Y є цинкатом, бороноюю кислотою,
складним ефіром боронату або стананом.

На схемі 1 показаний подвійний шлях синтезу, який приводить до одержання сполуки формули I, де A, R¹, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ такі, як визначені для формули I. Шлях, починаючи з дигалогенпіридазину II і праворуч, включає каталізовану перехідним металом реакцію крос-сполучення із застосуванням придатним чином заміщеної бороноюї кислоти, складного ефіру боронату або цинкату станану V в умовах Сузукі (Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev. 95:2457 (1995)), Негіши (Negishi, E., et. al., J. Org. Chem. 42:1821 (1977)) або Стілла (Stille, J. K., Agnew. Chem., Int. Ed. Engl, 25: 508 (1986) і представлені там посилання). Одержаний піридазин VI може бути перетворений у триазолопіридазин I взаємодією 3-галогенпіридазину з множиною ацилгідразинів III у киплячому зі зворотним холодильником 1-бутанолі (Albright, J. D., et. al., J. Med. Chem., 1981, 24, 592-600). Альтернативний шлях - донизу - включає взаємодію 3,6-дигалогенпіридазиту II з множиною ацилгідразинів III з наступною каталізованою перехідним металом реакцією крос-сполучення зі сполукою IV з одержанням триазолопіридазину I. Зазначений шлях сам по собі приводить до одержання бібліотеки сполук через реакції крос-сполучення триазолопіридазинових фрагментів з галогенованими основами.

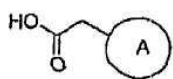
Зазначені вище реакції крос-сполучення арилгалогенідів з арилбороноюю кислотою, арилцинкатом або арилстананом звичайно проводять в інертному середовищі, медійнованому каталізатором, таким як тетракістрифенілфосфін паладію. Такі реакції можуть відбуватися при температурах від 60 °C до 150 °C в полярних апротонних розчинниках або біфазових розчинниках. У більшості випадків, якщо арилборонова кислота, арилцинкат або арилстанан не є комерційно доступними, вони можуть бути синтезовані з відповідного арилгалогеніду або методами прямого металування/трансмталування. Альтернативно, каталізатор Peppi-iPr може застосовуватися замість Pd(PPh₃)₄, дивіться Organ, M. G. et al., Chemistry - A European Journal, Volume 12, Issue 18, June 14, 2006, pp. 4743-4748, і представлені там посилання.

Схема 2

де Z є NH, O або S.

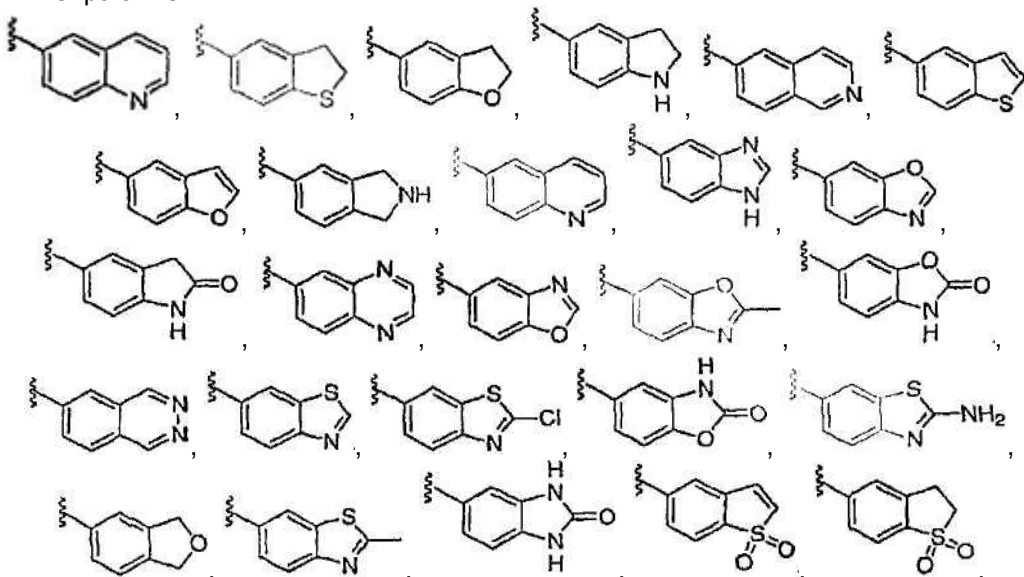
Арил- і гетероарилоцтові кислоти можуть бути одержані відповідно до способів, відомих її
 5 даний галузі техніки (Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29 (11), 2326-2329; Bioorganic and
 Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14(14), 3799-3802; EP 1229034 A1 20020807; Tetrahedron
 Letters, 2003, 44 (35), 6745-6747; Synthetic Communications, 1997, 27 (22), 3839-3846). Деякі
 приклади синтезу арилоцтової кислоти показані на схемі 2. Бензоконденсовану гетероциклічну
 10 сполуку VII (Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 29 (11), 2362-2369; Journal of Medicinal
 Chemistry, 1997, 40(7), 1049-1062) обробляють N-бромсукцинімідом у чотирехлористому вуглеці
 з одержанням сполуки VIII. Нітрофенілоцтову кислоту IX (Bioorganic and Medicinal Chemistry
 Letters, 1998, 8 (1), 17-22; Organic Letters, 2002, 4 (16), 2675-2678; WO 00/06566, Helvetica
 15 Chemica Acta, 1976, 59 (3), 855-866) відновлюють в умовах, таких як гідрування в присутності
 паладію на активованому вугіллі, у розчиннику, такому як метанол, з одержанням сполуки X, яку
 потім обробляють триетилортоформіатом у толуолі з одержанням сполуки XI. Сполука XII може
 бути оброблена придатним аміном з одержанням сполуки XIII.

Представлені нижче сполуки можуть бути синтезовані способами, відовими в данім галузі
 техніки:

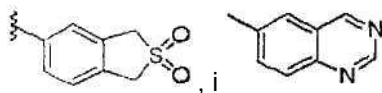


20

де A вибирають з:

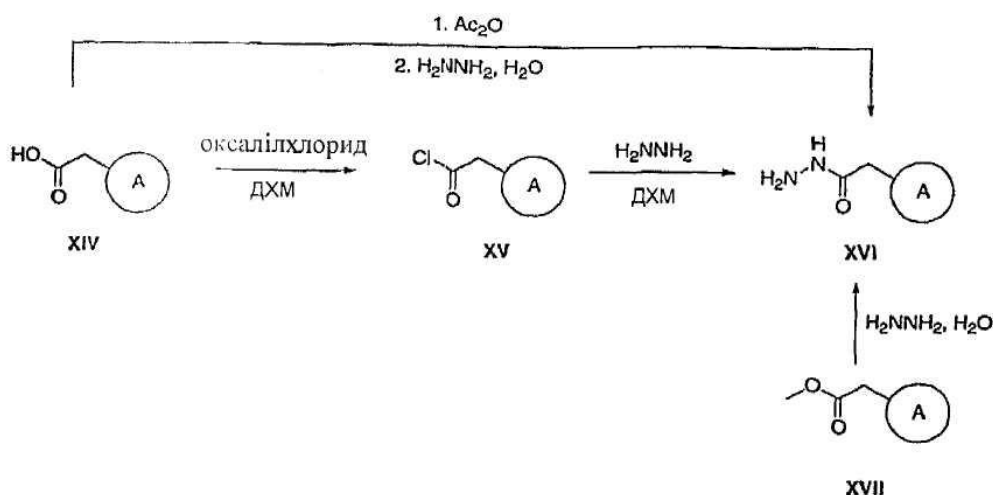


25



Дивіться, наприклад, Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 40 (7), 1049-1058 і представлені там посилання; і WO 2002085888.

Схема 3

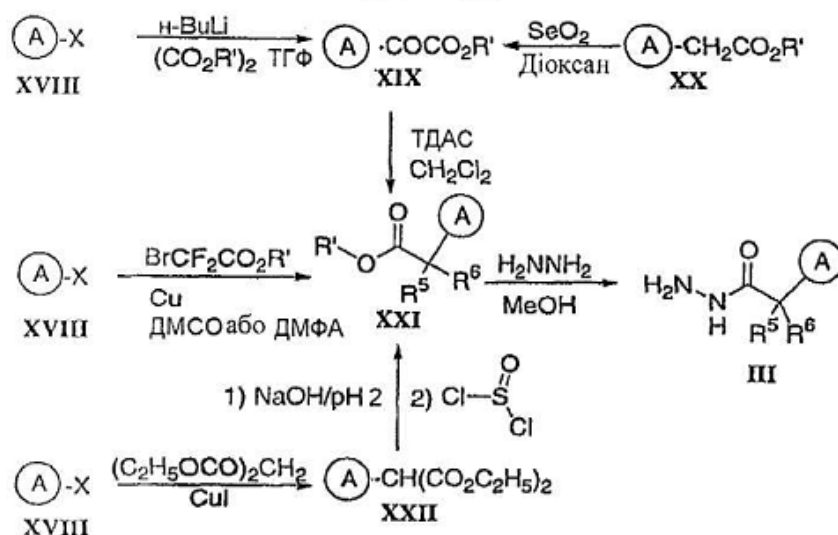


5

Синтез арил- і гетероарилацетилхлоридів і гідразидів арил- і гетероарилоцтової кислоти також може бути здійснений відповідно до способів, відомих в даній галузі техніки (дивіться, Bulletin de la Societe Chimique de France, 1964, 2, 245-247; і Helvetica Chemica Acta, 1928, 11, 609-656). Сполуку XIV, де А такий, як визначений у формулі I, обробляють оксалілхлоридом у ДХМ з одержанням сполуки XV, яку обробляють безводним гідрaziном у ДХМ з одержанням гідразиду XVI. Альтернативно, сполука XIV може бути оброблена оцтовим ангідридом з наступною обробкою гідрaziном у воді з одержанням сполуки XVI. Метиловий ефір оцтової кислоти XVII може бути оброблений водним гідрaziном у етанолі з одержанням сполуки XVI.

15

Схема 4а



де

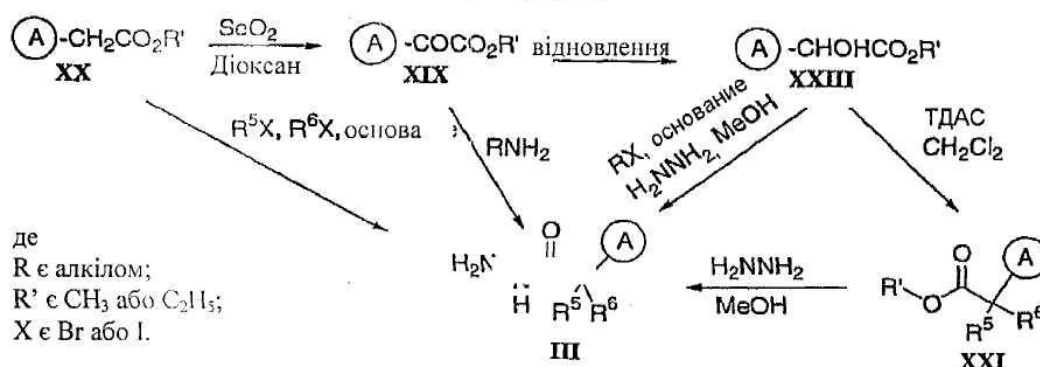
X є Br або I;

R' є CH₃ або C₂H₅.

На схемі 4а показані методи одержання сполук формули III, де R⁵ і R⁶, обидва є F або H, і А такий, як визначений для формули I, Перший метод одержання ацилгідразиду включає обмін метал-галоген у придатному арилгалогеніді XVIII з металоорганічною сполукою, такою як n-

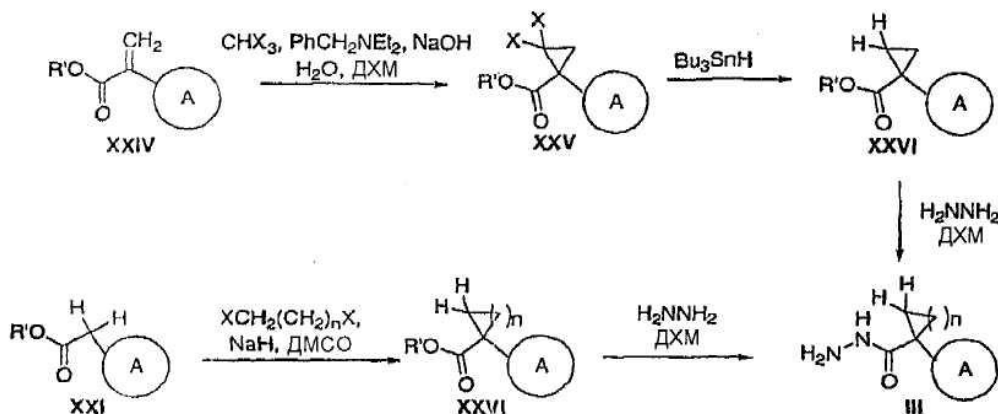
бутиллітій, з наступним ацетилюванням діалкілоксалатом. Потім одержаний складний алкіловий ефір ацетилу XIX фторують із застосуванням ТДАС (трифториду (диметиламіно)сірки) у розчиннику, такому як метиленхлорид, з одержанням складного дифторалкілового ефіру XXI, з наступною обробкою гідрaziном з одержанням дифторацилгідразиду III. Другий метод включає медіюване міддю крос-сполучення арилгалогеніду XVIII з галогенованим складним дифтороефіром з одержанням проміжного складного дифторалкілового ефіру XXI з наступною обробкою гідрaziном з одержанням дифторацилгідразиду III. Третій метод включає окислювання складного арилоцтового ефіру XX до складного арилкетоефіру XIX з наступним фторуванням із застосуванням ТДАС з одержанням проміжного складного дифторалкілового ефіру XXI і обробкою гідрaziном з одержанням дифторацилгідразиду III. Четвертий метод включає медіюване міддю крос-сполучення арилгалогеніду XVIII зі складним діефіром малонату з одержанням складного алкілового діефіру XXII. Омилення і наступна обробка тіоніл хлоридом у спирті або, альтернативно, кип'ятіння зі зворотним холодильником зі спиртом у присутності кислоти дає складний алкіловий ефір XXI. Обробка гідрaziном дає ацилгідразид III, де обидва R^5 і R^6 є H.

Схема 4b



На схемі 4b показаний метод одержання сполук формули III, де R^5 і R^6 є H, F, алкілом, OH, Оалкілом, Nалкілом або N(алкілом)₂, і A такий, як визначений для формули I. Зазначений метод включає окислювання складного арилового ефіру XX до складного ацетилалкілового ефіру XIX з наступним відновленням до спирту XXIII з наступним фторуванням з ТДАС з одержанням проміжного складного монофторалкілового ефіру XXI і наступною обробкою гідрaziном з одержанням сполуки III. Альтернативно, сполука XXIII може бути перетворена безпосередньо в сполуку III обробкою гідрaziном у розчиннику, такому як метанол, або взаємодією сполуки XXIII з алкілгалогенідом у присутності сильної основи, такої як гідрид натрію, з наступною обробкою гідрaziном у розчиннику, такому як метанол, з одержанням сполуки III. Сполука XX може бути перетворена в сполуку III обробкою алкілгалогенідом у присутності основи, такої як гідрид натрію, з наступною обробкою гідрaziном у розчиннику, такому як метанол. Перетворення сполуки XIX у сполуку III може бути здійснене відновним амінуванням з наступною обробкою гідрaziном у розчиннику, такому як метанол.

Схема 4c



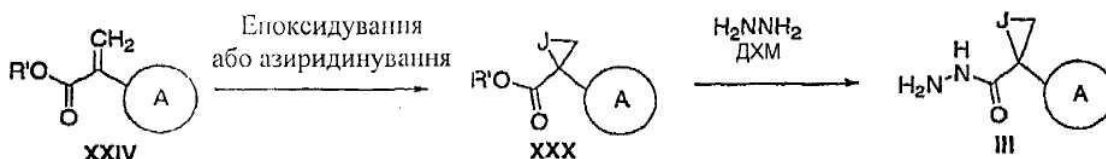
де

R' є метилом або етилом;

n дорівнює 1-5.

Синтез сполук формули III, де R⁵ і R⁶ об'єднані разом з утворенням кільця, і A такий, як визначений для формули I, може бути здійснений відповідно до способів, відомих в даній галузі техніки (Chemische Berichte, 119(12), 3694-703; 1986, Australian Journal of Chemistry, 39(2) 271-80; 1986, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 13(14), 2291-2295; 2003). На схемі 4с показані два альтернативних методи одержання ацилгідрозиду III. Починаючи з комерційно доступного складного акрилового ефіру XXIV з наступною обробкою тригалогенметаном, одержують дигалогенцикліл XXV, який потім піддають взаємодії з органічним оловом з наступною обробкою гідрaziном з одержанням сполуки III. Другий метод включає пряме додавання дигалогеналкілу до комерційно доступної вихідної сполуки XXI з наступним утворенням гідразину, що дає ацилгідрозин III.

Схема 4d



де

R' є метилом або етилом;

J є N або O.

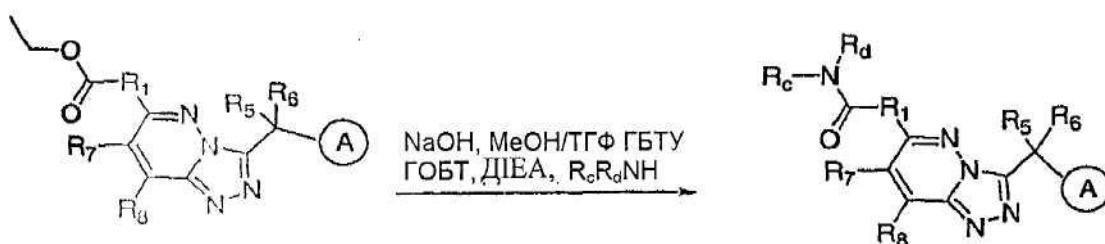
Синтез сполук формули III, де R⁵ і R⁶ об'єднані разом з утворенням азиридину або епоксиду, і A такий, як визначений для формули I, також може бути здійснений відповідно до способів, відомих в даній галузі техніки. На схемі 4d показаний метод одержання гетероциклічного ацилгідрозиду III, починаючи з комерційно доступного складного акрилового ефіру XXIV з наступною обробкою гідрaziном.

На схемах 5а-5е показані методи функціоналізації гетероарильних груп у сполуках формули I, таких як тіофен, піразол і фуран. Можливі R¹ не обмежені описаними нижче варіантами, але також включають комерційно доступні заміщені моно- або біциклічні гетероарильні вихідні сполуки. Зазначені сполуки також можуть бути одержані відповідно до способів, описаних в даній галузі техніки, дивіться Miyaara, N., Suzuki, A., Chem. Rev. 95:2457 (1995), Negishi, E., et. al., J. Org. Chem. 42:1821 (1977), Stille, J. K., Agnew. Chem, Int. Ed. Engl., 25: 508(1986).

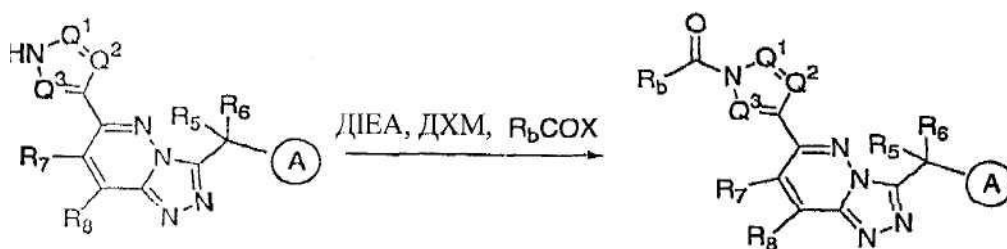
Схема 5а



На схемі 5а показане застосування відновного амінування для введення аміногрупи в сполуки триазолопіридазину. У зазначеному методі вихідними є сполуки формули I, де R¹ є 2,5-заміщеним тіофеном або 2,5-заміщеним фураном, і R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ і A такі, як визначені для формули I. Обробка триацетоксиборгидридом натрію і вторинним аміном у кислому метанолі дає відповідний амінозаміщений фуран або тіофен.

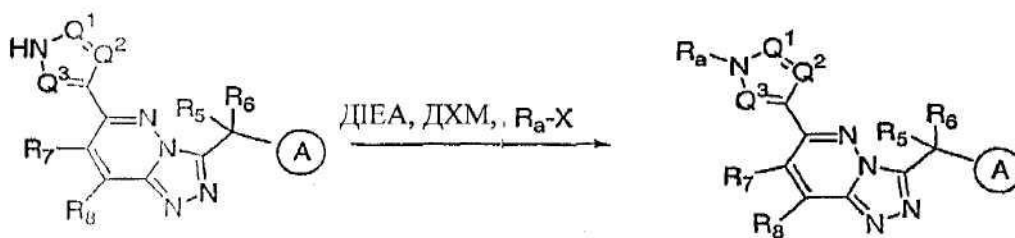
Схема 5b

На схемі 5b показане застосування омилення з наступним сполученням із вторинними амінами для введення амідних груп у сполуки триазолопіридазину. У зазначених двостадійних реакціях вихідними є сполуки формули I, де R^1 є моно-або біциклічним гетероарилом, і R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і A такі, як визначені для формули I. Обробка гідроксидом натрію (NaOH) і гексафторфосфатом 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (ГБТУ) у метанолі і тетрагідрофурані з наступним додаванням 1-гідроксибензотриазолу (ГОБТ), основи Хюніга (ДІЕА) і бажаного вторинного аміну приводить до одержання сполук формули I, де R^1 є заміщеним амідом тіофеном. Сполуки формули I, у яких R_a є $-C(O)NH-C_{(1-4)}\text{алкіл}-R_b$, одержують аналогічним методом.

Схема 5c

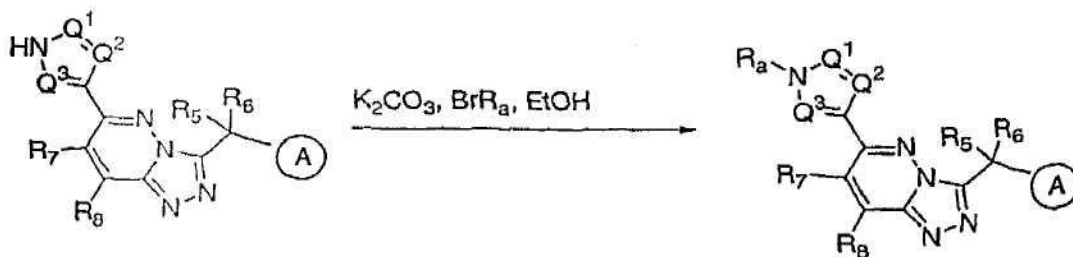
де Q^1 , Q^2 і Q^3 незалежно є CH або N.

На схемі 5c показане застосування ацетилювання для введення ацильної групи в R^1 , де R^1 є гетероарилом, що містить азот (наприклад, піразолом), і R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і A такі, як визначені для формули I. У зазначеному методі для ацетилювання R^1 застосовують ацильну групу, придатним чином заміщену відхідною групою, переважно галогеном, у розчиннику, такому як ДХМ, із застосуванням акцепторної основи, такої як ДІЕА.

Схема 5d

де Q^1 , Q^2 , і Q^3 незалежно є CH I або N.

На схемі 5d показане застосування сульфоксилювання для введення сульфоксильної групи в R^1 , де R^1 є гетероарилом, який містить азот (наприклад, піразолом), і R_a є сульфонілом або сульфонамідом, і R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і A такі, як визначені для формули I. У зазначеному методі для одержання сульфоксилювання R^1 застосовують сульфоксильну групу, придатним чином заміщену відхідною групою, переважно галогеном, у розчиннику, такому як ДХМ, із застосуванням акцепторної основи, такої як ДІЕА.

Схема 5с

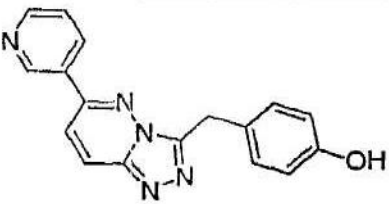
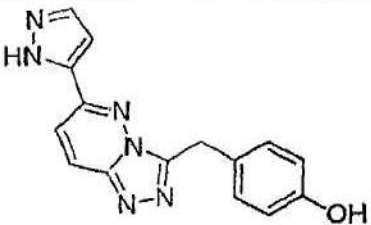
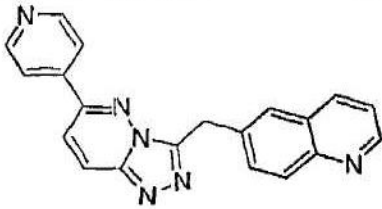
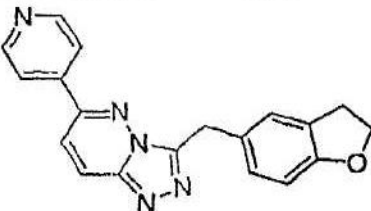
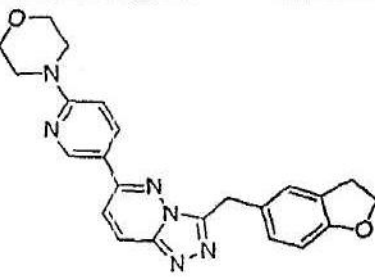
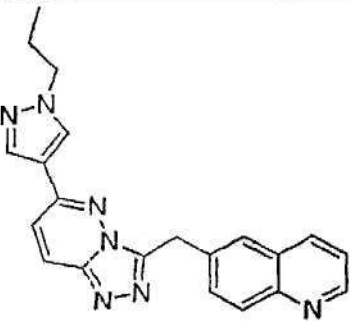
де Q^1 , Q^2 і Q^3 незалежно є CH або N.

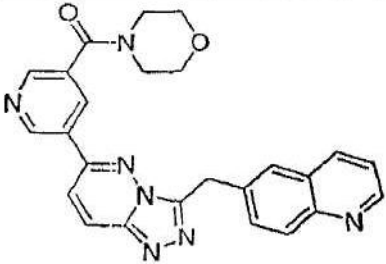
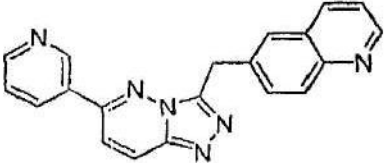
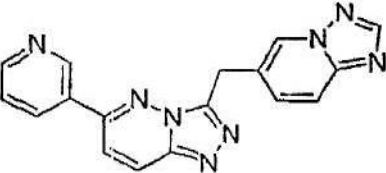
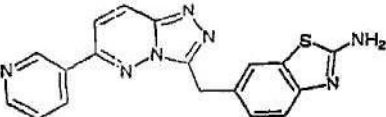
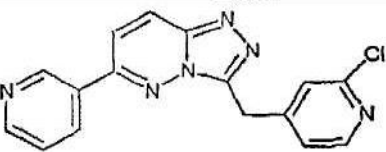
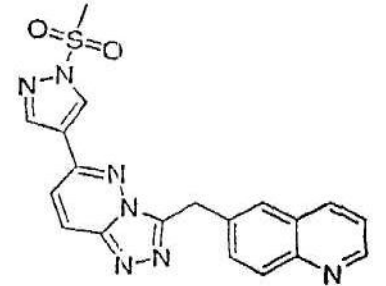
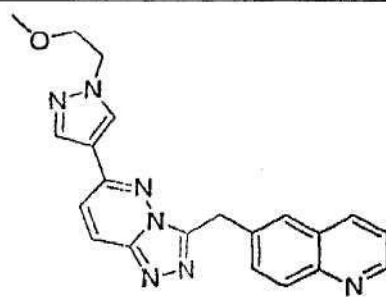
- На схемі 5с показане заміщення R^1 на R_a , де R^1 є гетероариллом, який містить азот (наприклад, піразолом), і R_a є алкілом, аміноалкілом або $C_{(1-4)}$ алкіл- R_b , і R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і A такі, як визначені для формули I. У зазначеному методі для алкілювання R^1 застосовують алкільну групу, придатним чином заміщену відхідною групою, переважно галогеном, у розчиннику, такому як етанол, і з застосуванням основи, такої як карбонат калію.

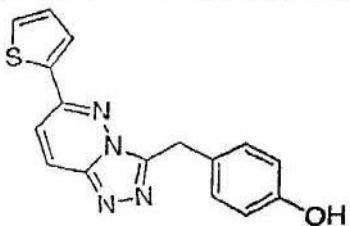
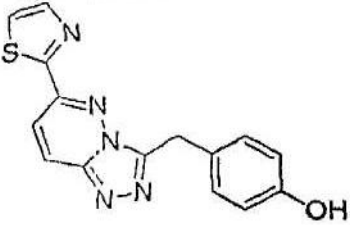
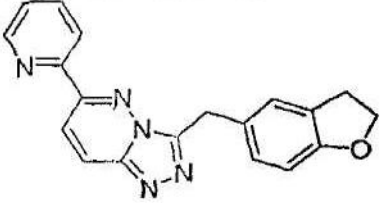
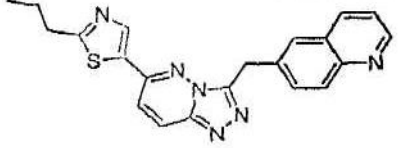
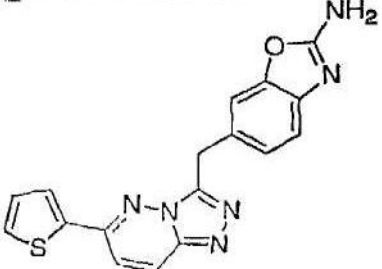
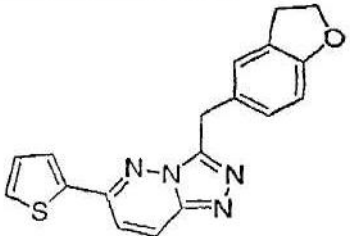
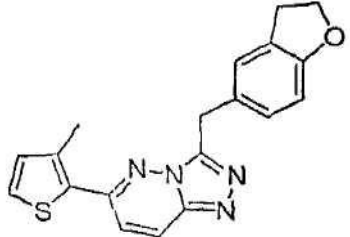
ТИПОВІ СПОЛУКИ

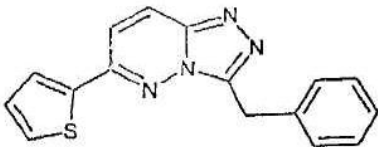
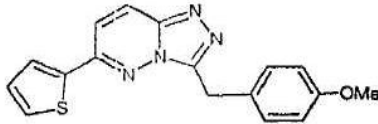
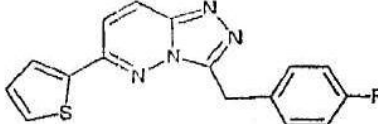
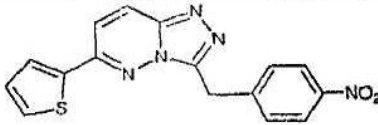
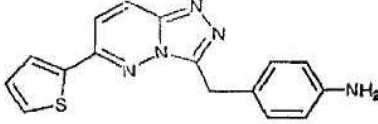
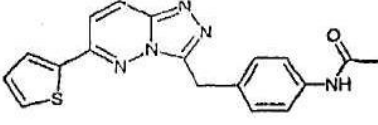
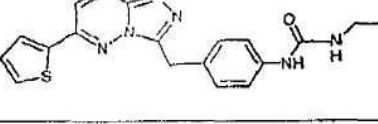
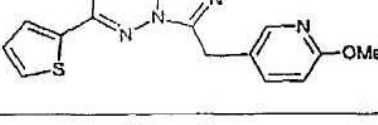
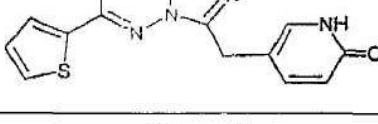
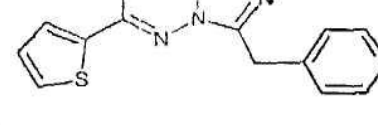
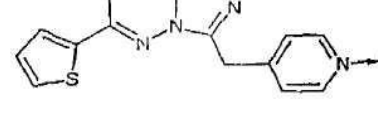
- Нижче представлені типові сполуки відповідно до даного винаходу, синтезовані представленими вище способами. Потім представлені приклади синтезу конкретних сполук. Переважними сполуками є №№ 17, 20, 22, 38, 39, 47, 51, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 65, 66, 72, 73, 74, 77, 86, 87, 97, 98, 99, 100, 100b, 101, 102, 103 і 104; більш переважними сполуками є №№ 39, 47, 55, 60, 61, 65, 72, 73, 74, 77, 97 і 98. Більш переважними сполуками є №№ 60, 61, 97 і 98.

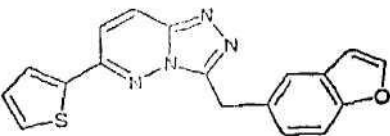
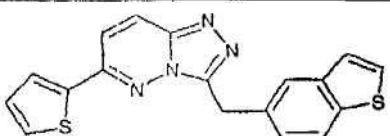
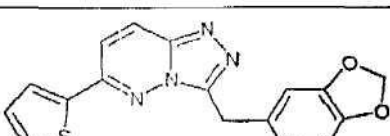
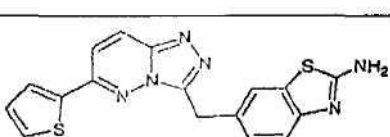
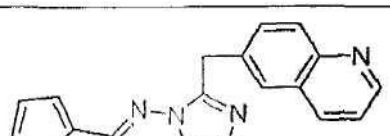

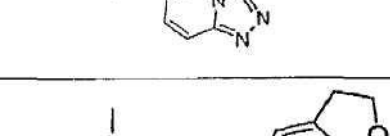
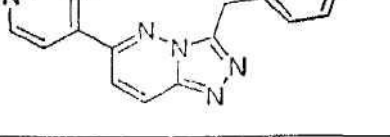
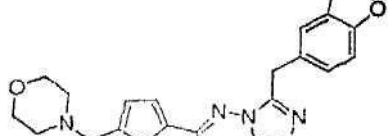
Приклад №	Структура
1	
2	
3	

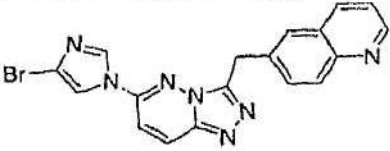
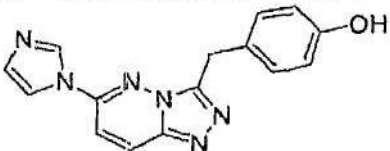
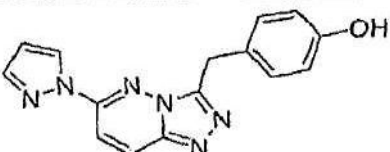
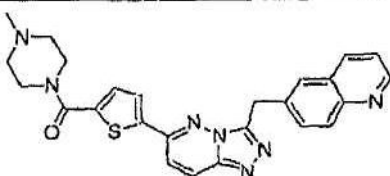
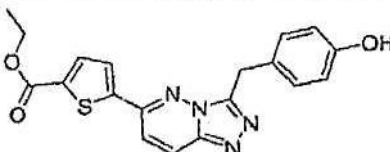
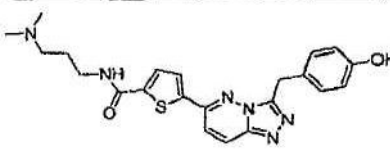
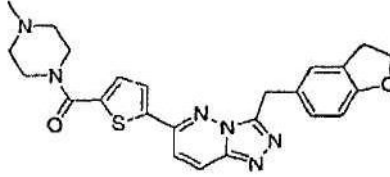
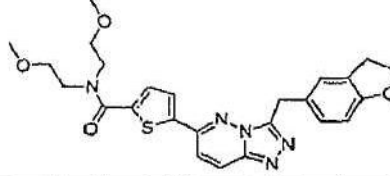
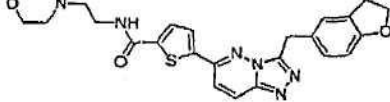
4	 <chem>Oc1ccc(cc1)Cc2nc3ccccc3n2-c4ccncc4</chem>
5	 <chem>Oc1ccc(cc1)Cc2nc3ccccc3n2-c4c[nH]c5ccccc45</chem>
6	 <chem>Cc1ccc2c(c1)ccc3ccncc32Cc4nc5ccccc5n4-c6ccncc6</chem>
7	 <chem>Cc1ccc2c(c1)ccc3occc32Cc4nc5ccccc5n4-c6ccncc6</chem>
8	 <chem>Cc1ccc2c(c1)ccc3occc32Cc4nc5ccccc5n4-c6ccncc6-c7ccncc7O</chem>
9	 <chem>Cc1ccc2c(c1)ccc3ccncc32Cc4nc5ccccc5n4-c6ccncc6-c7ccncc7</chem>

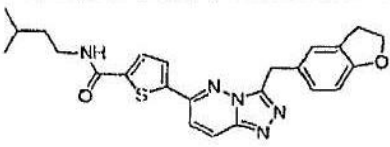
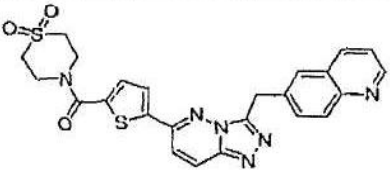
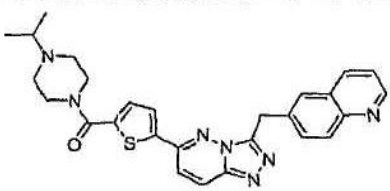
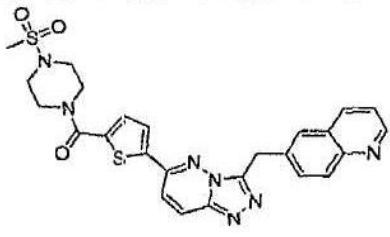
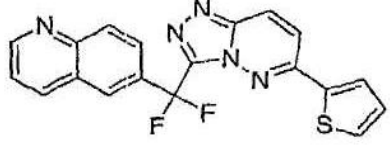
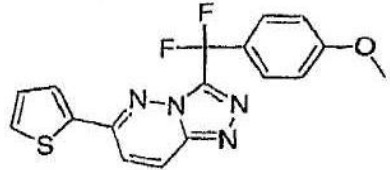
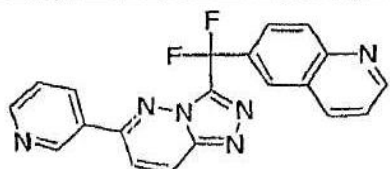
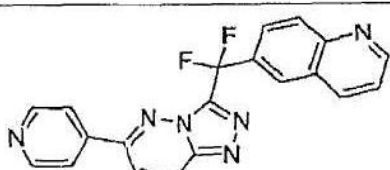
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	


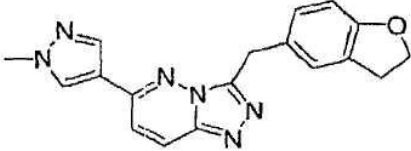
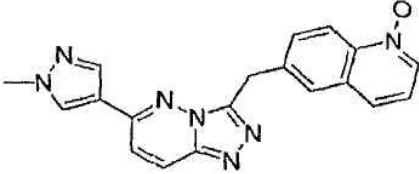
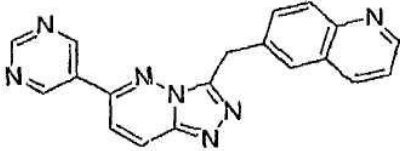
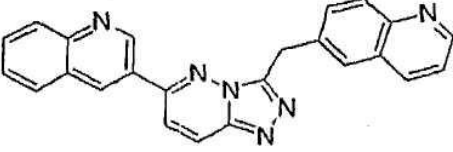
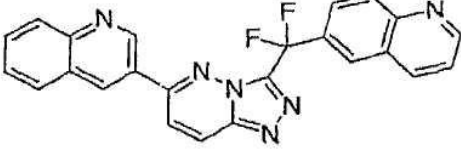
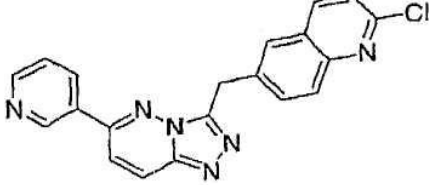
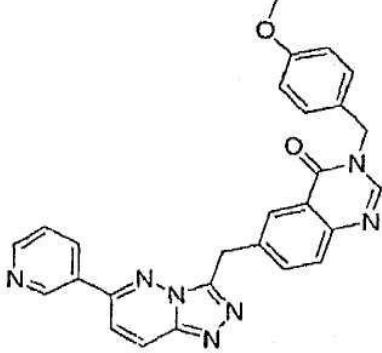
17	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC2=Cc3cc4c(n3)nnc4c5ccsc5</chem>
18	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC2=Cc3cc4c(n3)nnc4c5cc5n</chem>
19	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)OC=C2Cc3cc4c(n3)nnc4c5cc6ccncc6</chem>
20	 <chem>CCc1cc[nH]1Cc2cc3c(n2)nnc3Cc4ccc5ccncc5</chem>
21	 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3cc(Cc4cc5c(n4)nnc5c6ccsc6)ccc32</chem>
22	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)OC=C2Cc3cc4c(n3)nnc4c5cc6ccncc6</chem>
23	 <chem>Cc1cc(Cc2cc3c(n2)nnc3c4cc5ccncc5)cs1</chem>

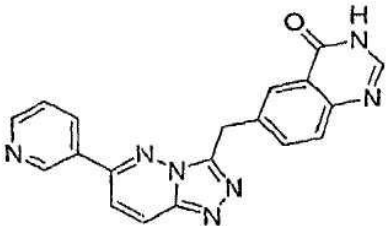
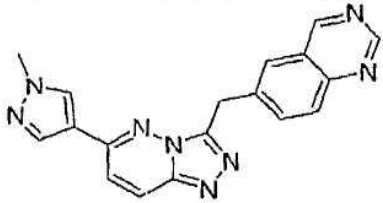
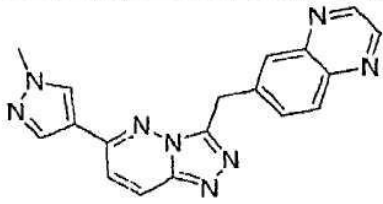
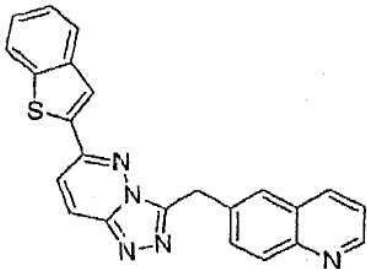

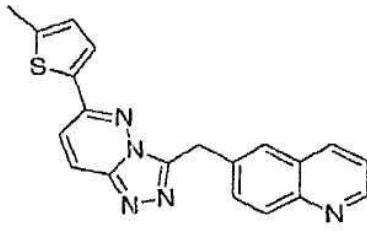
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

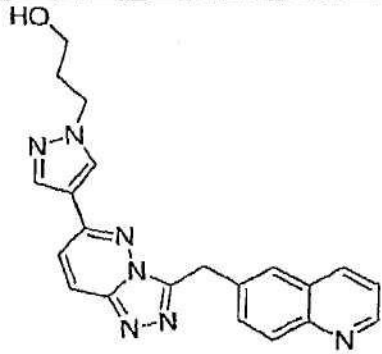
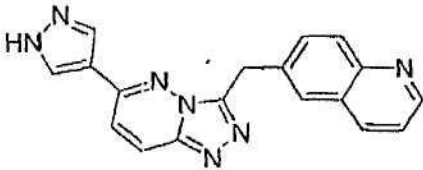
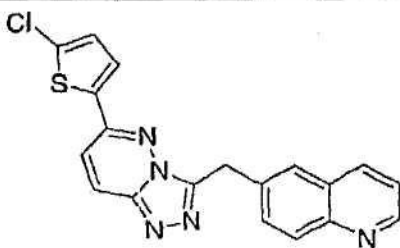
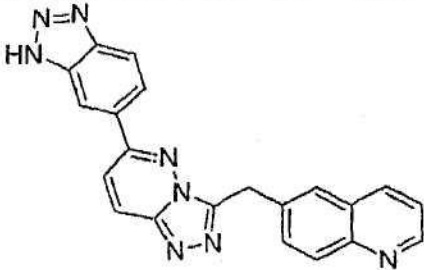
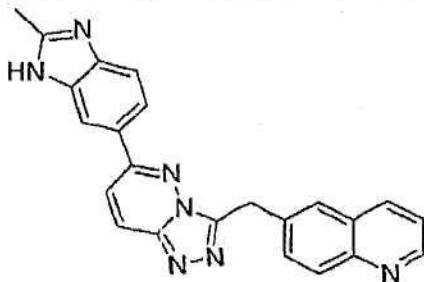
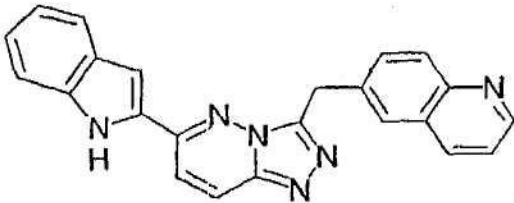
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

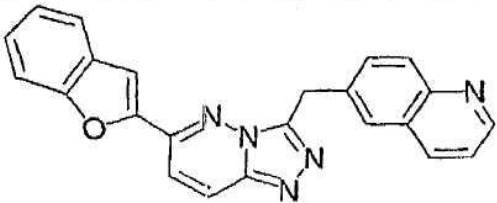
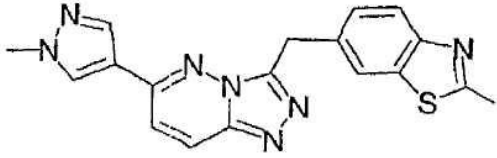

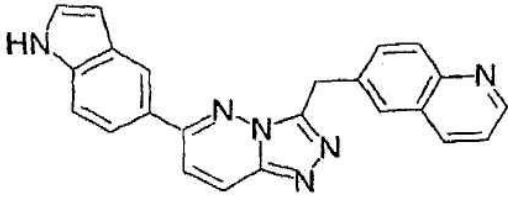
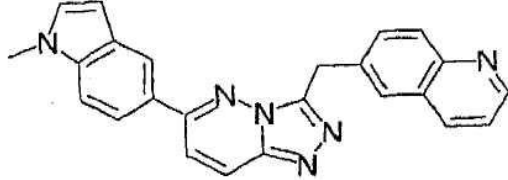
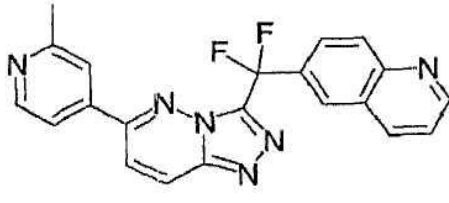

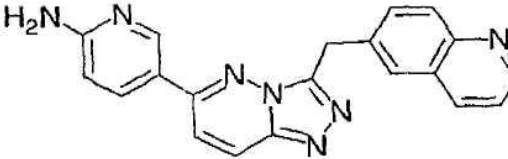
44	 <chem>BrC1=CN=C(N1c2ccncc3nnnn32)Cc4ccc5c(c4)ncn5</chem>
45	 <chem>c1ccnnc1C2=CN=C(N2c3ccncc4nnnn43)Cc5ccc(O)cc5</chem>
46	 <chem>c1ccnnc1C2=CN=C(N2c3ccncc4nnnn43)Cc5ccc(O)cc5</chem>
47	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(C3=CN=C(N3c4ccncc5nnnn54)c6ccccc6)sc2</chem>
48	 <chem>CCOC(=O)c1cc(C2=CN=C(N2c3ccncc4nnnn43)c5ccccc5)sc1</chem>
49	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1cc(C2=CN=C(N2c3ccncc4nnnn43)c5ccccc5)sc1</chem>
50	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(C3=CN=C(N3c4ccncc5nnnn43)Cc6ccc7c(c6)oc8ccccc78)sc2</chem>
51	 <chem>COCCOC(=O)NCC(=O)c1cc(C2=CN=C(N2c3ccncc4nnnn43)Cc5ccc6c(c5)oc7ccccc67)sc1</chem>
52	 <chem>CN1(C)CC(C(C1)C)C(=O)NCC(=O)c1cc(C2=CN=C(N2c3ccncc4nnnn43)Cc5ccc6c(c5)oc7ccccc67)sc1</chem>

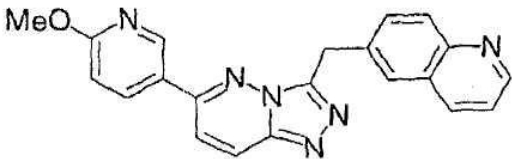
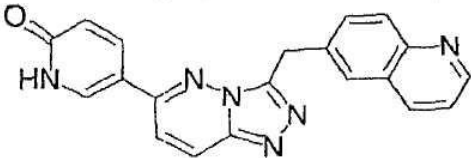
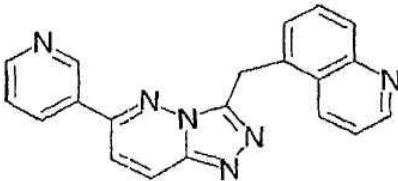
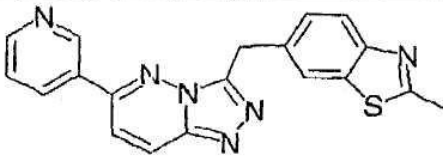
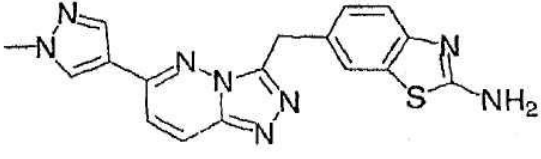
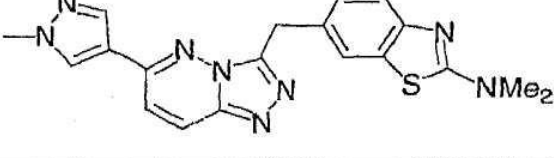
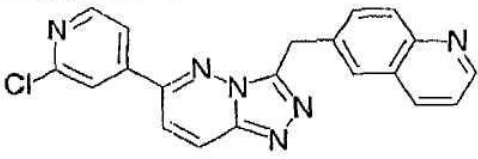
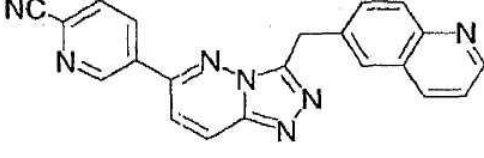
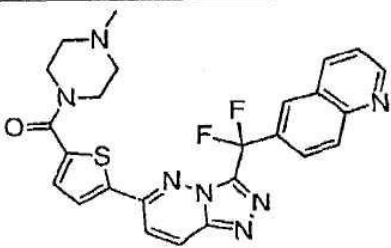
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

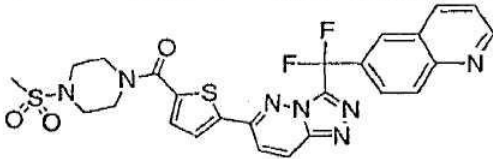

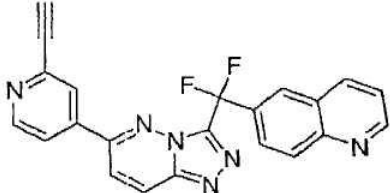
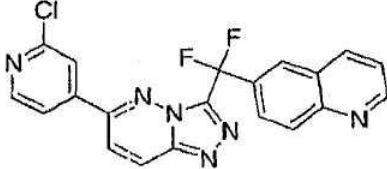

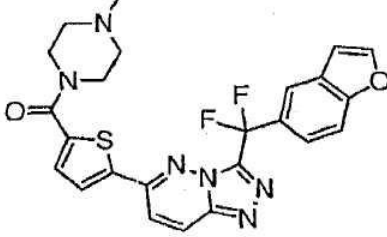
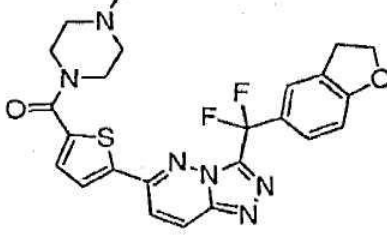
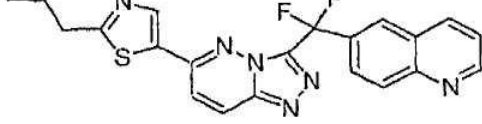
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

69	
70	
71	
72	
73	
74	

75	 <chem>OCCc1nc2c(ncn2c1Cc3ccc4ccncc4c3)c5c[nH]cn5</chem>
76	 <chem>c1ccc2c(c1)cnc2Cc3cc4c5cncn5c4nc3c6c[nH]cn6</chem>
77	 <chem>Clc1ccc(cc1)Sc2c3c4c5cncn5c4nc3Cc6ccc7ccncc7c6</chem>
78	 <chem>Nc1ccc(cc1N=N)c2c3c4c5cncn5c4nc3Cc6ccc7ccncc7c6</chem>
79	 <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2c3c4c5cncn5c4nc3Cc6ccc7ccncc7c6</chem>
80	 <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2c3c4c5cncn5c4nc3Cc6ccc7ccncc7c6</chem>

81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

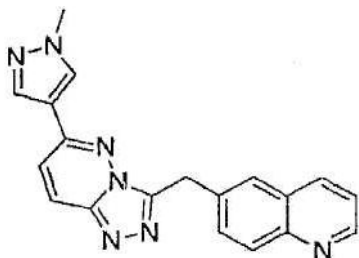
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

98	
99	
100a	
100b	
101	
102	
103	
104	

Приклади синтезу конкретних сполук представлені нижче.

Приклад 1

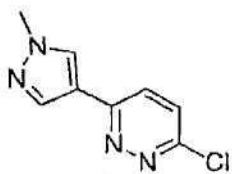
6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



5

Приклад 1: стадія а

3-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридазин



10

У колбу завантажують 3,6-дихлорпіридазин (Aldrich, 297 мг, 2,0 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (499 мг, 2,4 ммоль), 2 М Na₂CO₃ (4 мл) і діоксан (4 мл). Через реакційну суміш барботують аргон протягом 60 секунд із наступним додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (231 мг, 0,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80 °С протягом ночі з наступною водною обробкою з застосуванням EtOAc і насиченого розчину солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі з наступним очищенням колонковою хроматографією (20% етилацетату в гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (183 мг, 47%).

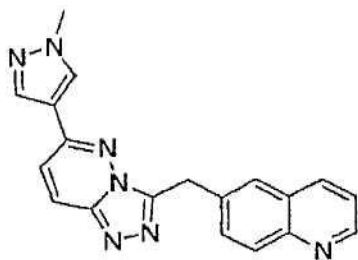
15

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,23 (1H, с), 8,08 (1H, с), 7,84 (1H, ушир.с), 7,34 (1H, ушир.с), 4,00 (3H, с).

20

Приклад 1: стадія б

6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



25

Гідразид хінолін-6-ілоцтової кислоти (188 мг, 0,93 ммоль) і 3-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридазин (202 мг, 0,93 ммоль, приклад 1: стадія а) розчиняють у бутанолі (120 мл). Реакційну суміш нагрівають до 120 °С протягом ночі, із застосуванням охолоджуваного водою зворотного холодильника й аргонної лінії. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з наступним очищенням ВЕРХ (5-65% CH₃CN протягом більше 40 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (201,6 мг, 65%).

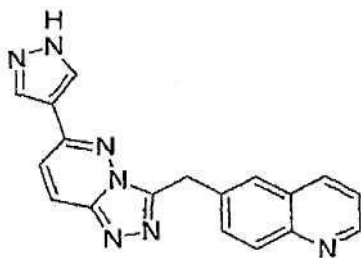
30

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,08-9,04 (2H, м), 8,30-8,29 (2H, м), 8,21-8,06 (4H, м), 7,99-7,95 (1H, кв, J=5,3, 3,0 Гц), 7,68-7,65 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,85 (2H, с), 3,89 (3H, с), 4,96 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₅N₇: 341,37; знайдено: 342,3 (M+H).

35

Приклад 2

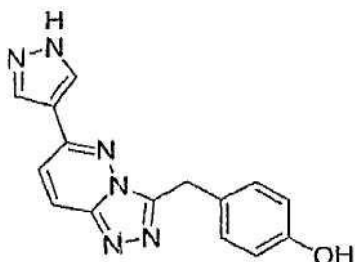
6-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.
¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,08-9,05 (2H, м), 8,30 (1H, с), 8,26 (1H, м), 8,21-8,19 (2H, м), 8,15-8,12 (2H, м), 7,99-7,90 (1H, м), 7,75-7,65 (1H, м), 4,86 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₃N₇: 327,12; знайдено: 328,2 (M+H).

Приклад 3

4-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил]фенол



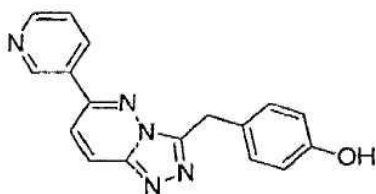
10

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.
¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,33 (1H, с), 8,67 (1H, с), 8,38-8,35 (1H, кв, J=9,6 Гц), 8,26 (1H, с), 7,79-7,76 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,28-7,26 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,75-6,73 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,45 (2H, с), 3,24-3,22 (2H, д, J=5,3 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₂N₆O: 292,11; знайдено: 293,2 (M+H).

15

Приклад 4

4-(6-піридин-3-іл[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил)фенол



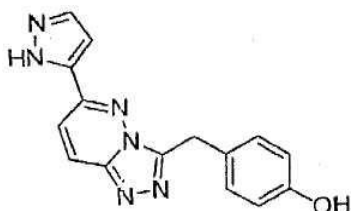
20

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.
¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,41 (1H, с), 8,93-8,91 (2H, д, J=9,34 Гц), 8,42-8,40 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,07-8,04 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,01-7,98 (1H, т, J=7,57 Гц), 7,27-7,25 (2H, д, J=8,8 Гц), 6,75-6,73 (2H, д, J=8,5 Гц), 4,59 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₇H₁₃N₅O: 303,11; знайдено: 304,2 (M+H).

25

Приклад 5

4-[6-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил]фенол

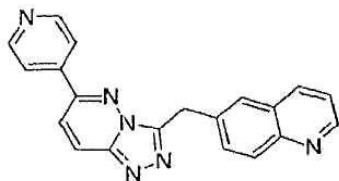


30

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.
¹H-ЯМР (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,56-8,53 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,32-8,29 (1H, д, J=10,1 Гц), 8,17-8,19 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,87 (1H, м), 7,26-7,24 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,75-6,72 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,67-6,65 (1H, м), 4,49 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₂N₆O: 292,11; знайдено: 293,2 (M+H).

Приклад 6

6-(6-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін



5

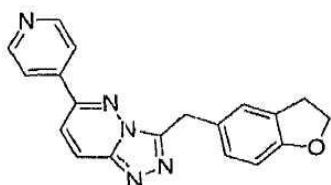
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,20-9,18 (1H, д, J=5,3 Гц), 9,15-9,13 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,00-8,99 (2H, д, J=6,5 Гц), 8,58-8,56 (2H, д, J=6,5 Гц), 8,52-8,49 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,42 (1H, с), 8,32-8,26 (2H, д, J=8,8, 10,3 Гц), 8,16-8,14 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,09-8,06 (1H, м), 5,07 (2H, ушир.с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₀H₁₄N₆: 338,37; знайдено: 339,3 (M+H).

10

Приклад 7

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



15

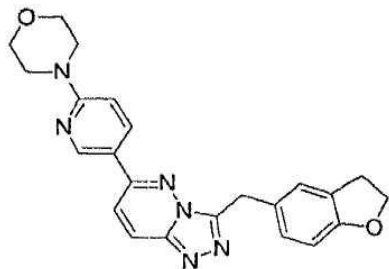
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,91-8,88 (2H, д, J=6,5 Гц), 8,48-8,47 (2H, д, J=6,8 Гц), 8,34-8,31 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,00-7,89 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,15 (1H, с), 7,07-7,04 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,55-6,53 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,49 (2H, с), 4,38-4,34 (2H, т, J=8,8 Гц), 3,04-3,00 (2H, д, J=8,5 Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₉H₁₅N₅O: 329,13; знайдено: 330,2 (M+H).

20

Приклад 8

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



25

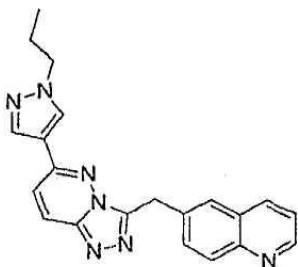
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,52-8,51 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,26-8,23 (1H, дд, J=2,2, 9,3 Гц), 8,06-8,03 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,74-7,72 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,05-7,01 (2H, м), 6,94-6,92 (1H, д, J=9,3 Гц), 6,45-6,42 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,33 (2H, с), 4,28-4,24 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,64-6,32 (4H, м), 3,52-3,50 (4H, м), 2,93-2,89 (2H, т, J=8,8 Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₃H₂₂N₆O₂: 414,18; знайдено: 415,3 (M+H).

30

Приклад 9

6-[6-(1-пропіл-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



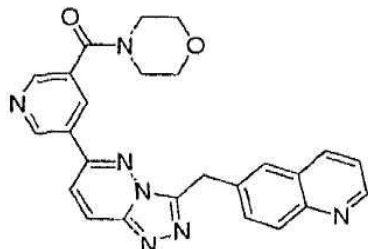
35

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,18-9,16 (1H, дд, J=1,5, 5,5 Гц), 9,14-9,12 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,46 (1H, с), 8,39 (1H, с), 8,30-8,19 (4H, м), 8,07-8,04 (1H, кв, J=3,0, 5,3 Гц), 7,78-7,76 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,96 (2H, с), 4,24-4,20 (2H, т, J=6,8 Гц), 1,99-1,90 (2H, м), 0,91-0,93 (3H, т, J=7,3 Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₁H₁₉N₇: 369,17; знайдено: 370,3 (M+H).

Приклад 10

морфолін-4-іл-[5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)піридин-3-ілметанон

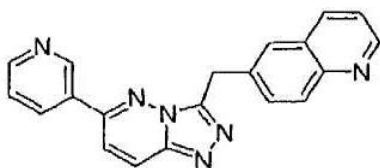


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,22-9,20 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,72-8,70 (2H, м), 8,41-8,40 (1H, т, J=2,2 Гц), 8,28-8,23 (2H, м), 7,91-7,89 (2H, м), 7,77-7,74 (1H, дд, J=2,0, 8,8 Гц), 7,44-7,41 (1H, кв, J=4,2 Гц), 4,55 (2H, с), 3,73 (4H, ушир.с), 3,51 (2H, ушир.с), 3,38 (2H, ушир.с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₅H₂₁N₇O₂: 451,18; знайдено: 452,4 (M+H).

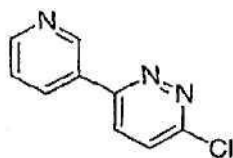
Приклад 11

6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін



Приклад 11: стадія а

3-хлор-6-піридин-3-ілпіридазин

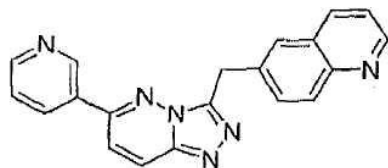


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1: стадія а.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,21 (1H, дд, J=1,0, 2,5 Гц), 8,77 (1H, дд, J=1,8, 4,8 Гц), 8,46 (1H, ддд, J=1,8, 2,5, 8,1 Гц), 7,89 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,8 Гц), (1H, ддд, J=1,0, 4,8, 8,1 Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для C₉H₆ClN₃: 191,0/192,0, знайдено: 192,2/194,4 (M+H/M+2+H).

Приклад 11: стадія b

6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1: стадія b.

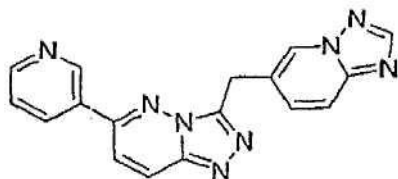
¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,81 (1H, м), 9,50 (1H, м), 9,27 (1H, м), 9,25 (1H, дд, J=1,5, 5,3 Гц), 9,16 (1H, м), 8,86 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,71 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,58 (1H, м), 8,42 (1H, м), 8,40 (1H, м), 8,36

(1H, м), 8,14 (1H, дд, J=5,3, 8,3 Гц), 5,22 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₀H₁₆N₆: 338,1; знайдено: 339,3 (M+H).

Приклад 12

6-піридин-3-іл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин

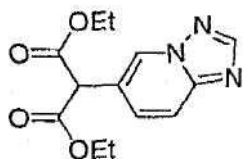
5



Приклад 12: стадія а

діетиловий ефір 2-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілмалонової кислоти

10



Діетилмалонат (400 мкл) додають до суміші 6-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (245 мг, 1 ммоль), йодиду міді (19 мг, 0,1 ммоль), біфеніл-2-олу (34 мг, 0,2 ммоль) і Cs₂CO₃ у ТГФ (5 мл). Гетерогенний розчин перемішують протягом 16 годин при 70 °С. Після охолодження суміш розділяють між хлороформом (40 мл) і води. NH₄Cl (20 мл). Органічний шар промивають NH₄Cl (3×15 мл), NaHCO₃ (20 мл) і насиченим розчином солі (20 мл), потім сушать над Na₂SO₄. Концентрація розчину з наступним очищенням SiO₂ флеш-хроматографією дає продукт (170 мг, 61%) у вигляді безбарвного скла.

15

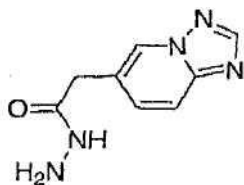
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,77 (1H, м), 8,37 (1H, с), 7,78 (1H, дд, J=0,9, 9,1 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,8, 9,3 Гц), 4,76 (1H, с), 4,27 (4H, м), 1,30 (6H, т, J=7,3 Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₃H₁₅N₃O₄: 277,1; знайдено: 278,2 (M+H).

20

Приклад 12: стадія b

гідрозид [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілоцтової кислоти

25



До розчину діетилового ефіру 2-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілмалонової кислоти, одержаної в прикладі 12: стадія а (170 мг; 0,6 ммоль), у діоксані (4 мл) і MeOH (6 мл) додають 2 н. NaOH (1,2 мл, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі, потім розчин доводять до рН приблизно 2 додаванням 0,5 н. HCl. Розчин перемішують протягом 1 години (відбувається декарбоксилювання), і леткі речовини видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють у сухому MeOH (15 мл), охолоджують на льодяній бані і по краплях додають тіонілхлорид (500 мкл, 6,8 ммоль). Розчин перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі, фільтрують і легкі компоненти видаляють у вакуумі. ¹H-ЯМР (CD₃OD/CDCl₃): δ 9,23 (1H, с), 9,15 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,02 (2H, с), 3,77 (3H, с). Залишок розчиняють у EtOH (10 мл) і додають гідрозин (50 мкл). Розчин нагрівають при 70 °С протягом 14 годин, і леткі речовини видаляють у вакуумі. Залишок тричі повторно розчиняють у EtOH і концентрують у вакуумі з видаленням надлишку гідрозину. Продукт застосовують без подальшого очищення.

30

35

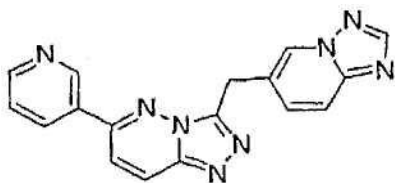
40

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,34 (1H, ушир.с), 8,81 (1H, с), 8,46 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,5, 9,0 Гц), 3,45 (2H, м, схований піком H₂O).

Приклад 12: стадія с

6-піридин-3-іл-3-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин

45

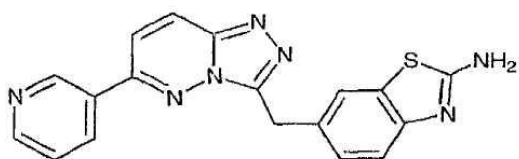


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1: стадія b.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,48 (1H, c), 9,09 (1H, c), 8,96 (1H, ддд, J=1,5, 2,0, 8,1 Гц), 8,94 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,57 (1H, c), 8,46 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,06 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,03 (1H, м, J=5,3, 8,1 Гц), 7,85 (1H, д, J=9,4 Гц), 4,89 (2H, c). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₇H₁₂N₈: 328,1; знайдено: 329,3 (M+H).

Приклад 13

6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил)бензотіазол-2-іламін

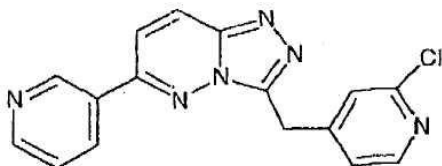


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1 з гідразиду (2-амінобензотіазол-6-іл)оцтової кислоти (0,65 ммоль) і 3-хлор-6-піридин-3-ілпіридазину (0,34 ммоль) з одержанням жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,30 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,78 (1H, дд, J=4,8, 1,7 Гц), 8,50 (1H, м), 8,49 (1H, д, J=9,5 Гц), 8,01 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,69 (1H, c), 7,64 (1H, ддд, J=8,1, 4,8, 1,0 Гц), 7,42 (2H, c), 7,26 (2H, c), 4,61 (2H, c). RSI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₃N₇S: 359,1; знайдено: 360,3 (M+H).

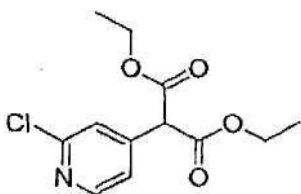
Приклад 14

3-(2-хлорпіридин-4-ілметил)-6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин



Приклад 14: стадія а

діетиловий ефір 2-(2-хлорпіридин-4-іл)малонової кислоти

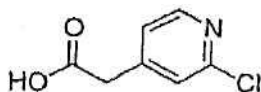


Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвного масла з 2-хлор-4-йодпіридину (4,18 ммоль) способом Хеннесі і Бухвальда (Org. Lett. 2002, 4, 269).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,37 (1H, дд, J=21, 5,2 Гц), 7,35 (1H, дд, J=49, 1,4 Гц), 7,24 (1H, ддд, J=55, 5,2, 1,5 Гц), 4,23 (4H, м), 3,61 (1H, c), 1,28 (6H, м). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₂H₁₄NO₄Cl: 271,1; знайдено: 272,1 (M+H).

Приклад 14: стадія b

(2-хлорпіридин-4-іл)оцтова кислота

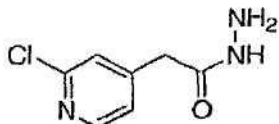


Продукт попередньої стадії (2,43 ммоль) розчиняють у метанолі (20 мл), обробляють 2 н. води. NaOH (4,0 мл) і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 5 годин. Реакційну суміш обробляють 2 н. воді. HCl (4,0 мл), концентрують досуха у вакуумі, розчиняють у метанолі і фільтрують. Концентрування фільтрату у вакуумі дає зазначену в заголовку сполуку у вигляді гігроскопічної жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,32 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,43 (1H, с), 7,32 (1H, дд, J=5,1, 1,5 Гц), 3,64 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₇H₆NO₂Cl: 171,0; знайдено: 172,1 (M+H).

Приклад 14: стадія с

гідразид (2-хлорпіридин-4-іл)оцтової кислоти

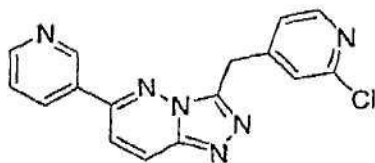


Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді ясно-жовтої твердої речовини з продукту попередньої стадії (2,43 ммоль) за методикою прикладу 17: стадія b.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD): δ 8,30 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H).

Приклад 14: стадія d

3-(2-хлорпіридин-4-ілметил)-6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1 у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини з гідразиду (2-хлорпіридин-4-іл)оцтової кислоти (0,61 ммоль) і 3-хлор-6-піридин-3-ілпіридазину (0,33 ммоль).

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 9,17 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,79 (1H, дд, J=4,9, 1,6 Гц), 8,32 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,30 (1H, д, J=9,5 Гц), 8,28 (1H, ддд, J=8,0, 2,4, 1,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,58 (1H, м), 7,47 (1H, с), 7,34 (1H, м), 4,67 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₆H₁₁N₆Cl: 322,1; знайдено: 323,3 (M+H).

Приклад 15

6-[6-(1-метансульфоніл-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

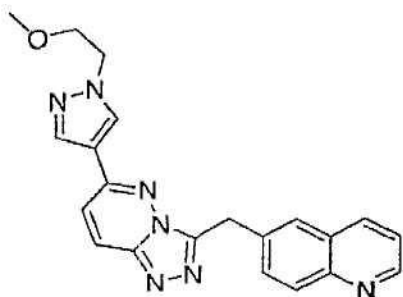


До розчину 6-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіноліну, одержаного в прикладі 3 (10 мг, 0,03 ммоль), і DIEA (9 мкл, 0,05 ммоль) у ДХМ (2 мл) додають метансульфонілхлорид (4 мкл, 0,05 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з наступним очищенням ВЕРХ (5-65% CH₃CN протягом більше 35 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (3,1 мг, 31%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,06-9,00 (2H, кв, J=5,3, 7,0 Гц), 8,89 (1H, с), 8,44 (1H, с), 8,29-8,10 (4H, м), 7,96-7,92 (1H, кв, J=5,3, 3,0 Гц), 7,75-7,73 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,87 (2H, с), 3,42 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₅N₇O₂S: 405,10; знайдено: 406,1 (M+H).

Приклад 16

6-[6-[1-(2-метоксietил)-1H-піразол-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

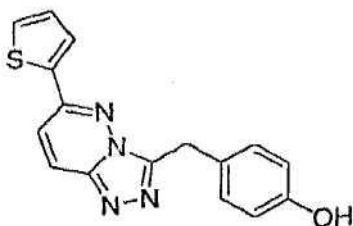


До розчину 6-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил]хіноліну, одержаного в прикладі 3 (19 мг, 0,06 ммоль), і K_2CO_3 (12 мг, 0,09 ммоль) у EtOH (2 мл) додають метиловий ефір 2-брометилу (8 мкл, 0,09 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з наступним очищенням ВЕРХ (5-65% CH_3CN протягом більше 35 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2,8 мг, 15%) у вигляді прозорого скла.

1H -ЯМР (CD_3OD): δ 9,05-9,03 (1H, дд, $J=3,7, 5,3$ Гц), 9,02-8,99 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,32 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,18-8,08 (4H, м), 7,95-7,91 (1H, кв, $J=3,0, 5,5$ Гц), 7,66-7,63 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 4,84 (2H, с), 4,30-4,28 (2H, т, 4,8 Гц), 3,70-3,76 (2H, т, $J=5,3$ Гц), 3,23 (2H, ушир.с). ESI-МС (m/z): розраховано для $C_{21}H_{19}N_7O$: 385,17; знайдено: 386,2 ($M+H$).

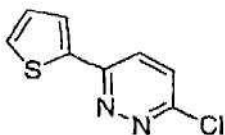
Приклад 17

4-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил)феніл



Приклад 17: стадія а

3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазин

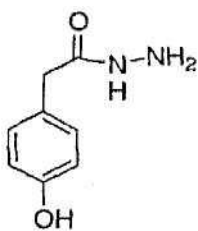


3,6-Дихлорпіридазин (149,9 мг, 1 ммоль) і бромід 2-цинктіофену (Aldrich, 0,5 М, 1 мл, 0,5 ммоль) об'єднують із ТГФ (2 мл) і барботують аргонном протягом 60 секунд. До реакційної суміші додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (12 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 65 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, адсорбують у двоокис кремнію з наступним очищенням колонковою хроматографією (20% етилацетату в гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7,75-7,73 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,67-7,66 (1H, дд, $J=1,2, 3,7$ Гц), 7,53-7,52 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 7,50-7,48 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,18-7,16 (1H, т, $J=5,3$ Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $C_8H_5ClN_2S$: 195,98; знайдено: 197,2 ($M+H$).

Приклад 17: стадія b

гідрозид (4-гідроксифеніл)оцтової кислоти

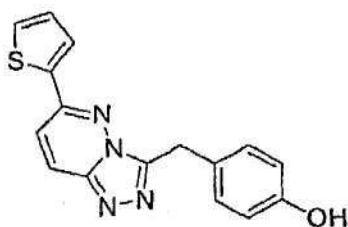


До розчину метилового ефіру (4-гідроксифеніл)оцтової кислоти (5 г, 30,08 ммоль) у MeOH (20 мл, безводний) додають гідразин (3,77 мл, 120,35 ммоль) і потім нагрівають до 55 °C протягом 1 години. Під час нагрівання утворюється білий осад. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ще однієї години для прискорення осадження твердої речовини. Реакційну суміш фільтрують, і тверду речовину промивають MeOH і сушать з одержанням бажаного продукту (4,3 г, 86%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО): δ 9,20 (1H, с), 9,10 (1H, с), 7,04-7,02 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,67-6,65 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,17-4,16 (2H, с), 4,11-4,09 (1H, кв, J=5,0, 5,5 Гц).

Приклад 17: стадія с

4-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол

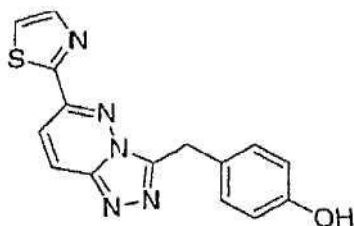


Розчин, що містить 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазин (58 мг; 0,29 ммоль), приклад 17: стадія а, і гідразид (4-гідроксифеніл)оцтової кислоти (120 мг, 0,58 ммоль) у бутанолі (5 мл) нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і тверді речовини фільтрують і промивають MeOH. Тверду речовину перекристалізують з MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,12-8,10 (1H, д, J=9,34 Гц), 7,83-7,82 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,78-7,76 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,67-7,65 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,34-7,32 (2H, д, J=6,5 Гц), 7,22-7,21 (1H, м), 6,77-6,75 (2H, д, J=8,3 Гц), 4,49 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₆H₁₂N₄OS: 308,07; знайдено: 309,2 (M+H).

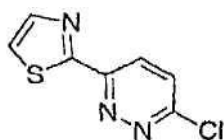
Приклад 18

4-(6-тіазол-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол



Приклад 18: стадія а

3-хлор-6-тіазол-2-ілпіридазин

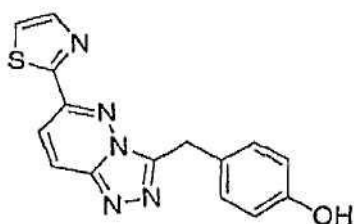


3,6-Дихлорпіридазин (149,9 мг, 1 ммоль) і тiazол-2-цинкбромід (0,5 M Aldrich, 2,4 мл, 1,2 ммоль) розчиняють у ТГФ (2 мл) і барботують аргонем протягом 60 секунд. До реакційної суміші додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (57 мг, 0,05 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 65 °C протягом ночі. Аналіз РХ/МС показав перетворення в продукт на 60%, ESI-МС (m/z): розраховано для C₇H₄ClN₃S: 196,98; знайдено: 198,2. Тому додають ще порцію тiazол-2-цинкброміду (0,5 M Aldrich, 2,4 мл, 1,2 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (57 мг, 0,05 ммоль), і нагрівання продовжують протягом 4 годин до завершення реакції. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, адсорбують у двоокис кремнію з наступним очищенням колонковою хроматографією (20% етилацетату в гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,32-8,30 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,95-7,94 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,84-7,81 (1H, д, J=9,09 Гц), 7,73-7,72 (1H, д, J=3,2 Гц).

Приклад 18: стадія b

4-(6-тіазол-2-іл[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол

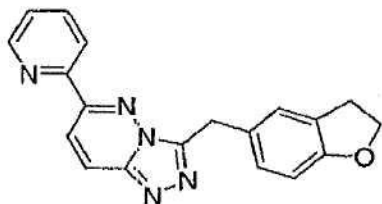


3-Хлор-6-тіазол-2-ілпіридазин (20 мг, 0,10 ммоль) і гідразид (4-гідроксифеніл)оцтової кислоти (20 мг, 0,12 ммоль) об'єднують у бутанолі (5 мл), і нагрівають до 120 °C з застосуванням наповненого водою холодильника протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з наступним очищенням ВЕРХ (10-80% CH₃CN протягом більше 25 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (11,5 му, 37%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,26-8,24 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,17-8,15 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,05-8,04 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,82-7,81 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,32-7,30 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,77-6,74 (2H, д, J=8,3 Гц), 4,53 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₁N₅OS: 309,07; знайдено: 310,2 (M+H).

Приклад 19

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-піридин-2-іл[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин

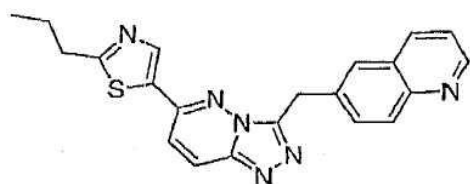


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17.

¹H-ЯМР (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,78-8,77 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,43-8,41 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,38-8,36 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,24-8,21 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,09-8,05 (1H, т, J=9,6 Гц), 7,62-7,58 (1H, м), 7,26 (1H, с), 7,16-7,14 (1H, д, J=6,3 Гц), 6,69-6,67 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,51 (2H, с), 4,47-4,43 (2H, т, J=8,8 Гц), 3,13-3,08 (2H, т, J=8,6 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₅N₅O: 329,13; знайдено: 330,3 (M+H).

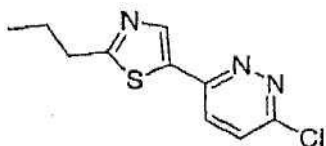
Приклад 20

6-[6-(2-пропілтіазол-5-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



Приклад 20: стадія a

3-хлор-6-(2-пропілтіазол-5-іл)піридазин

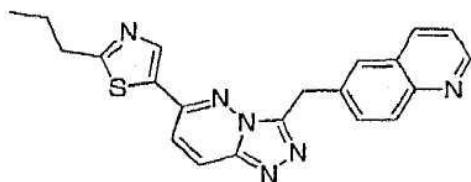


N-бутиллітій (2,5 М в гексані, 1,3 мл, 3,3 ммоль) по краплях додають протягом більше 2
 5 хвилин до охолодженого до -78°C розчину 2-пропілтіазолу (380 мг; 3 ммоль) у ТГФ (8 мл). Після
 перемішування протягом 45 хвилин при -78°C , додають розчин хлориду цинку (0,5 М в ТГФ, 7
 мл, 3,5 ммоль). Розчин перемішують протягом 1 години, під час чого він нагрівається до
 кімнатної температури. Додають тетракістрифенілфосфін (172 мг, 0,15 ммоль) і 3,6-
 10 дихлорпіридазин, і реакційну суміш нагрівають до 68°C протягом 16 годин. Після охолодження
 до кімнатної температури, додають метанол (3 мл) і 2 н. HCl (2 мл). рН доводять до приблизно 8
 додаванням Na_2CO_3 , і суміш розділяють між EtOAc (50 мл) і водою (30 мл). Органічний шар
 промивають водою (2×10 мл) і насиченим розчином солі (20 мл) і сушать над Na_2SO_4 .
 Концентрація розчину у вакуумі з наступною SiO_2 флеш-хроматографією дає продукт у вигляді
 майже білої твердої речовини (200 мг, 28%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,16 (1H, c), 7,77 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,53 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 3,04 (2H, t, $J=7,6$
 15 Гц), 1,89 (2H, секстет, $J=7,6$ Гц), 1,06 (2H, t, $J=7,6$ Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для
 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$: 239,0/241,0; знайдено: 240,2/242,2 (M+H; M+2+H).

Приклад 20: стадія b

6-[6-(2-пропілтіазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

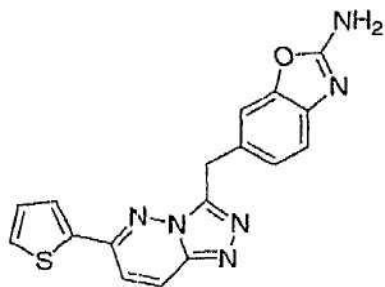


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17: стадія b.

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 9,29 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 9,26 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 8,97 (1H, c), 8,72 (d, 1H,
 25 $J=9,9$ Гц), 8,60 (1H, d, $J=9,9$ Гц), 8,55 (1H, c), 8,37 (2H, c), 8,15 (1H, dd, $J=5,6, 8,3$ Гц), 5,11 (2H, c),
 7,98 (d, 1H, $J=9,9$ Гц), 3,26 (1H, t, $J=7,6$ Гц), 1,94 (2H, секстет, $J=7,3$ Гц), 1,06 (2H, t, $J=7,3$ Гц).
 ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}$: 386,1; знайдено: 387,3 (M+H).

Приклад 21

6-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)бензоксазол-2-іламін

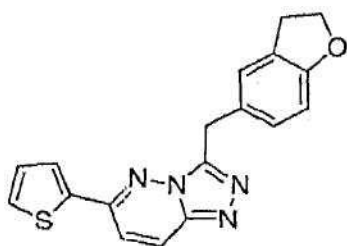


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,05-8,03 (1H, d, $J=9,6$ Гц), 7,66-7,65 (1H, dd, $J=1,2, 3,6$ Гц), 7,46-7,44 (1H,
 35 d, $J=9,8$ Гц), 7,23-7,15 (2H, m), 4,64 (2H, c), 3,49 (2H, c). ESI-МС (m/z): розраховано для
 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$: 348,08; знайдено: 349,3 (M+H).

Приклад 22

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

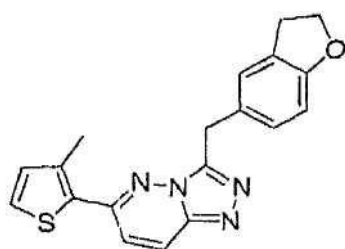


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,05-8,03 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,67-7,66 (1H, дд, J=1,0, 3,7 Гц), 7,56-7,55 (1H, д, J=1,0, 5,0 Гц), 7,47-7,44 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,35 (1H, с), 7,29-7,27 (1H, м), 7,19-7,16 (1H, кв, J=3,7 Гц), 6,72-6,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,53-4,49 (4H, м), 3,18-3,13 (2H, т, J=8,8 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₄N₄OS: 334,09; знайдено: 335,2 (M+H).

Приклад 23

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(3-метилтіофен-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин

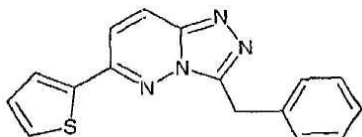


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,06-8,04 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,42-7,41 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,40-7,37 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,28 (1H, с), 7,20-7,18 (1H, д, J=6,82 Гц), 7,02-7,00 (1H, д, J=5,0 Гц), 6,71-6,69 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,56-4,49 (4H, м), 3,17-3,12 (2H, д, J=8,5 Гц), 2,55 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₆N₄OS: 348,10; знайдено: 349,2 (M+H).

Приклад 24

3-бензил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин

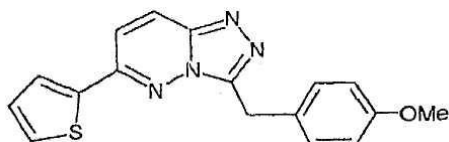


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 з гідрази́ду фенілоцто́вої кислоти (0,67 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,21 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,05 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=3,8, 1,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц), 7,53 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,31 (2H, м), 7,24 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 4,60 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₆H₁₂N₄S: 292,1; знайдено: 293,2 (M+H).

Приклад 25

3-(4-метоксibenзил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин



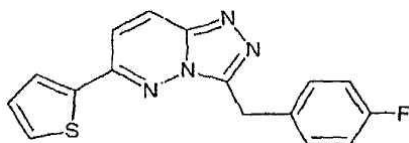
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 з гідрази́ду 4-метоксифенілоцто́вої кислоти (1,39 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,32 ммоль) у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,17 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,92 (1H, дд, J=3,8, 1,2 Гц), 7,88 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,74 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц), 7,40 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,23 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 6,88 (2H, д, J=8,9

Гц), 4,51 (с, 2H), 3,75 (3H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для $C_{17}H_{14}N_4OS$: 322,1; знайдено: 323,2 (M+H).

Приклад 26

3-(4-фторбензил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

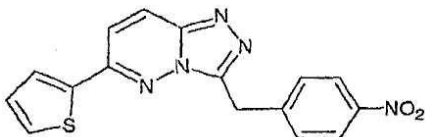


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 з гідразиду 4-фторфенілоцтової кислоти (1,04 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,52 ммоль) у вигляді блідо-бежевої твердої речовини.

1H -ЯМР (CD_3OD): δ 8,19 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,93 (1H, дд, $J=3,8, 0,9$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,75 (1H, дд, $J=5,0, 1,0$ Гц), 7,50 (2H, дд, $J=9,0, 5,3$ Гц), 7,24 (1H, дд, $J=5,3, 3,8$ Гц), 7,06 (2H, т, $J=8,8$ Гц), 4,59 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для $C_{16}H_{11}FN_4S$: 310,1; знайдено: 311,2 (M+H).

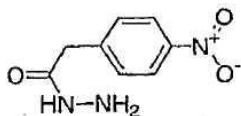
Приклад 27

3-(4-нітробензил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



Приклад 27: стадія а

гідразид 4-нітрофенілоцтової кислоти

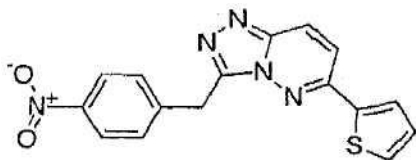


Розчин 4-нітрофенілоцтової кислоти (2,81 ммоль) у сухому дихлорметані (10 мл) обробляють 2 н. розчином оксалілхлориду (3,0 мл) і ДМФА (0,02 мл) через шприц, і реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі, і неочищений продукт розчиняють у сухому дихлорметані (20 мл), обробляють безводним гідрaziном (11,1 ммоль) через шприц, і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Одержану суспензію фільтрують, тверді речовини промивають дихлорметаном, розчиняють у $MeOH/CH_2Cl_2$, фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 8,17 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,54 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 3,54 (2H, с).

Приклад 27: стадія б

3-(4-нітробензил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

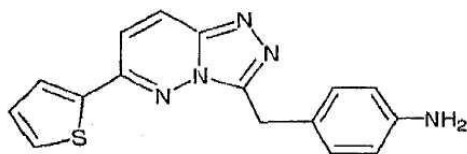


Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді блідої рудувато-коричневої твердої речовини з продукту, одержаного на попередній стадії (0,52 ммоль), і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,27 ммоль), одержаного в прикладі 17: стадія а, за методикою прикладу 16: стадія б.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,18 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 7,67 (3H, м), 7,58 (1H, дд, $J=5,0, 1,0$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 7,19 (1H, дд, $J=5,1, 3,7$ Гц), 4,70 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для $C_{16}H_{11}N_5O_2S$: 337,1; знайдено: 338,2 (M+H).

Приклад 28

4-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)феніламін



5

Продукт попереднього прикладу (0,20 ммоль) гідрують над 10 мас. % паладію(0) на вугіллі (9 мг) у 2:1 EtOH/ТГФ (12 мл) при температурі і тиску навколишнього середовища протягом 2 днів, фільтрують через Celite 521, концентрують і двічі очищають препаративною ТШХ (10% MeOH/CH₂Cl₂ на двоокисі кремнію) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

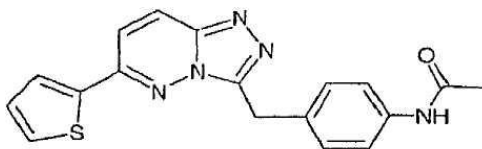
10

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,08 (1H, д, J=10,0 Гц), 7,78 (1H, дд, J=3,8, 1,0 Гц), 7,67 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,63 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,21 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 6,69 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,03 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₆H₁₃N₅S: 307,1; знайдено: 308,2 (M+H).

15

Приклад 29

N-[4-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)феніл]ацетамід



20

Продукт попереднього прикладу (0,09 ммоль) обробляють ацетилхлоридом (0,14 ммоль) і триетиламіном (1,43 ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (5 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин, концентрують і очищають препаративною ТШХ (10% MeOH/CH₂Cl₂ на двоокисі кремнію) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

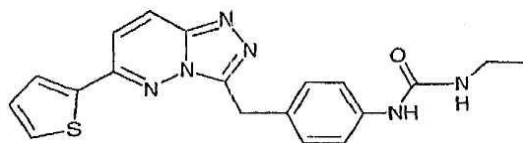
25

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,18 (1H, д, J=9,7 Гц), 7,93 (1H, м), 7,90 (1H, д, J=9,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц), 7,52 (2H, м), 7,42 (2H, м), 7,24 (1H, дд, J=5,1, 3,8 Гц), 4,56 (2H, с), 2,10 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₅N₅OS: 349,1; знайдено: 350,3 (M+H).

Приклад 30

1-етил-3-[4-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)феніл]сечовина

30



Продукт прикладу 32 (0,12 ммоль) обробляють етилізоціанатом (0,19 ммоль) і триетиламіном (0,72 ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (5 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин, концентрують і очищають двічі препаративною ТШХ (10% MeOH/CH₂Cl₂ потім 7,5% MeOH/CH₂Cl₂ на двоокисі кремнію) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

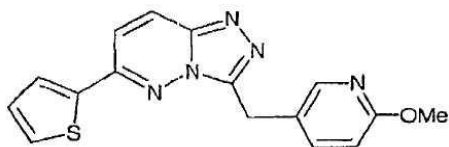
35

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,05 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,70 (1H, дд, J=3,8, 1,2 Гц), 7,59 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц), 7,55 (1H, д, J=9,7 Гц), 7,40 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 4,51 (2H, с), 3,21 (2H, кв, J=7,3 Гц), 1,11 (3H, т, J=7,3 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₈N₆OS: 378,1; знайдено: 379,2 (M+H).

40

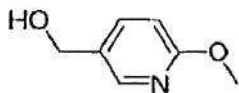
Приклад 31

3-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



Приклад 31: стадія а
(6-метоксипіридин-3-іл)метанол

5

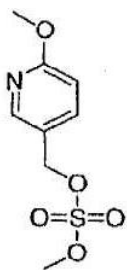


Розчин метил 6-метоксинікотинату (50 ммоль) у безводному метанолі (60 мл) обробляють боргідридом натрію (122 ммоль) при 0 °С, нагрівають до температури навколишнього середовища протягом 18 годин, потім нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Продукт незакінченої реакції концентрують досуха у вакуумі, розчиняють у безводному 1,4-діоксані (70 мл), обробляють ще боргідридом натрію (122 ммоль), і нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакцію гасять метанолом, фільтрують через великий склоцемент, тверді речовини промивають метанолом і фільтрат концентрують. Залишок повторно розчиняють у метанолі, фільтрують і концентрують у вакуумі доти, поки не залишиться ніяких твердих речовин, потім розтирають з 10% MeOH/CH₂Cl₂, фільтрують і концентрують. Потім неочищений продукт адсорбують у силікагель, виливають у 9,5×5,5 см шар силікагелю і елюють градієнтом від 0 до 15% MeOH/CHCl₃, і чисті фракції концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,08 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,61 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 6,74 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,60 (2H, с), 3,92 (3H, с).

Приклад 31: стадія b

метиловий ефір 6-метоксипіридин-3-ілметилового ефіру сірчаної кислоти

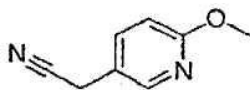


Продукт попередньої стадії (31,3 ммоль) розчиняють у безводному дихлорметані (30 мл) і по краплях додають триетиламін (6,5 мл) з метансульфонілхлоридом (38,7 ммоль) при температурі навколишнього середовища, і реакційну суміш перемішують протягом 2 днів. Реакційну суміш промивають водою, водний шар екстрагують 3 рази CH₂Cl₂, об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,65 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 6,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,57 (2H, с), 3,93 (3H, с), 3,41 (3H, с).

Приклад 31: стадія c

(6-метоксипіридин-3-іл)ацетонітрил



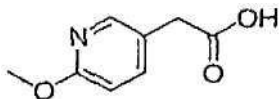
Продукт з попередньої стадії (17,0 ммоль) розчиняють у безводному ацетонітрилі (35 мл), обробляють ціанідом натрію (41,6 ммоль) і нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі, неочищений

продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання від 0 до 30% EtOAc/CHCl₃), і чисті фракції із колонки концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,10 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,56 (1H, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 6,78 (1H, д, J=8,6 Гц), 3,94 (3H, с), 3,67 (2H, с).

Приклад 31: стадія d

(6-метоксипіридин-3-іл)оцтова кислота



10

Продукт попередньої стадії (14,2 ммоль) розчиняють у реагенті етанолі (35 мл), обробляють розчином гідроксиду калію (56,7 ммоль) у йоді (35 мл), і нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі, залишок розчиняють у воді, підкисляють до pH 5 води. 10% об./об. HCl, і знову концентрують досуха у вакуумі. Неочищений продукт розтирають з 10% MeOH/CHCl₃, фільтрують і фільтрат концентрують і сушать у вакуумі протягом ночі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді дуже гігроскопічної блідо-жовтої твердої речовини.

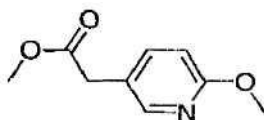
15

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,91 (1H, с), 7,57 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,65 (1H, д, J=8,6 Гц), 3,79 (3H, с), 3,51 (1H, ушир.с), 3,13 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₈H₉NO₃: 167,1; знайдено: 168,2 (M+H).

20

Приклад 31: стадія c

метиловий ефір (6-метоксипіридин-3-іл)оцтової кислоти



25

Продукт попередньої стадії (7,88 ммоль) розчиняють у сухому метанолі в атмосфері аргону, охолоджують до -10 °С, і обробляють тіонілхлоридом (20,5 ммоль) через шприц. Після нагрівання до температури навколишнього середовища і перемішування протягом ночі, реакційну суміш концентрують у вакуумі, і залишок розчиняють у CH₂Cl₂. Розчин промивають насиченим водн. NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтого масла.

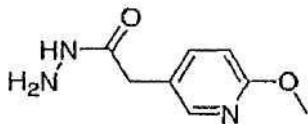
30

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,04 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,6 Гц), 3,92 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,55 (2H, с).

35

Приклад 31: стадія f

гідразид (6-метоксипіридин-3-іл)оцтової кислоти



40

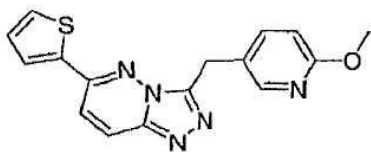
Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини з продукту попередньої стадії (5,34 ммоль) за методикою прикладу 17: стадія b.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,20 (ушир.с, H), 8,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,21 (ушир.с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,29 (с, 2H). ESI-МС (m/z): розраховано для C₈H₁₁N₃O₂: 181,1; знайдено: 182,1 (M+H).

45

Приклад 31: стадія g

3-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

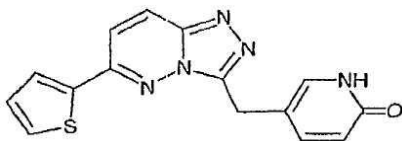


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 із продукту попередньої стадії (1,40 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,58 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,29 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,19 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,93 (1H, дд, J=3,8, 1,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,78 (1H, дд, J=8,6, 2,5 Гц), 7,75 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц), 7,24 (1H, дд, J=5,1, 3,8 Гц), 6,78 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,54 (2H, с), 3,88 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₆H₁₃N₅OS: 323,1; знайдено: 324,2 (M+H).

Приклад 32

5-(6-тіофен-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)-1H-піридин-2-он

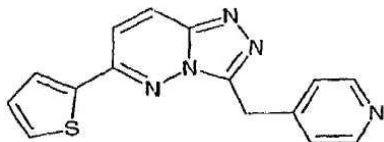


Продукт попереднього прикладу (0,23 ммоль) розчиняють у безводному дихлорметані (10 мл), обробляють 1 н. розчином триброміду бору (4,0 мл) у CH₂Cl₂, і нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі, розчиняють у EtOAc і екстрагують водн. NaHCO₃ і NaCl. Об'єднані водні шари концентрують досуха у вакуумі і розтирають з 10% MeOH/CH₂Cl₂, фільтрують і випарений фільтрат очищають препаративною ТШХ (15% MeOH/CH₂Cl₂ на двоокисі кремнію) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,21 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,96 (1H, м), 7,93 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,76 (1H, м), 7,73 (1H, дд, J=9,4, 2,5 Гц), 7,62 (1H, м), 7,26 (1H, дд, J=5,3, 3,8 Гц), 6,54 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,42 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₁N₅OS: 309,1; знайдено: 310,3 (M+H).

Приклад 33

3-піридин-4-ілмети-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

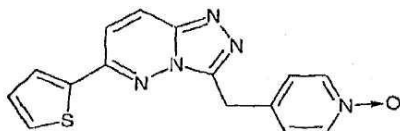


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 з гідразида 4-піридиноцтової кислоти (1,81 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,58 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,50 (2H, дд, J=4,6, 1,4 Гц), 8,22 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,94 (1H, дд, J=3,8, 1,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,74 (1H, дд, J=5,0, 1,0 Гц), 7,52 (2H, м), 7,23 (1H, дд, J=5,3, 3,8 Гц), 4,69 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₁N₅S: 293,1; знайдено: 294,2 (M+H).

Приклад 34

3-(1-окіспіридин-4-ілметил)-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



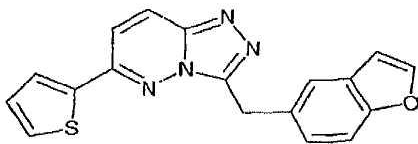
Продукт попереднього прикладу (0,20 ммоль) обробляють 3-хлорпероксибензойною кислотою (0,26 ммоль) у CHCl₃ при 0 °C, нагрівають до температури навколишнього середовища протягом більше 5 годин, промивають водн. NaHCO₃, водою і насиченим розчином солі, і об'єднані водні шари екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують, і випарений фільтрат очищають препаративною ТШХ (10% MeOH/CH₂Cl₂ на

двоокисі кремнію) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

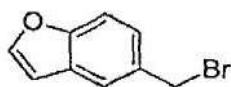
¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,32 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,95 (1H, дд, J=3,8, 1,1 Гц), 7,94 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц), 7,65 (2H, д, J=7,1 Гц), 7,24 (1H, дд, J=5,1, 3,8 Гц), 4,72 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₁N₅OS: 309,1; знайдено: 310,3 (M+H).

Приклад 35

3-бензофуран-5-ілметил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



Приклад 35: стадія а
5-бромметилбензофуран

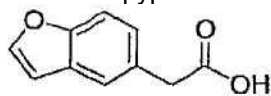


N-бромсукцинімід (5,0 ммоль) додають до розчину 2,3-дигідробензофуран-5-ілоцтової кислоти (5,0 ммоль) і перекису бензоїлу (10 мг) у чотирехлористому вуглеці (100 мл) і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і концентрують. Продукт перекристалізують з етил ацетату: гексану (2:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,62 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,52 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,21 (1H, дд, J=1,6, 8,4 Гц), 6,74 (1H, д, J=3,2 Гц), 3,74 (2H, с).

Приклад 35: стадія b

бензофуран-5-ілоцтова кислота

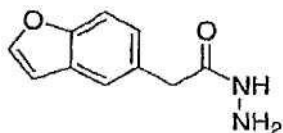


N-бромсукцинімід (0,89 г, 5,0 ммоль) додають до розчину 2,3-дигідробензофуран-5-ілоцтової кислоти (0,89 г, 5,0 ммоль) і перекису бензоїлу (10 мг) у чотирехлористому вуглеці (100 мл) і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і концентрують. Продукт перекристалізують з етилацетатутексану (2:1) з одержанням 0,39 г (44%) білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,62 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,52 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,21 (1H, дд, J=1,6, 8,4 Гц), 6,74 (1H, д, J=3,2 Гц), 3,74 (2H, с).

Приклад 35: стадія c

гідрозид бензофуран-5-ілоцтової кислоти

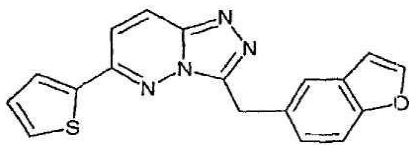


Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини з продукту попередньої стадії (1,15 ммоль) за методикою прикладу 17: стадія b.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,22 (1H, ушир.с), 7,96 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,20 (1H, дд, J=8,4, 2,0 Гц), 6,93 (1H, дд, J=2,2, 1,0 Гц), 4,24 (2H, ушир.с), 3,43 (2H, с).

Приклад 35: стадія d

3-бензофуран-5-ілметил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

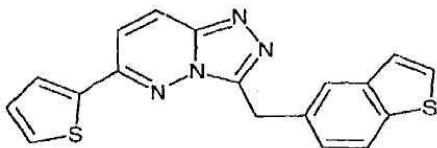


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 із продукту попередньої стадії (0,63 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,34 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,75 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,66 (1H, дд, J=3,8, 1,1 Гц), 7,58 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=5,2, 1,1 Гц), 7,46 (3H, м), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 6,72 (1H, м), 4,69 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₂N₄OS: 332,1; знайдено: 333,3 (M+H).

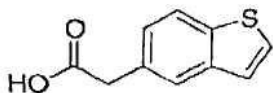
Приклад 36

3-бензо[b]тіофен-5-ілметил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



Приклад 36: стадія а

бензо[b]тіофен-5-ілоцтова кислота

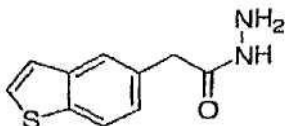


Зазначену в заголовку сполуку одержують обробкою 5-метилбензотіофену NBS у чотирьохлористому вуглці з наступною обробкою ціанідом натрію в ДМФА і кип'ятінням зі зворотним холодильником з водним гідроксидом натрію в етанолі.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,02-8,00 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,84-7,83 (1H, м), 7,82 (1H, с), 7,51-7,50 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,35-7,33 (1H, д, J=9,7 Гц), 3,76 (2H, с).

Приклад 36: стадія б

гідразид бензо[b]тіофен-5-ілоцтової кислоти

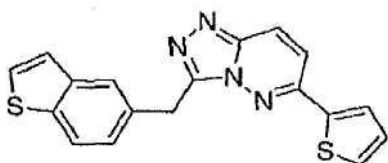


Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини з продукту попередньої стадії (1,08 ммоль) за методикою прикладу 17: стадія б.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,24 (1H, ушир.с), 7,91 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, д, J=1,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,26 (1H, дд, J=8,3, 1,8 Гц), 4,21 (2H, ушир.с), 3,46 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₀H₁₀N₂OS: 206,1; знайдено: 207,1 (M+H).

Приклад 36: стадія с

3-бензо[b]тіофен-5-ілметил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

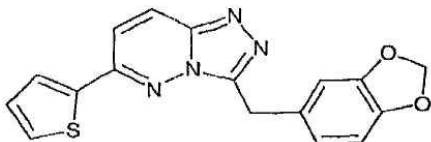


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 із продукту попередньої стадії (0,53 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,26 ммоль) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,17 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,98 (1H, м), 7,90 (1H, дд, J=3,8, 1,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, дд, J=5,0, 1,3 Гц), 7,55 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,3, 1,7 Гц), 7,34 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,22 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 4,71 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₂N₄S₂: 348,1; знайдено: 349,2 (M+H).

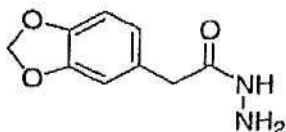
5 Приклад 37

3-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло(4,3-b)піридазин



10 Приклад 37: стадія а

гідразид бензо[1,3]діоксол-5-ілоцтової кислоти

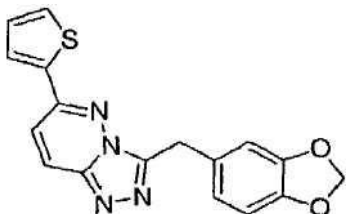


15 Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-рожевої твердої речовини з 3,4-(метилendioкси)фенілоцтової кислоти (1,74 ммоль) за методикою прикладу 17: стадія б.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,13 (1H, ушир.с), 6,82 (1H, д, J=5,3 Гц), 6,81 (1H, д, J=4,4 Гц), 6,69 (1H, дд, J=7,9, 1,6 Гц), 5,96 (2H, с), 4,18 (1H, д, J=4,3 Гц), 3,24 (2H, с).

Приклад 37: стадія б

20 3-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло(4,3-b)піридазин

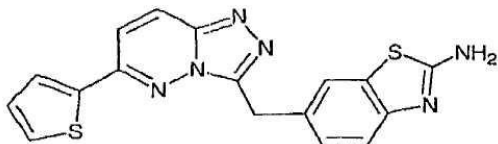


25 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 із продукту попередньої стадії (0,39 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,21 ммоль) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (COCl₂): δ 8,05 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,67 (1H, дд, J=3,8, 1,2 Гц), 7,56 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц), 7,46 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 3,8 Гц), 7,00 (м, 2H), 6,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 5,90 (2H, с), 4,51 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₂N₄OS: 336,1; знайдено: 337,2 (M+H).

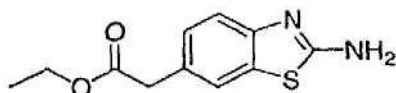
30 Приклад 38

6-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло(4,3-b)піридазин-3-ілметил)бензотіазол-2-іламін



35 Приклад 38: стадія а

етиловий ефір (2-амінобензотіазол-6-іл)оцтової кислоти



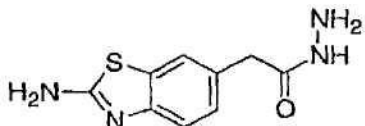
40 Розчин (2-амінобензотіазол-6-іл)оцтової кислоти (0,61 ммоль, одержаний способом, описаним у Meyer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1060) в абсолютному етанолі (10 мл)

обробляють 3 краплями концентрованої H_2SO_4 і приблизно 1 г сухих 4Å молекулярних сит, і нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі, розділяють між CH_2Cl_2 і насиченим води. NaHCO_3 , фільтрують, і фази розділяють. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 , і об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,50 (1H, м), 7,41 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,20 (1H, дд, $J=8,2, 1,9$ Гц), 4,15 (2H, кв, $J=7,2$ Гц), 3,65 (2H, с), 3,42 (4H, с [$\text{NH}_2+\text{H}_2\text{O}$]), 1,26 (3H, т, $J=7,1$ Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 236,1; знайдено: 237,1 ($M+H$).

Приклад 38: стадія b

гідразид (2-амінобензотіазол-6-іл)оцтової кислоти

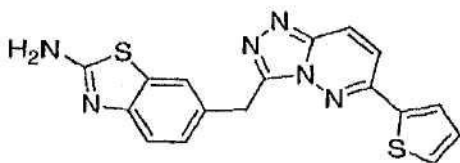


Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини з продукту попередньої стадії (0,40 ммоль) за методикою прикладу 17: стадія b.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,18 (ушир.с, 1H), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,40 (ушир.с, 2H), 7,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,1, 1,8$ Гц, 1H), 4,25 (ушир.с, 2H). Мас-спектр (PX/МС, ESI позит.): розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$: 222,1; знайдено: 223,1 ($M+H$).

Приклад 38: стадія c

6-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)бензотіазол-2-іламін

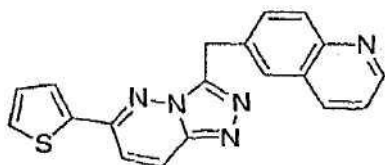


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17 із продукту попередньої стадії (0,36 ммоль) і 3-хлор-6-тіофен-2-ілпіридазину (0,22 ммоль) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,36 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 8,08 (1H, дд, $J=3,8, 1,2$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 7,87 (1H, дд, $J=5,1, 1,4$ Гц), 7,68 (1H, с), 7,41 (2H, м), 7,26 (3H, м), 4,51 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}_2$: 364,1; знайдено: 365,3 ($M+H$).

Приклад 39

6-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

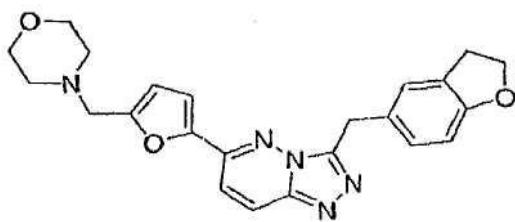


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 17.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,13-8,11 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,08-8,05 (2H, м), 7,96-7,95 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 7,90-7,87 (1H, дд, $J=2,0, 2,0$ Гц), 7,66-7,65 (1H, дд, $J=1,0, 1,0$ Гц), 7,57-7,56 (1H, дд, $J=1,3, 1,3$ Гц), 7,48-7,46 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 7,38-7,35 (1H, кв, $J=4,2$ Гц), 7,18-7,16 (1H, дд, $J=3,7$ Гц), 4,79 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$: 343,04; знайдено: 344,3 ($M+H$).

Приклад 40

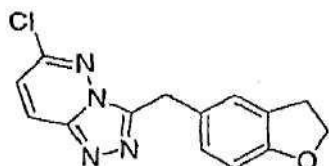
3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(5-морфолін-4-ілметилфуран-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



Приклад 40: стадія а

6-хлор-3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин

5



Гідразид (2,3-дигідробензофуран-5-іл)оцтової кислоти (633 мг; 3,3 ммоль) і 3,6-дихлорпіридазин (Aldrich, 447 мг, 3,0 ммоль) об'єднують і розчиняють у бутанолі (120 мл). Реакційну суміш нагрівають до 120 °С протягом ночі. Реакційна суміш стає жовтого і каламутною. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують і промивають MeOH з одержанням бажаного продукту (816 мг, 95%) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини.

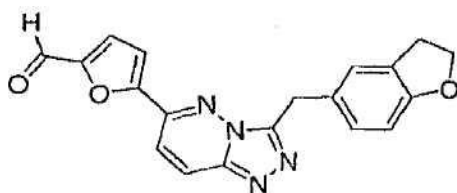
10

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 8,06-8,03 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,27 (1H, с), 7,08-7,06 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,72-6,70 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,55-4,50 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,46 (2H, с), 3,18-3,14 (2H, т, J=8,58 Гц).

15

Приклад 40: стадія б

5-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-іл]-фуран-2-карбальдегід



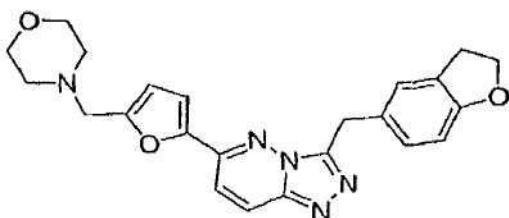
20

Застосовують загальну методику крос-сполучення Сузукі, описану в прикладі 1, із застосуванням 2-карбальдегідфуран-5-боронової кислоти (24 мг, 0,7 ммоль) і 6-хлор-3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазину (41 мг, 0,14 ммоль). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₄N₄O₃: 347,2; знайдено: 346,11 (M+H).

25

Приклад 40: стадія с

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(5-морфолін-4-ілметилфуран-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин



30

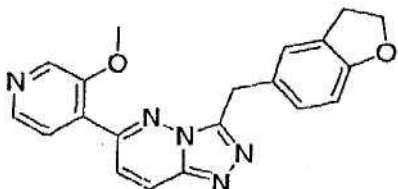
5-[3-(2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-іл]фуран-2-карбальдегід (21,6 мг, 0,06 ммоль), морфолін (6,5 мкл, 0,07 ммоль) і AcOH (2 краплі) об'єднують у ДХМ (1 мл). До одержаної суміші додають триацетоксиборгідрид натрію (19 мг, 0,09 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі з наступним очищенням ВЕРХ (5-65% CH₃CN протягом більше 35 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (5,9 мг, 27%) у вигляді твердої речовини.

35

^1H -ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,23-8,21 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 7,81-7,78 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 7,42-7,41 (1H, д, $J=3,5$ Гц), 7,22 (1H, с), 7,17-7,15 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 6,99-6,98 (1H, д, $J=3,5$ Гц), 6,67-6,65 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,57 (2H, с), 4,45-4,38 (4H, м), 3,94 (4H, ушир.с), 3,40-3,33 (4H, м), 3,17-3,13 (2H, т, $J=8,8$ Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: 417,18; знайдено: 418,3 ($\text{M}+\text{H}$).

5 Приклад 41

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(3-метоксипіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-
b]піридазин



10

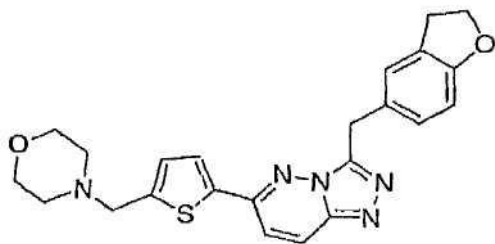
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 40.

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 8,63 (1H, с), 8,44-8,43 (1H, д, $J=5,3$ Гц), 8,20-8,17 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 7,88-7,87 (1H, д, $J=5,3$ Гц), 7,80-7,77 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 7,12 (1H, с), 7,02-7,00 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 6,56-6,54 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 4,41-4,37 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 4,00 (3H, с), 3,06-3,01 (2H, т, $J=8,3$ Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: 359,14; знайдено: 360,3 ($\text{M}+\text{H}$).

15

Приклад 42

3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(5-морфолін-4-ілметилтіофен-2-іл)-
[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



20

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 40.

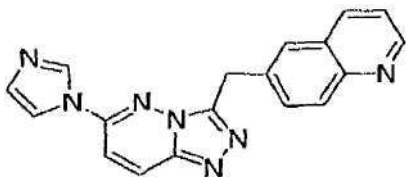
^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 8,14-8,12 (1H, д, 9,8 Гц), 7,85-7,84 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 7,81-7,79 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 7,35-7,34 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,08-7,06 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 6,56-6,54 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 4,60 (2H, с), 4,40-4,36 (4H, м), 3,84 (2H, ушир.с), 3,29 (2H, ушир.с), 3,21 (2H, м), 3,05-3,01 (2H, т, $J=8,8$ Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 433,16; знайдено: 434,3 ($\text{M}+\text{H}$).

25

Приклад 43

6-(6-імідазол-1-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

30



Суміш 6-(6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хіноліну, імідазолу і карбонату калію перемішують у ДМФА (3 мл) протягом 8 годин при 100 °С. Додають води. HCl (0,5 н.), і леткі речовини видаляють у вакуумі. Очищення ВЕРХ (5-35% В протягом більше 45 хвилин) дає продукт у вигляді солі ТФА. Залишок розчиняють у водн. 1 н. HCl (5 мл) і леткі речовини видаляють у вакуумі. Після двох повторів одержаний продукт у вигляді дигідрохлориду сушать у високому вакуумі з одержанням склоподібної твердої речовини (53 мг, 44% вихід).

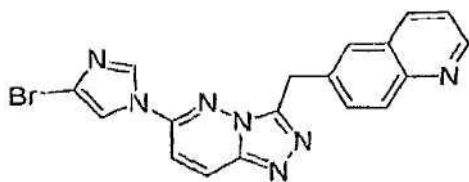
35

^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 9,60 (1H, с), 9,17 (1H, дд, $J=1,5$, 5,3 Гц), 9,10 (1H, м), 8,58 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 8,38 (1H, м), 8,36 (1H, м), 8,27 (1H, м), 8,23 (1H, м), 8,05 (1H, дд, $J=5,3$, 8,3 Гц), 7,98 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,72 (1H, с), 5,12 (2H, с), 4,98 (2H, м). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7$: 327,1; знайдено: 328,3 ($\text{M}+\text{H}$).

40

Приклад 44

6-[6-(4-бромімідазол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

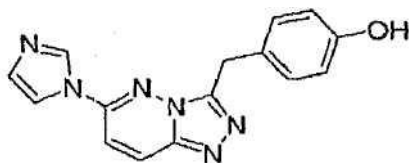


5 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 43.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,21 (2H, м), 8,72 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,59 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,45 (1H, м), 8,32 (1H, дд, J=1,8, 8,8 Гц), 8,27 (1H, ушир.д, J=8,8 Гц), 8,17 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,11 (1H, дд, J=5,7, 8,3 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,9 Гц), 5,01 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₂BrN₇: 405,0/406,0; знайдено: 406,3/408,3 (M+H/M+H+2).

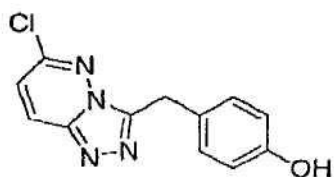
10 Приклад 45

4-(6-імідазол-1-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол



15 Приклад 45: стадія а

4-(6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол



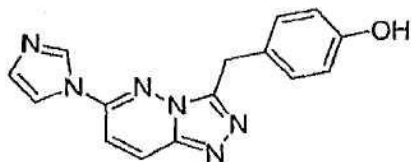
20 Гідразид (4-гідроксифеніл)оцтової кислоти (10 г, 0,06 моль) і 3,6-дихлорпіридазин (Aldrich, 8,96 г; 0,06 моль) об'єднують і розчиняють у бутанолі (120 мл). Реакційну суміш нагрівають до 100 °С протягом ночі. Реакційна суміш стає жовтою і каламутною. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують і промивають MeOH з одержанням бажаного продукту (11,5 г, 36%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

25 ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,3 (1H, ушир.с), 8,44-8,42 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,48-7,45 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,12-7,09 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,70-6,68 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,35 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₂H₉ClN₄O: 260,05; знайдено: 261,2 (M+H).

Приклад 45: стадій b

4-(6-імідазол-1-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол

30



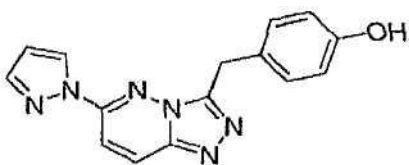
Зазначену в заголовку сполуку одержують з 4-(6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенолу (приклад 45: стадія а) і імідазолу за методикою прикладу 43.

35 ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,78 (1H, т, J=1,3 Гц), 8,54 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,38 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,97 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,83 (1H, дд, J=1,3, 1,8 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,72 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,53 (с, 2H). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₂N₆O: 292,1; знайдено: 293,2 (M+H).

Приклад 46

4-(6-піразол-1-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)фенол

40



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 43.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,48 (1H, дд, J=0,5, 2,8 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,13 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,86 (1H, дд, J=1,3, 1,8 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,78 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,65 (1H, дд, J=1,8, 2,8 Гц), 4,50 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₂N₆O: 292,1; знайдено: 293,2 (M+H).

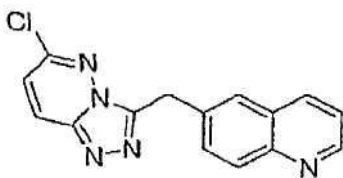
Приклад 47

(4-метилпіперазин-1-іл)-[5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)тіофеніл]метанон



Приклад 47: стадія а

6-(6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

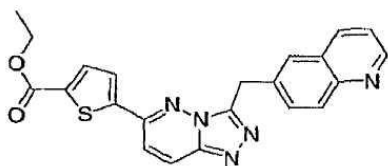


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 45.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,17-9,16 (1H, д, J=6,5 Гц), 8,91-8,88 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,50-8,48 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,28-8,25 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,14 (1H, с), 8,06-8,03 (1H, дд, J=2,0, 8,8 Гц), 7,93-7,90 (1H, д, J=9,8 Гц), 6,72-6,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,80 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₅H₁₀ClN₅: 295,06; знайдено: 296,3 (M+H).

Приклад 47: стадія b

етиловий ефір 5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)тіофен-2-карбонової кислоти



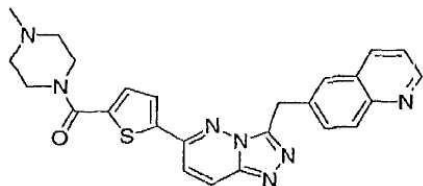
У колбу, що містить 6-(6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін, одержаний за методикою прикладу 47: стадія а (625 мг; 2,11 ммоль), і Pd(PPh₃)₄ (120 мг, 0,10 ммоль) в атмосфері аргону додають бромід 5-етоксикарбонілітіофеніл-2-цинку (0,5 М у ТГФ, 12,7 мл, 6,35 ммоль). Розчин нагрівають до 68 °С протягом 3 годин, під час чого перетворення вихідного матеріалу відслідковують РХ/МС. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять додаванням метанолу (5 мл) з наступним додаванням 3 н. HCl (6 мл). Додають ще метанол (5 мл) і ізопропанол (5 мл) при перемішуванні, потім додають 2 н. NaOH для доведення рН до приблизно 8. Після перемішування протягом 1 години, осад збирають з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (480 мг, 54%) з домішкою солей цинку. Продукт застосовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,84 (1H, дд, J=1,5, 4,0 Гц), 8,42 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,30 (1H, м), 8,07 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,97 (3H, м), 7,84 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,77 (1H, дд, J=2,0, 8,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J=4,3,

8,3 Гц), 4,75 (2H, с), 4,33 (2H, кв, J=7,1 Гц), 1,33 (2H, т, J=7,1 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $C_{22}H_{17}N_5O_2S$: 415,1; знайдено: 416,2 (M+H).

Приклад 47: стадія с

5 (4-метилпіперазин-1-іл)-[5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)тіофеніл]метанон

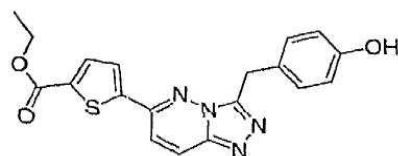


10 До суспензії етилового ефіру 5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[3,4-b]піридазин-6-іл)тіофен-2-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 47: стадія а (100 мг; 0,24 ммоль), у ТГФ (4 мл) і MeOH (2 мл) додають 2 н. NaOH (0,25 мл, 0,5 ммоль), що робить суміш темною, але більш гомогенною. Після перемішування протягом 2 годин, додають 1 н. HCl для одержання значення рН приблизно 2. Розчинники видаляють у вакуумі, і залишок сушать у високому вакуумі. До залишку додають ГБУ (114 мг, 0,3 ммоль) і ГОБТ (70 мг, 0,5 ммоль), потім ДМФА (3 мл). ДІЕА (265 мкл, 1,5 ммоль) додають до перемішуваної суспензії, що поліпшує її гомогенність. Після перемішування протягом 30 хвилин, додають 1-метилпіперазин (110 мкл, 1 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години. Додають воду (1 мл), і леткі компоненти видаляють у вакуумі. Залишок очищають ОФ-ВЕРХ (5-35% В протягом більше 45 хвилин). Одержану сіль продукту з ТФЛ три рази розчиняють у 1:1 MeOH/2 н. HCl (15 мл) і концентрують з одержанням гідрохлориду продукту (41 мг, 36%) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

20 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 9,28 (1H, дд, J=1,3, 8,3 Гц), 9,25 (1H, дд, J=1,5, 5,6 Гц), 8,68 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,59 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,55 (1H, м), 8,37 (2H, м), 8,16 (1H, дд, J=5,3, 8,3 Гц), 8,12 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,60 (1H, д, J=4,0 Гц), 5,10 (2H, с), 4,57 (2H, м), 3,62 (4H, м), 3,30 (2H, м), 2,99 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для $C_{25}H_{23}N_7OS$: 469,2; знайдено: 470,2 (M+H).

25 Приклад 48

етиловий ефір 5-[3-(4-гідроксибензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонової кислоти



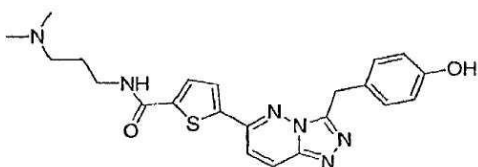
30

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

35 ^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,18 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,82 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,79 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,78 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,51 (2H, с), 4,40 (1H, кв, J=7,7 Гц), 1,46 (1H, т, J=7,7 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $C_{19}H_{16}N_4O_3S$: 380,1; знайдено: 381,2 (M+H).

Приклад 49

(3-диметиламінопропіл)амід 5-[3-(4-гідроксибензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонової кислоти



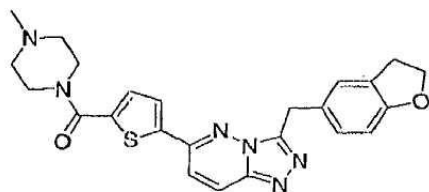
40

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

45 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 8,59 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,12 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,90 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,80 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,63 (2H, с), 3,54 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,27 (2H, м), 2,95 (с, 6H), 2,12 (2H, м). ESI-МС (m/z): розраховано для $C_{22}H_{24}N_6O_2S$: 436,2; знайдено: 437,2 (M+H).

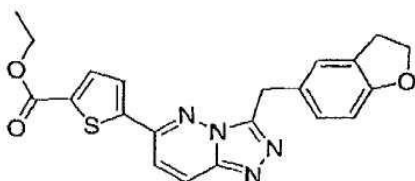
Приклад 50

{5-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон



5

Приклад 50: стадія а
етиловий ефір 5-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонової кислоти



10

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

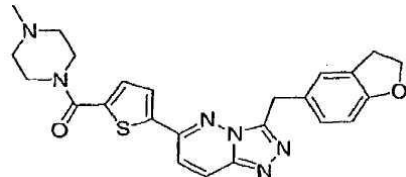
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,12 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 7,46 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 7,37 (1H, м), 7,25 (1H, м), 6,72 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 4,52 (м, 4H), 4,43 (2H, кв, $J=7,1$ Гц), 3,17 (2H, м), 1,44 (3H, т, $J=7,1$ Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 406,1; знайдено: 407,2 ($\text{M}+\text{H}$).

15

Приклад 50: стадія б

{5-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон

20



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

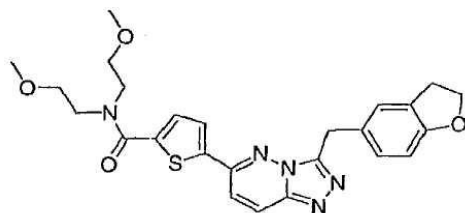
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,07 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=3,8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,34 (1H, м), 7,29 (1H, д, $J=3,8$ Гц), 7,25 (1H, дд, $J=1,8, 8,1$ Гц), 6,71 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 4,51 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 4,50 (2H, с), 3,80 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 3,17 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 2,50 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 2,36 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 460,2; знайдено: 461,2 ($\text{M}+\text{H}$).

25

Приклад 51

біс(2-метоксіетил)амід 5-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-іл] тіофен-2-карбонової кислоти

30



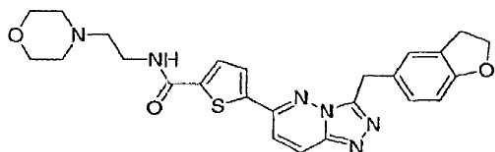
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,13 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 7,33 (1H, м), 7,24 (1H, дд, $J=1,8, 8,1$ Гц), 6,71 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 4,53 (2H, т, $J=8,8$ Гц), 4,51 (2H, с), 3,83 (4H, м), 3,68 (4H, м), 3,41 (6H, с), 3,19 (2H, т, $J=8,8$ Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 493,2; знайдено: 494,3 ($\text{M}+\text{H}$).

35

Приклад 52

(2-морфолін-4-ілетил)амід 5-[3-(2,3-дигідробетофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонової кислоти



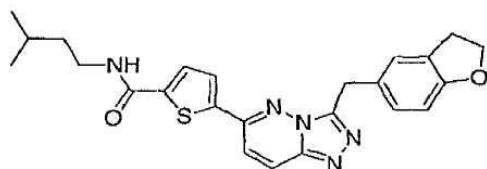
5

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,24 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,89 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,85 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,34 (1H, м), 7,21 (1H, дд, J=1,8, 8,1 Гц), 6,70 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,52 (2H, т, J=8,6 Гц), 4,51 (2H, с), 4,12 (2H, м), 3,91 (2H, м), 3,84 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,70 (2H, м), 3,48 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,27 (2H, м), 3,20 (2H, т, J=8,6 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₅H₂₆N₆O₃S: 490,2; знайдено: 491,3 (M+H).

Приклад 53

(3-метилбутил)амід 5-[3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонової кислоти

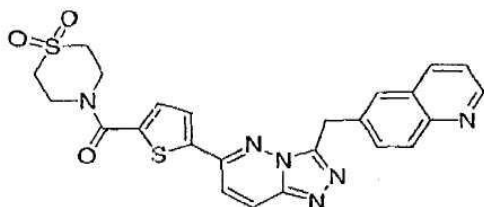


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,58 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,28 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,36 (1H, м), 7,22 (1H, ушир.д, J=8,1 Гц), 6,70 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,59 (2H, с), 4,54 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,55 (2H, м), 3,22 (2H, т, J=8,6 Гц), 1,71 (1H, септет, J=6,6 Гц), 1,56 (2H, м), 0,98 (6H, д, J=6,6 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₄H₂₅N₅O₂S: 447,2; знайдено: 448,3 (M+H).

Приклад 54

(1,1-діоксо-1λ6-тіоморфолін-4-іл)-[5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)тіофен-2-іл]метанон

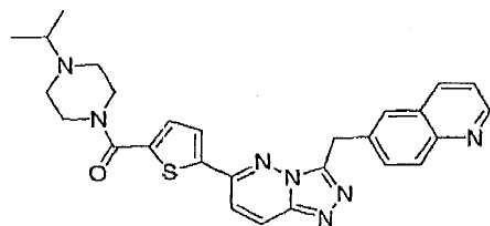


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,24 (2H, м), 8,62 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,53 (2H, м), 8,34 (2H, м), 8,16 (1H, дд, J=5,3, 8,3 Гц), 8,09 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=4,0 Гц), 5,08 (2H, с), 4,19 (4H, м), 3,29 (4H, м). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₄H₂₀N₆O₃S₂: 504,1; знайдено: 505,2 (M+H).

Приклад 55

(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-[5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)тіофен-2-іл]метанон

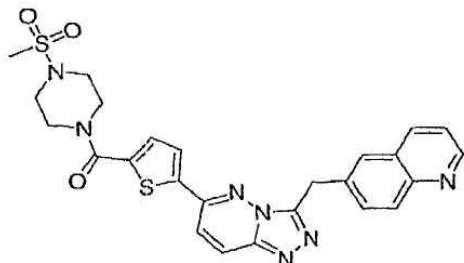


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,28 (2H, м), 8,67 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,59 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,57 (1H, м), 8,38 (2H, м), 8,18 (1H, дд, J=5,4, 8,4 Гц), 8,11 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=4,0 Гц), 5,12 (2H, с), 4,64 (2H, м), 3,65 (5H, м), 3,33 (2H, м), 1,47 (6H, д, J=6,3 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₇H₂₇N₇O₅S: 497,2; знайдено: 498,3 (M+H).

Приклад 56

(4-метансульфонілпіперазин-1-іл)-[5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)тіофен-2-іл]метанон



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 9,26 (2H, м), 8,53 (2H, м), 8,37 (1H, м), 8,32 (2H, м), 8,13 (1H, м), 8,05 (2H, с), 7,53 (1H, м), 5,05 (2H, с), 3,91 (4H, м), 3,37 (4H, м), 2,92 (2H, м). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₅H₂₃N₇O₃S₂: 533,1; знайдено: 534,2 (M+H).

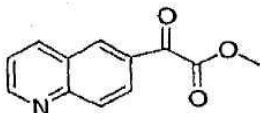
Приклад 57

6-[дифтор-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)метил]хінолін



Приклад 57: стадія а

метильний ефір оксохінолін-6-ілоцтової кислоти

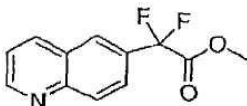


До розчину метил 6-хінолінацетату (1,2 г; 6 ммоль) у діоксані (30 мл) додають діоксид селену (1,65 г, 15 ммоль). Суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 днів, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищують хроматографією (метиленхлорид до 5% етилацетату в хлориді) з одержанням білої твердої речовини (0,75 г; 58%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,07-9,06 (1H, кв, J=1,7, 2,5 Гц), 8,62-8,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,32-8,31 (2H, м), 8,22-8,20 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,54-7,51 (1H, кв, J=8,8 Гц), 4,05 (3H, с).

Приклад 57: стадія б

метильний ефір дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти

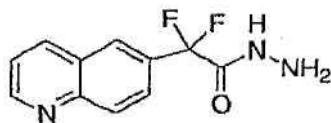


До розчину метилового ефіру оксохінолін-6-ілоцтової кислоти (0,72 г, 3,3 ммоль) у метиленхлориді (20 мл) додають трифторид (диметиламіно)сірки (мл, 41 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів, виливають у лід, екстрагують метиленхлоридом (50 мл ×3). Розчин метиленхлориду промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок очищують хроматографією (0-10% етилацетату в метиленхлориді) з одержанням білої твердої речовини (0,68 г, 87%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9,02-9,01 (1H, дд, $J=1,7, 2,5$ Гц), 8,26-8,23 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,21-8,19 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 8,13-8,12 (1H, с), 7,91-7,89 (1H, дд, $J=2,0, 2,0$ Гц), 7,51-7,48 (1H, кв, $J=4,0$ Гц), 3,8 (3H, с).

Приклад 57: стадія с

5 гідразид дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти



10 До розчину метилацетату дифторхінолін-6-оцтової кислоти (670 мг; 2,83 ммоль) у метанолі (20 мл) додають безводний гідразин (2 мл). Суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури, концентрують і сушать у високому вакуумі з одержанням світло-оранжевої твердої речовини (680 мг, 100%).

15 ^1H -ЯМР (DMSO): δ 9,02-9,01 (1H, дд, $J=1,7$ Гц), 8,56-8,54 (1H, д, $J=9,3$ Гц), 8,28 (1H, с), 8,17-8,15 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,91-7,88 (1H, дд, $J=2,0, 2,0$ Гц), 7,66-7,63 (1H, кв, $J=4,0$ Гц).

Приклад 57: стадія d

6-[дифтор-(6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)метил]хінолін

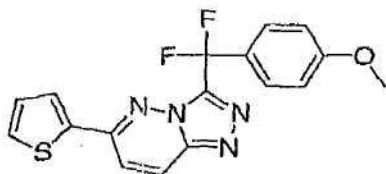


20 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1: стадія b.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 9,00-8,98 (1H, дд, $J=1,7, 4,0$ Гц), 8,36 (1H, с), 8,29-8,22 (2H, м), 8,15-8,10 (2H, м), 7,68-7,67 (1H, дд, $J=3,7, 1,2$ Гц), 7,59-7,57 (2H, м), 7,50-7,46 (1H, кв, $J=4,2$ Гц), 7,18-7,16 (1H, т, $J=3,7$ Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}$: 397,07; знайдено: 380,3 ($\text{M}+\text{H}$).

25 Приклад 58

3-[дифтор-(4-метоксифеніл)метил]-6-тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин



30 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 57.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,14-8,12 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 7,75-7,73 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 7,69-7,86 (1H, дд, $J=3,5, 1,0$ Гц), 7,59-7,56 (2H, т), 7,19-7,17 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 7,00-6,97 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 3,83 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$: 358,07; знайдено: 359,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 59

35 6-[дифтор-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)метил]хінолін

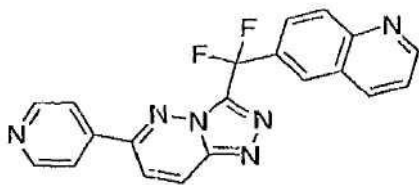


40 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 57.

^1H -ЯМР (DMSO): δ 9,17 (1H, с), 8,97 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 8,77 (1H, м), 8,32-8,39 (4H, м), 8,23 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 8,08 (1H, дд, $J=8,9, 2,0$ Гц), 7,85 (1H, $J=9,8$ Гц), 7,58 (1H, м). ESI-МС (m/z): розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_6$: 374,11; знайдено: 375,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 60

6-[дифтор-(6-піридин-4-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)метил]хінолін



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 57.

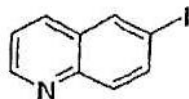
¹H-ЯМР (ДМСО): δ 9,27 (1H, д, J=3,7 Гц), 9,03 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,00 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,84 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,76 (1H, с), 8,46 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,38 (3H, м), 8,28 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,96 (1H, дд, J=8,2, 4,7 Гц). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₀H₁₁F₂N₆: 374,11; знайдено: 375,3 (M+H).

Приклад 61

6-{дифтор-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил}хінолін



Приклад 61: стадія а
6-йодхінолін



Йодид натрію (4,32 г, 28,8 ммоль), йодид міді(І) (137 мг, 0,72 ммоль) і N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,227 мл, 1,44 ммоль) і 6-бромхінолін (3 г; 14,4 ммоль) у діоксані (15 мл) завантажують у 25-мл пробірку для мікрохвильової печі. Пробірку промивають азотом і щільно закривають тефлоновою мембраною, і азот барботують у розчин протягом 10 хвилин, дозволяючи газу виходити через голку. Після видалення голки реакційну суміш перемішують при 110 °С протягом 15 годин. Потім зелену суспензію охолоджують до кімнатної температури, виливають у суміш води з льодом і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищену суміш піддають хроматографії на силікагелі з CH₂Cl₂ 100% і CH₂Cl₂/MeOH: 95/5 з одержанням 3,56 г (97%) 6-йодхіноліну у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО): δ 8,93 (1H, дд, J=1,5, 4,1 Гц), 8,47 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,33 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,02 (1H, дд, J=2,0, 8,6 Гц), 7,80 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,56 (1H, дд, J=4,1, 8,6 Гц).

Приклад 61: стадія b

етиловий ефір дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти



До суспензії 6-йодхіноліну (10,2 г, 40 ммоль) і міді(0) (нанопорошок, 5,59 г; 88 ммоль) у сухому ДМСО (97 мл) додають 8,93 г (44 ммоль) етилбромдифторацетату. Реакційну суміш перемішують в атмосфері азоту при 55 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і суміш виливають у розчин хлориду амонію. Додають етилацетат, і одержану суміш фільтрують через целіт. Органічний шар збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищену суміш піддають хроматографії на силікагелі з CH₂Cl₂ 100% і CH₂Cl₂/MeOH: 95/5 з одержанням 5,07 г етилового ефіру дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти у вигляді ясно-жовтого масла (50%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,1 (1H, м), 8,27 (1H, м), 8,20 (2H, м), 8,15 (1H, м), 7,91 (1H, м), 7,52 (1H, м), 4,33 (2H, кв, J=7,1 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,1 Гц).

Приклад 61: стадія с
гідразид дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти

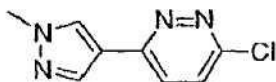


5

До розчину етилового ефіру дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти (5,5 г; 21,9 ммоль) у метанолі (85 мл) додають гідрат гідразину (5,3 мл, 109,5 ммоль). Суміш нагрівають до 45 °С протягом 10 хвилин, охолоджують до кімнатної температури, концентрують і поміщають у дихлорметан. Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням світло-оранжевої твердої речовини (4,4 г, 85%).

10

Приклад 61: стадія d
3-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридазин



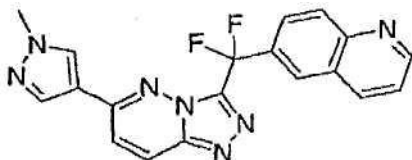
15

У колбу завантажують 3,6-дихлорпіридазин (Aldrich, 23,91 г; 160,5 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тефаметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (20 г; 96 ммоль), 2,0 М Na_2CO_3 (96 мл) і діоксан (65 мл). Азот барботують через реакційну суміш протягом 60 секунд із наступним додаванням дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(0) (6,75 г, 9,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80 °С протягом ночі з наступною водною обробкою з застосуванням AcOEt і розчину K_2CO_3 . Після фільтрації через целіт, органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Першу фракцію сполуки (10,2 г) одержують кристалізацією в розчиннику (дихлорметан). Фільтрат очищають колонковою хроматографією (CH_2Cl_2 100% і $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5). Дві фракції збирають і промивають діізопропіловим ефіром з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (12,7 г, 68%).

20

25

Приклад 61: стадія e
6-(дифтор-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил)хінолін



30

Суміш 3-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридазину (стадія d) (4,57 г, 23,6 ммоль) і гідразиду дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти (стадія c) (5,60 г, 23,6 ммоль) у н-бутанолі (125 мл) нагрівають до 130 °С протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури з наступною водною обробкою з застосуванням AcOEt і розчину K_2CO_3 . Органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-колонковою хроматографією (перша хроматографія: CH_2Cl_2 100% і $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 88/12, з наступною іншою колонкою з толуолом/ізо- $\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 85/15/2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (5,5 г, 62%). Т. пл. = 199,7 °С.

35

Приклад 61: Синтез гідрохлориду

До 1 г (2,65 ммоль) 6-(дифтор-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил)хіноліну в MeOH (5 мл) додають по краплях 2 мл HCl у ізопропанолі (5-6 н.). Осад фільтрують і сушать у вакуумі з одержанням 1,01 г гідрохлориду ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_7$, 1,30 HCl , 0,60 H_2O).

40

^1H -ЯМР (ДМСО): δ 9,26 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 9,16 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,70 (1H, с), 8,58-8,48 (2H, м), 8,27 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 8,09 (1H, с), 7,97 (1H, дд, $J=8,3, 4,8$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=10$ Гц) 3,93 (3H, с). Елементний аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_7$, 1,30 HCl , 0,60 H_2O). Розраховано: С, 52,41; Н, 3,59; N, 22,52. Знайдено: С, 52,19; Н, 3,72; N, 22,53.

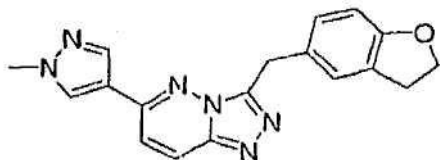
45

Альтернативно, зазначена в заголовку сполука може бути одержана, як описано в прикладі 57.

¹H-ЯМР (ДМСО): δ 9,30 (1H, д, J=4,1 Гц), 9,16 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,80 (1H, с), 8,51 (3H, м), 8,33 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,09 (1H, с), 8,04 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=9,7 Гц), 3,93 (3H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₉H₁₃F₂N₇: 377,36; знайдено: 378,4 (M+H).

Приклад 62

- 5 3-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

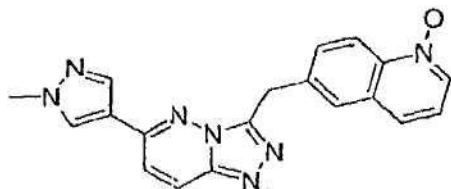


- 10 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (ДМСО): δ 8,78 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,09 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=9,7 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,87 (1H, м), 6,64 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,11 (2H, с), 4,53 (2H, т, J=8,8 Гц), 3,92 (3H, с), 3,20 (2H, т, J=8,6 Гц), ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₈H₁₆N₆O: 332,14; знайдено: 333,3 (M+H).

- 15 Приклад 63

1-оксид 6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіноліну

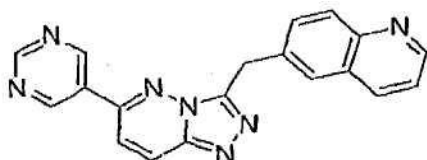


- 20 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,71 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,48 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,06 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,98 (1H, с), 7,90 (3H, м), 7,66 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,30 (2H, м), 4,78 (2H, с), 4,01 (3H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₉H₁₅N₇O: 357,13; знайдено: 358,20 (M+H).

Приклад 64

- 25 6-(6-піримідин-5-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін



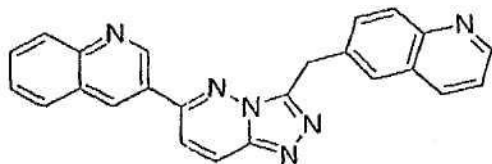
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

- 30 ¹H-ЯМР (ДМСО): δ 9,50 (1H, с), 9,38 (1H, с), 8,86 (1H, дд, J=5,6, 1,8 Гц), 8,57 (1H, д, J=9,5 Гц), 8,33 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,07 (1H, д, J=9,7 Гц), 8,00 (2H, м), 7,84 (1H, дд, J=8,9, 2,0 Гц), 7,71 (1H, кв, J=4,4 Гц), 4,86 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₉H₁₃N₇: 339,12; знайдено: 340,30 (M+H).

Приклад 65

6-(6-хінолін-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

- 35



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

- 40 ¹H-ЯМР (ДМСО): δ 9,60 (1H, д, J=2,2 Гц), 9,13 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,86 (1H, д, J=4,1 Гц), 8,56 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,35 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,12 (3H, м), 8,04 (2H, м), 7,91 (2H, м), 7,74 (1H, т, J=8,1

Гц), 7,51 (1H, кв, J=4,2 Гц), 4,89 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₄H₁₆N₆: 388,14; знайдено: 389,30 (M+H).

Приклад 66

6-[дифтор-(6-хінолін-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)метил]хінолін

5



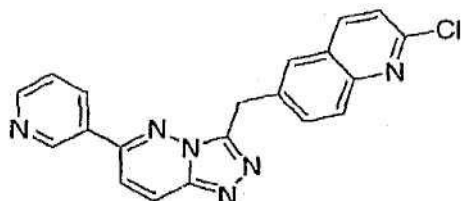
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 57.

¹H-ЯМР (ДМСО): δ 9,52 (1H, д, J=2,2 Гц), 9,01 (1H, д, J=4,2 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,36 (2H, д, J=8,6 Гц), 8,30 (2H, м), 8,23 (1H, м), 8,11 (1H, м), 7,95 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,85 (2H, м), 7,69 (1H, м), 7,50 (1H, кв, J=4,1 Гц). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₄H₁₄F₂N₆: 424,12; знайдено: 425,30 (M+H).

Приклад 67

2-хлор-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

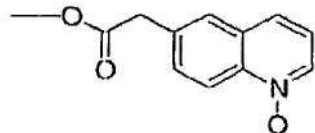
15



Приклад 67: стадія а

метильовий ефір (1-гідроксихінолін-6-іл)оцтової кислоти

20



м-перхлорбензойну кислоту (6,85 г, 39,8 ммоль) додають до розчину комерційно доступного метилового ефіру хінолін-6-ілоцтової кислоти (5,00 г, 24,8 ммоль) у 1,2-диметоксетані при кімнатній температурі і перемішують протягом 2 годин. Додають воду і розчин підлогувають до рН 9-10 додаванням насиченого карбонату калію, і продукт екстрагують етилацетатом з одержанням кількісного виходу метилового ефіру (1-гідроксихінолін-6-іл)оцтової кислоти.

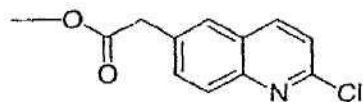
25

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,93 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,65 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,32 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,19 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,65 (с, 3H).

30

Приклад 67: стадія b

метильовий ефір (2-хлорхінолін-6-іл)оцтової кислоти



35

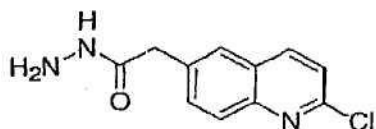
Метильовий ефір (1-гідроксихінолін-6-іл)оцтової кислоти (1,0 г, 4,61 ммоль) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 25 хвилин у фосфористому оксихлориді (30 мл). Надлишок фосфористого оксихлориду випарюють, додають насичений бікарбонат натрію, і неочищену суміш кілька разів екстрагують етилацетатом. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі в гексані:етилацетаті (1:1) з одержанням 0,219 г (20%) метилового ефіру (2-хлорхінолін-6-іл)оцтової кислоти.

40

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,93 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,63 (м, 1H), 7,60 (дд, 1H, J=2,0, 8,4 Гц), 7,30 (д, 1H, J=8,8 Гц), 3,73 (с, 2H), 3,64 (с, 3H).

Приклад 67: стадія c

гідразид (2-хлорхінолін-6-іл)оцтової кислоти

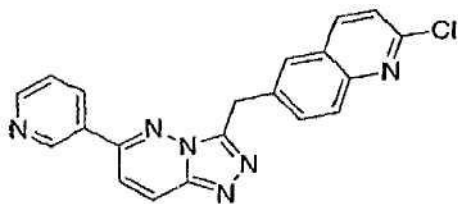


Метилловий ефір (2-хлорхінолін-6-іл)оцтової кислоти (0,160 г, 0,679 ммоль), гідазин (0,218 г, 6,79 ммоль) і метанол (3 мл) перемішують при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарюють з одержанням гідазиду (2-хлорхінолін-6-іл)оцтової кислоти. Зазначену сполуку не очищають і застосовують безпосередньо на наступній стадії.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39 (м, 1H), 8,43 (д, 1H, J=9,2 Гц), 7,91 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 4,30 (ушир.с, 2H), 3,57 (с, 2H).

Приклад 67: стадія d

2-хлор-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[3,4-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

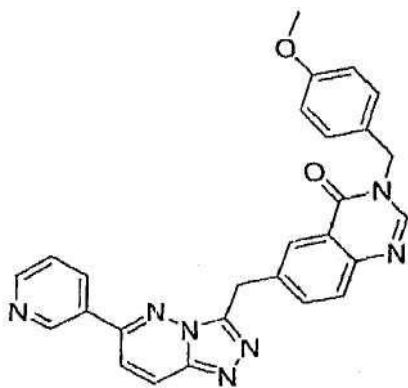


Гідазид (2-хлорхінолін-6-іл)оцтової кислоти (0,030 г, 0,127 ммоль) і 3-хлор-6-піридин-3-ілпіридазин (0,024 г, 0,127 ммоль) нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником у бутанолі (0,5 мл) протягом декількох годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Фільтрат очищають ВЕРХ з оберненою фазою на колонці C18, елюючи ацетонітрилом у воді (0,1% ТФА) з одержанням 0,017 г (35%) 2-хлор-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хіноліну.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,38 (м, 1H), 8,88 (д, 1H, J=5,2 Гц), 8,85 (м, 1H), 8,42 (д, 1H, J=9,6 Гц), 8,31 (д, 1H, J=8,8 Гц), 8,06 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,92 (м, 3H), 7,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,93 (с, 2H). Мас-спектр (PX/MC, ESI позит.): розрахований для C₂₀H₁₃ClN₆; знайдено: 373,3, 375,3 (M+H).

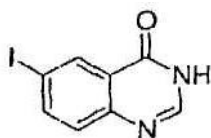
Приклад 68

3-(4-метоксибензил)-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)-3H-хіназолін-4-он



Приклад 68: стадія a

6-йод-3H-хіназолін-4-он

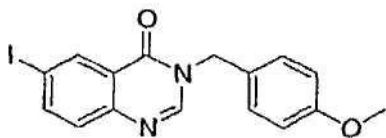


Розчин 2-аміно-5-йодбензойної кислоти (5,00 г, 19,0 ммоль) і формаїду (3,43 г, 76,0 ммоль) нагрівають до 150 °С протягом 4 годин, і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають воду, і розчин фільтрують і промивають кілька разів водою з одержанням 3,6 г (70%) 6-йод-1Н-хіназолін-4-ону.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,39 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 8,09 (дд, 1Н, $J=2,0$, 8,8 Гц), 7,45 (д, 1Н, $J=8,8$ Гц).

Приклад 68: стадія b

6-йод-3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-он



10

6-Йод-1Н-хіназолін-4-он (0,50 г, 1,84 ммоль) додають до розчину гідриду нагрію (0,110 г; 2,76 ммоль) у ТГФ (10 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Додають 1-хлорметил-4-метоксибензол (0,345 г; 2,21 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом декількох годин. Додають воду, і неочищений продукт екстрагують етилацетатом і випарюють у вакуумі. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі в гексані:етилацетаті (4:1) з одержанням 0,69 г (96%) 6-йод-3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-ону.

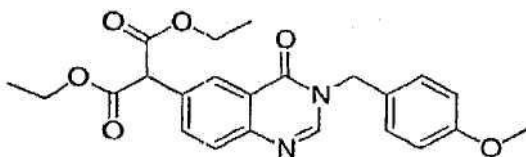
15

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,57 (д, 1Н, $J=2,0$ Гц), 8,01 (с, 1Н), 7,90 (дд, 1Н, $J=2,0$, 8,8 Гц), 7,33 (д, 1Н, $J=8,8$ Гц), 7,22 (д, 2Н, $J=8,0$ Гц), 6,80 (д, 2Н, $J=8,8$ Гц), 5,03 (с, 2Н), 3,70 (с, 3Н).

20

Приклад 68: стадія c

діетиловий ефір 2-[3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]малонової кислоти



25

Розчин 6-йод-3-(4-метоксибензил)-3Н-хіназолін-4-ону (0,69 г; 1,75 ммоль), діетилового ефіру малонової кислоти (0,56 г, 3,49 ммоль), йодиду міді (0,016 г, 0,090 ммоль), біфеніл-2-олу (0,029 г, 0,175 ммоль) і карбонату цезію (0,86 г; 2,63 ммоль) у ТГФ (10 мл) нагрівають до 70 °С в щільно закритій пробірці протягом 24 годин. Розчин потім охолоджують до кімнатної температури, додають насичений бікарбонат нагрію, і неочищений продукт екстрагують етилацетатом. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі в гексані:етилацетаті (1:1) з одержанням 0,51 г (69%) діетилового ефіру 2-[3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]малонової кислоти.

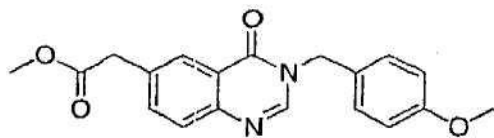
30

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,21 (м, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,80 (дд, 1Н, $J=2,0$, 8,4 Гц), 7,62 (д, 1Н, $J=8,4$ Гц), 7,22 (д, 2Н, $J=8,8$ Гц), 6,78 (д, 2Н, $J=8,8$ Гц), 5,05 (с, 2Н), 4,69 (с, 1Н), 4,15 (м, 4Н), 3,70 (с, 3Н), 1,19 (м, 6Н).

35

Приклад 68: стадія d

метиловий ефір [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти



40

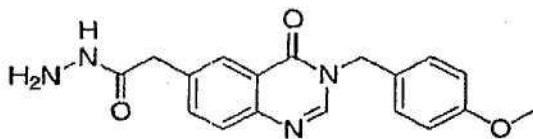
Гідроксид нагрію [2 н.] (0,59 мл) додають до розчину діетилового ефіру 2-[3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]малонової кислоти (0,250 г, 0,590 ммоль) у метанолі (5 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом декількох годин. Потім неочищену реакційну суміш випарюють у вакуумі, додають 1 н. HCl і продукт екстрагують етилацетатом з одержанням 0,141 г метилового ефіру [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти. Продукт розчиняють у суміші толуолу/метанолу [8/1] (3 мл) і додають триметилсилілдіазометан [2,0 М] (0,22 мл) при кімнатній температурі і перемішують доти, поки не зупиниться утворення пухирчиків. Потім реакційну суміш випарюють у вакуумі й очищують колонковою хроматографією на силікагелі в гексані:етилацетаті (1:1) з

45

одержанням 0,119 г (60%) метилового ефіру [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти. Мас-спектр (PX/MC, ESI позит.): розраховано для $C_{19}H_{18}N_2O_4$; знайдено: 339,1, 340,1 (M+H).

Приклад 68: стадія е

5 гідразид [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти



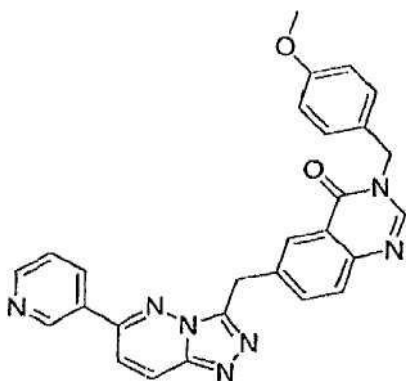
10 Метилловий ефір [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти (0,050 г, 0,148 ммоль) і гідразин (0,047 г, 0,148 ммоль) перемішують при 50 °С в метанолі (5 мл) протягом декількох годин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури і фільтрують з одержанням 0,030 г (60%) гідразиду [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 10,09 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,85 (м, 1H), 8,53 (д, 1H, $J=2,0$, 8,4 Гц), 8,42 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 8,14 (д, 2H, $J=8,4$ Гц), 7,70 (д, 2H, $J=8,4$ Гц), 5,93 (с, 2H), 5,04 (ушир.с, 2H), 4,52 (с, 3H), 4,31 (с, 2H).

Приклад 68: стадія f

3-(4-метоксибензил)-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)-3H-хіназолін-4-он

20



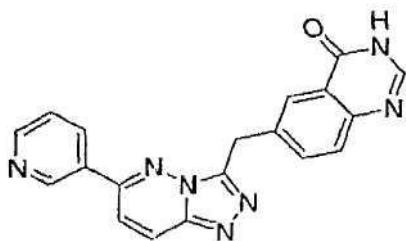
25 Гідразид [3-(4-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]оцтової кислоти (0,024 г, 0,071 ммоль) і 3-хлор-6-піридин-3-ілпіридазин (0,012 г; 0,063 ммоль) нагрівають до 130 °С в бутанолі (0,5 мл) протягом декількох годин. Сполуку очищають ВЕРХ з оберненою фазою на колонці C18, елюючи ацетонітрилом у воді (0,1% ТФА) з одержанням 0,016 г (53%) 3-(4-метоксибензил)-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)-3H-хіназолін-4-ону,

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,08 (м, 1H), 8,71 (дд, 1H, $J=4,8$, 1,6 Гц), 8,39 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,99 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H, $J=8,4$, 2,0 Гц), 7,58 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,48 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,41 (м, 1H), 7,21 (д, 2H, $J=8,4$ Гц), 6,77 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 5,05 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,70 (с, 3H). Мас-спектр (PX/MC, ESI позит.): розраховано для $C_{27}H_{21}N_7O_2$; знайдено: 476,1, 477,2 (M+H).

Приклад 69

6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)-3H-хіназолін-4-он

35

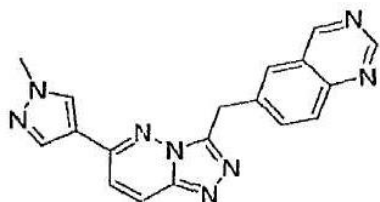


3-(4-Метоксибензил)-6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил)-3Н-хіназолін-4-он (0,010 мг; 0,021 ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) і анізолом (0,1 мл) і нагрівають до 90 °С протягом 18 годин. Сполуку очищують ВЕРХ з оберненою фазою на колонці С18, елюючи ацетонітрилом у воді (0,1% ТФА) з одержанням 0,0026 г (35%) 6-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил)-3Н-хіназолін-4-ону.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,32 (м, 1Н), 8,79 (м, 1Н), 8,53 (м, 2Н), 8,20 (м, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н, *J*=10,0 Гц), 7,89 (д, 1Н, *J*=8,4 Гц), 7,66 (м, 2Н), 4,80 (с, 2Н). Мас-спектр (РХ/МС, ESI позит.): розраховано для C₁₉H₁₃N₇O; знайдено: 356,3, 357,3 (М+Н).

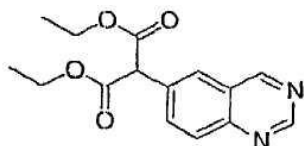
Приклад 70

6-[6-(1-метил-1Н-тразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил]хіназолін



Приклад 70: стадія а

діетиловий ефір 2-хіназолін-6-ілмалонової кислоти

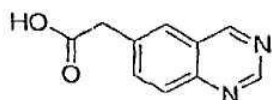


Розчин 6-йодхіназоліну (0,500 г; 1,95 ммоль), діетилового ефіру малінової кислоти (0,93 г, 5,81 ммоль), йодиду міді (0,019 г, 0,097 ммоль), біфеніл-2-олу (0,033 г, 0,195 ммоль) і карбонату цезію (0,953 г, 2,93 ммоль) у ТГФ (5 мл) нагрівають до 70 °С у щільно закритій пробірці протягом 24 годин. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури, додають насичений хлорид амонію, і неочищений продукт екстрагують етилацетатом. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі в гексані: етил ацетаті (1:1) з одержанням 0,39 г (80%) діетилового ефіру 2-хіназолін-6-ілмалонової кислоти.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,37 (ушир.с, 2Н), 7,96 (м, 3Н), 4,78 (с, 1Н), 4,18 (м, 4Н), 1,19 (м, 6Н).

Приклад 70: стадія b

хіназолін-6-ілоцтова кислота

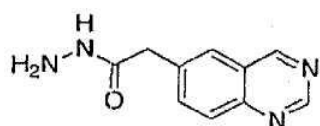


Гідроксид нагрію [2 М] (0,77 мл) додають до розчину діетилового ефіру 2-хіназолін-6-ілмалонової кислоти (0,20 г; 0,77 ммоль) у метанолі (10 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом декількох годин. Реакційну суміш випарюють, додають етилацетат і потім по краплях додають 1 н. НСІ доти, поки сполука не перейде в органічний шар. Органічний шар випарюють з одержанням 0,123 г (85%) хіназолін-6-ілоцтової кислоти.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,56 (с, 1Н), 9,26 (с, 1Н), 7,95 (м, 3Н), 3,85 (с, 2Н).

Приклад 70: стадія c

гідразид хіназолін-6-ілоцтової кислоти



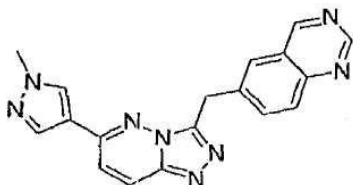
Розчин хіназолін-6-ілоцтової кислоти (0,025 г; 0,133 ммоль), тіонілхлориду (0,1 мл) і метанолу (2 мл) нагрівають до 60 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до

кімнатної температури і випарюють кілька разів з дихлорметаном з одержанням метилового ефіру хіназолін-6-ілоцтової кислоти. Суміш розчиняють у розчині метанолу (2 мл) і гідразину (0,061 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом декількох годин. Реакційну суміш випарюють у вакуумі з одержанням гідразиду хіназолін-6-ілоцтової кислоти.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,56 (с, 1H), 9,33 (ушир.с, 1H), 9,26 (с, 1H), 7,96 (м, 3H), 4,25 (ушир.с, 2H), 3,84 (с, 2H).

Приклад 70: стадія d

6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіназолін



10

Гідразид хіназолін-6-ілоцтової кислоти (0,032 г, 0,158 ммоль) і 3-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридазин (0,031 г; 0,158 ммоль) нагрівають до 165 °C в бутанолі (2 мл) протягом п'яти годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, випарюють у вакуумі й очищують колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 5% метанолом у дихлорметані з одержанням 0,0031 г (7%) 6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіназоліну.

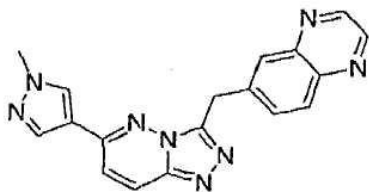
15

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,45 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, 2H, $J=9,6$ Гц), 7,60 (д, 2H, $J=9,6$ Гц), 7,55 (м, 1H), 7,17 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,08 (с, 1H), 4,58 (м, 2H), 3,89 (с, 3H). Мас-спектр (PX/МС, ESI позит.): розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_8$; знайдено: 343,3 ($\text{M}+\text{H}$).

20

Приклад 71

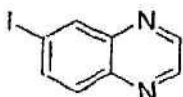
6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіноксалін



25

Приклад 71: стадія a

6-йодхіноксалін



30

Розчин 4-йодбензол-1,2-діаміну (0,46 г; 1,96 ммоль), етандіалу [40% у воді] (2,25 мл), оцтової кислоти (1 мл) і етанолу (20 мл) нагрівають до 100 °C протягом декількох годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають воду і неочищений продукт екстрагують етилацетатом. Продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі з гексаном:етилацетатом (1:1) з одержанням 0,323 г (64%) 6-йодхіноксаліну.

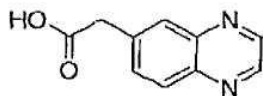
35

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (дд, 2H, $J=2,0$, 8,8 Гц), 8,46 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,96 (дд, 1H, $J=2,0$, 8,8 Гц), 7,75 (д, 1H, $J=8,8$ Гц).

Приклад 71: стадія b

хіноксалін-6-ілоцтова кислота

40



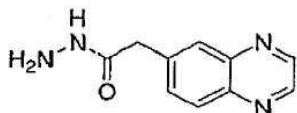
Розчин 6-йодхіноксаліну (0,323 г, 1,26 ммоль), діетилового ефіру маленової кислоти (0,404 г; 2,52 ммоль), йодиду міді (0,012 г, 0,063 ммоль), біфеніл-2-олу (0,021 г, 0,126 ммоль) і карбонату цезію (0,616 г, 1,89 ммоль) у ТГФ (5 мл) нагрівають до 70 °C у щільно закритій пробірці протягом

45

24 годин. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури, додають воду і неочищений продукт екстрагують етилацетатом. Продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі в гексані:етилацетаті (1:1) з одержанням діетилового ефіру 2-хіноксалін-6-ілмалонової кислоти. Діетиловий ефір 2-хіноксалін-6-ілмалонової кислоти (0,066 г, 0,229 ммоль)

додають до розчину гідроксиду натрію [2 н.] (0,229 мл) у метанолі (2 мл) і перемішують протягом декількох годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш випарюють у вакуумі, додають 1 н. HCl і продукт екстрагують етилацетатом з одержанням 0,030 г (70%) хіноксалін-6-ілоцтової кислоти.

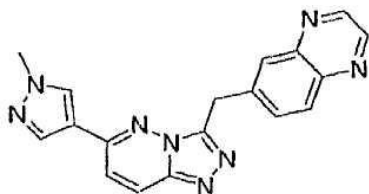
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,6 (ушир.с, 1H), 8,93 (дд, 2H, J=2,0, 6,0 Гц), 8,05 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,99 (м, 1H), 7,79 (дд, 1H, J=2,0, 8,8 Гц), 3,89 (с, 2H).
Приклад 71: стадія с
гідразид хіноксалін-6-ілоцтової кислоти



Триметилсилілдіазометан [2,0 М в гексані] (0,08 мл) додають по краплях до розчину хіноксалін-6-ілоцтової кислоти (0,030 г, 0,159 ммоль) у толуолі/метанолі [8/1] (0,5 мл) і перемішують доти, поки не зупиниться утворення пухирчиків. Потім реакційну суміш випарюють, і неочищений продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі в гексані:етилацетаті (1:1) з одержанням 0,013 г метилового ефіру хіноксалін-6-ілоцтової кислоти. Його додають до розчину гідразину (0,10 мл) у метанолі і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випарюють з одержанням 0,019 г гідразиду хіноксалін-6-ілоцтової кислоти,

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,77 (ушир.с, 1H), 9,35 (м, 2H), 8,46 (д, 1H, J=8,8 Гц), 8,39 (м, 1H), 8,19 (дд, 1H, J=2,0, 8,8 Гц), 4,68 (ушир.с, 2H), 4,07 (с, 2H).

Приклад 71: стадія d
6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіноксалін

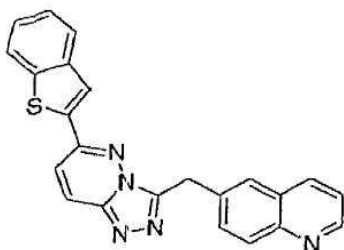


Гідразид хіноксалін-6-ілоцтової кислоти (0,019 г, 0,094 ммоль) і 3-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридазин (0,018 г, 0,094 ммоль) нагрівають до 125 °С в н-бутанолі (2 мл) протягом чотирьох годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, випарюють у вакуумі й очищають колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 5% метанолом у дихлорметані з одержанням 0,0029 г (15%) 6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хіноксаліну.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,77 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,09 (м, 1H), 8,07 (д, 1H, J=10,0 Гц), 8,00 (м, 2H), 7,85 (дд, 1H, J=8,8, 2,0 Гц), 7,56 (д, 1H, J=9,6 Гц), 4,79 (с, 2H), 3,94 (с, 3H). Мас-спектр (PX/MS, ESI позит.): розраховано для C₁₈H₁₄N₈; знайдено: 343,3, 344,3 (M+H).

Приклад 72

6-(6-бензо[b]тіофен-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

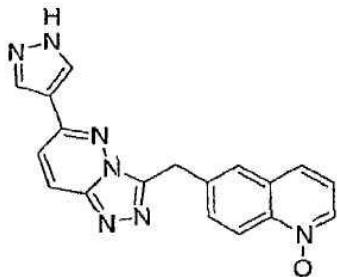


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,20-9,13 (1H, дд), 8,69-8,67 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,50-8,48 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,26-8,23 (2H, м), 8,17-8,15 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,95-7,93 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,80-7,77 (1H, кв, J=5,0 Гц), 7,69-7,67 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,51-7,42 (2H, м), 4,90 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₃H₁₅N₅S: 393,47; знайдемо: 394,3.

5 Приклад 73

6-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін-1-ол

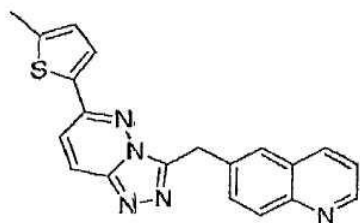


10 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,92-8,90 (1H, дд), 8,54-8,53 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,16-8,14 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,06 (1H, м), 8,02-7,97 (2H, м), 7,66-7,60 (2H, м), 7,53-7,48 (2H, м), 7,08-7,05 (1H, м), 7,51-7,42 (2H, м), 4,72 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₃N₇O: 343,34; знайдено: 345,2.

Приклад 74

15 6-[6-(5-метил-4,5-дигідротіофен-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



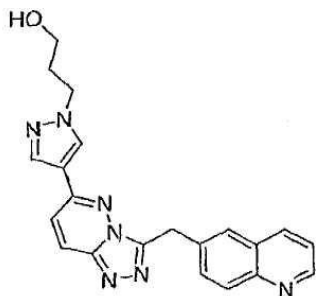
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

20 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,07-8,98 (2H, м), 8,27 (1H, с), 8,16-7,98 (3H, м), 7,75-7,73 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,60-7,59 (1H, д, J=3,8 Гц), 6,79-6,77 (1H, м), 4,06-4,02 (1H, т, J=6,5 Гц), 3,91 (1H, с), 3,21-3,20 (3H, м), 2,45 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₀H₁₇N₅S: 359,12; знайдено: 358,2.

Приклад 75

3-[4-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)піразол-1-іл]пропан-1-ол

25



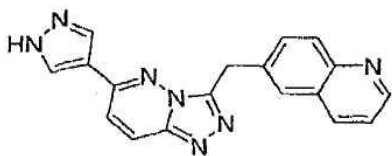
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,94-8,92 (1H, д, J=6,3 Гц), 8,61-8,59 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,20-8,17 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,05-7,93 (5H, м), 7,71-7,67 (1H, м), 7,36-7,33 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,72 (2H, с), 4,22-4,20 (2H, м), 3,45-3,42 (2H, м), 1,95-1,95 (2H, м). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₁H₁₉N₇O: 385,17; знайдено: 386,31.

Приклад 76

6-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

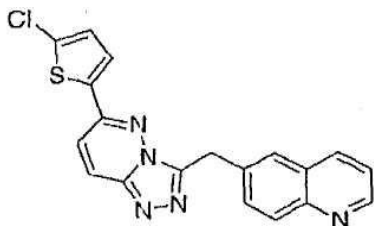
35



Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,05-9,02 (1H, д, J=6,3 Гц), 8,60-8,57 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,27-8,06 (4H, м),
 5 7,75-7,73 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,59-7,56 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,50-7,48 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,85 (2H, с).
 ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₈H₁₃N₇: 327,12; знайдено: 328,32.

Приклад 77

6-[6-(5-хлор-4,5-дигідротіофен-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



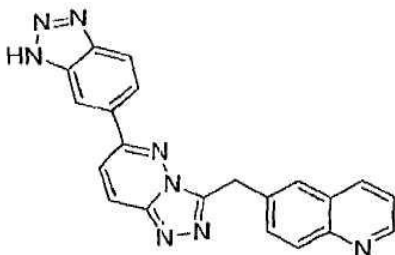
10

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,18-9,11 (2H, м), 8,38 (1H, с), 8,28-8,22 (3H, м), 8,06-8,04 (1H, кв, J=5,3
 15 Гц), 7,91-7,89 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,80-7,79 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,14-7,13 (1H, д, J=4,0 Гц), 4,94 (2H, с).
 ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₄ClN₅S: 377,05; знайдено: 378,3.

Приклад 78

6-[6-(3Н-бензотриазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



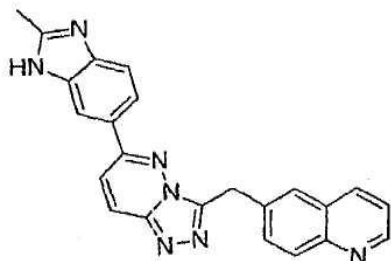
20

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,02 (1H, с), 8,61-8,60 (1H, д, J=3,7 Гц), 8,22-8,19 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,13-
 8,11 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,78 (1H, с), 7,70-7,68 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,55-7,57 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,47-
 7,44 (1H, кв, J=4,5 Гц), 7,40-7,37 (1H, д, J=10,4 Гц), 4,67 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для
 25 C₂₁H₁₄N₈: 378,13; знайдено: 379,3.

Приклад 79

6-[6-(2-мегил-3Н-бензоімідазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін



30

Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 47.

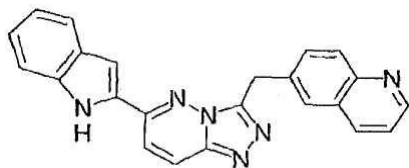
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,15 (1H, с), 8,76-8,75 (1H, д, J=3,7 Гц), 8,45-8,42 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,30-
 8,27 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,84-7,81 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,69 (1H, с), 7,54-7,52 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,43-

7,40 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,78 (2H, с), 2,66 (3H, с). ES1-MC (m/z): розраховано для C₂₃H₁₇N₇: 391,15; знайдено: 392,3.

Приклад 80

6-[6-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

5



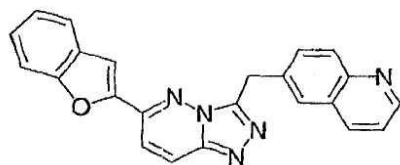
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,94 (1H, с), 9,21 (1H, м), 9,04 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,43 (1H, с), 8,40 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,32 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,26 (1H, м), 8,04 (1H, д, J=9,7 Гц), 8,00 (1H, дд, J=8,4, 5,0 Гц), 7,67 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,27 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,09 (1H, т, J=7,7 Гц), 4,97 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₃H₁₆N₆: 376,1; знайдено: 377,3 (M+H).

Приклад 81

6-(6-бензофуран-2-іл[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил)хінолін

15



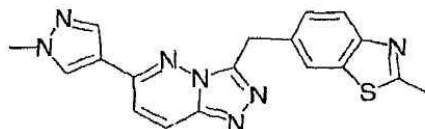
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,07 (1H, м), 8,75 (1H, м), 8,49 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,17 (2H, м), 8,06 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,80 (3H, м), 7,51 (1H, м), 7,38 (1H, т, J=7,1 Гц), 4,88 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₃H₁₅N₅O: 377,1; знайдено: 378,3 (M+H).

Приклад 82

3-(2-метилбензотіазол-6-ілметил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин

25



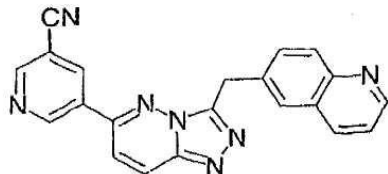
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,07 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,03 (2H, м), 7,90 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=8,3, 1,8 Гц), 7,39 (1H, д, J=9,7 Гц), 4,70 (2H, с), 4,02 (3H, с), 2,81 (3H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₁₈H₁₅N₇S: 361,1; знайдено: 362,3 (M+H).

Приклад 83

5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)нікотинітрил

35



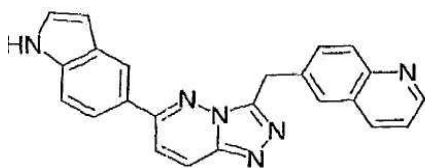
Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 9,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 9,05 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,83 (1H, дд, J=4,3, 1,5 Гц), 8,58 (1H, т, J=2,0 Гц), 8,34 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,21 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,80 (1H, дд, J=8,9, 2,0 Гц), 7,71 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,3, 4,5 Гц), 4,88 (2H, с). ESI-MC (m/z): розраховано для C₂₁H₁₃N₇: 363,1; знайдено: 364,3 (M+H).

Приклад 84

6-[6-(1H-індол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

40

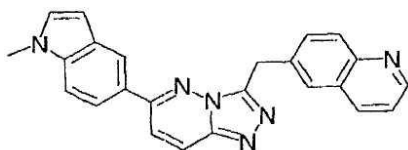


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

5 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,50 (1H, c), 9,25 (1H, д, $J=4,0$ Гц), 9,12 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,39 (4H, м), 8,23 (1H, дд, $J=8,8, 1,9$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 8,04 (1H, дд, $J=8,3, 5,2$ Гц), 7,87 (1H, дд, $J=8,6, 1,5$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=2,7$ Гц), 6,58 (1H, c), 4,94 (2H, c). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6$: 376,1; знайдено: 377,3 ($M+H$).

Приклад 85

10 6-[6-(1-метил-1H-індцл-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил]хінолін



Продукт попереднього прикладу (0,074 г, 0,197 ммоль) розчиняють у сухому N,N -диметилформаміді (10 мл) в атмосфері аргону, обробляють 60% гідридом натрію в мінеральному маслі (0,014 г, 0,350 ммоль) і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 20 хвилин. Реакційну суміш обробляють йодметаном (0,020 мл, 0,320 ммоль) через шприц, перемішують ще 18 годин, розбавляють водою і три рази екстрагують дихлорметаном і двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і фільтрат випарюють у вакуумі з одержанням бурштинової твердої речовини. Її розчиняють у гарячому безводному ацетонітрилі (10 мл), по краплях обробляють 0,53 н. HCl/MeCN (0,75 мл, 0,40 ммоль) при струшуванні, і охолоджують до 0°C . Суспензію фільтрують через дрібний склоцемент і тверді речовини двічі промивають простим ефіром і сушать у високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

25 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,24 (1H, д, $J=4,1$ Гц), 9,10 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,38 (4H, м), 8,22 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 8,04 (1H, м), 7,93 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,45 (1H, c), 6,58 (1H, c), 4,94 (2H, c), 3,85 (3H, c). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6$: 390,1; знайдено: 391,3 ($M+H$).

30 Приклад 86

6-{дифтор-[6-(2-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]метил}хінолін

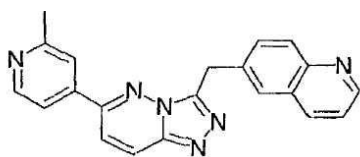


35 Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,15 (1H, ушир.с), 8,86 (2H, м), 8,80 (1H, д, $J=10,6$ Гц), 8,67 (1H, c), 8,33 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 8,20 (3H, м), 7,83 (1H, м), 2,75 (3H, c). ESI-MC (m/z): розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{F}_2$: 388,4; знайдено: 389,3 ($M+H$). Альтернативно, каталізатор Peppsi-IPr з KOtBu і ізопропіловий спирт можна застосовувати замість $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ з Na_2CO_3 у діоксані.

40 Приклад 87

6-[6-(2-метилпіридин-4-іл)-[1,2,4]тіазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілметил]хінолін

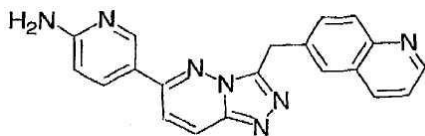


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,88 (1H, дд, J=4,3, 1,8 Гц), 8,70 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,21 (1H, д, J=9,5 Гц), 8,11 (1H, м), 8,08 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,6, 2,0 Гц), 7,61 (1H, с), 7,58 (1H, м), 7,52 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,3, 4,3 Гц), 4,86 (2H, с), 2,68 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₁H₁₆N₆: 352,1; знайдено: 353,3 (M+H).

Приклад 88

5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)піридин-2-іламін

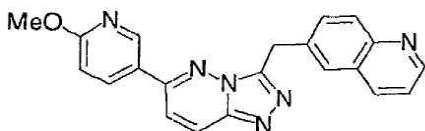


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,85 (1H, дд, J=4,4, 1,8 Гц), 8,68 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,32 (1H, м), 8,30 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,09 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,97 (2H, м), 7,86 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,80 (1H, дд, J=8,6, 2,1 Гц), 7,50 (1H, дд, J=8,3, 4,1 Гц), 6,64 (2H, ушир.с), 6,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,77 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₀H₁₅N₇: 353,1; знайдено: 354,3 (M+H).

Приклад 89

6-[6-(6-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілметил]хінолін

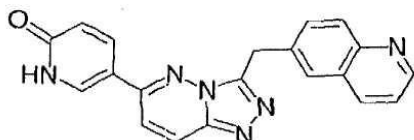


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,87 (1H, дд, J=4,0, 1,8 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,14 (1H, дд, J=8,8, 2,5 Гц), 8,10 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,87 (1H, м), 7,84 (1H, м), 7,49 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,2, 4,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,82 (2H, с), 4,03 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₁H₁₆N₆O: 368,1; знайдено: 369,3 (M+H).

Приклад 90

5-(3-хінолін-6-ілметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)-1H-піридин-2-он

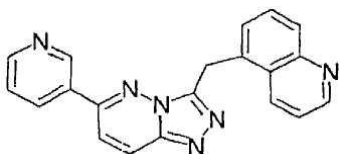


Продукт попереднього прикладу (0,063 г, 0,171 ммоль) розчиняють у сухому дихлорметані (5 мл) в атмосфері аргону, обробляють 1 н. трибромідом бору в дихлорметані (1,25 мл, 1,25 ммоль), і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. ТШХ показує, що реакція не завершена, так що суміш нагрівають до 50 °С при кип'ятінні з дефлегматором протягом 20 годин, охолоджують до температури навколишнього середовища і гасять насиченим водн. NaHCO₃. Водний шар екстрагують кілька разів дихлорметаном і етилацетатом, і об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, і фільтрують. Випарений фільтрат потім очищають препаративною ТШХ на силікагелі (20% MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,82 (1H, дд, J=4,3, 2,6 Гц), 8,19 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,14 (1H, дд, J=9,6, 2,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,01 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,88 (1H, с), 7,83 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,51 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,3, 4,3 Гц), 6,71 (1H, д, J=9,9 Гц), 4,81 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₀H₁₄N₆O: 354,1; знайдено: 355,4 (M+H).

Приклад 91

5-(6-піридин-3-іл[1,2,4]триазоло[4,3-и]піридазин-3-ілметил)хінолін

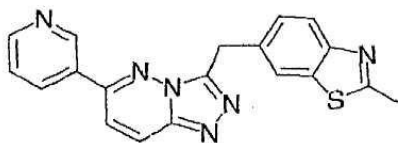


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 9,16 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,92 (2H, м), 8,80 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц), 8,18 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,16 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,76 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J=8,3, 7,0 Гц), 7,51 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,49 (2H, м), 5,09 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₀H₁₄N₆: 338,1; знайдено: 339,3 (M+H).

Приклад 92

3-(2-метилбензотіазол-6-ілметил)-6-піридин-3-іл[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин

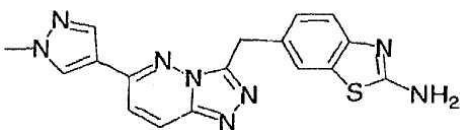


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 9,17 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,77 (1H, дд, J=4,9, 1,3 Гц), 8,30 (1H, дд, J=6, 2 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,92 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,87 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,67 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,57 (2H, м), 4,77 (2H, с), 2,81 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₄N₆S: 358,1; знайдено: 359,2 (M+H).

Приклад 93

6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил]бензотіазол-2-іламін

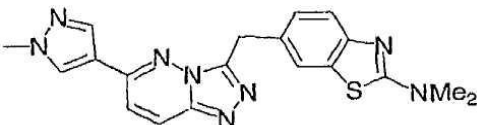


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,67 (2H, ушир.с), 8,54 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,18 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=1,1 Гц), 7,67 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,37 (2H, м), 4,55 (2H, с), 3,94 (3H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₇H₁₄N₈S: 362,1; знайдено: 363,2 (M+H).

Приклад 94

диметил-{6-[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил]бензотіазол-2-іл}амін

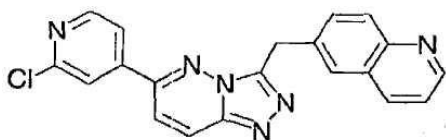


Продукт попереднього прикладу (0,046 г, 0,127 ммоль) розчиняють у сухому N,N-диметилформаміді (5 мл) в атмосфері аргону, обробляють 60% гідридом натрію в мінеральному маслі (0,013 г, 0,325 ммоль) і йодметаном (0,040 мл, 0,642 ммоль) і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі, розчиняють у 10% MeOH/CH₂Cl₂, фільтрують, і фільтрат двічі очищують препаративною ТШХ на силікагелі (спочатку 10%, потім 5% MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,98 (1H, м), 7,91 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,38 (1H, м), 7,23 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,61 (2H, с), 4,01 (3H, с), 3,17 (6H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₁₉H₁₈N₈S: 390,1; знайдено: 391,3 (M+H).

Приклад 95

6-[6-(2-хлорпіридин-4-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-ілметил]хінолін

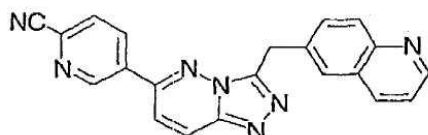


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,44 (1H, дд, J=4,3, 1,5 Гц), 8,59 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,30 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,20 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,93 (1H, м), 7,88 (1H, м), 7,82 (1H, дд, J=8,8, 2,0 Гц), 7,77 (1H, дд, J=5,3, 1,5 Гц), 7,63 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,4, 4,3 Гц), 4,87 (2H, с). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₀H₁₃N₆Cl: 372,1; знайдено: 373,4 (M+H).

Приклад 96

5-(3-хінолін-6-ілметил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)піридин-2-карбонітрил

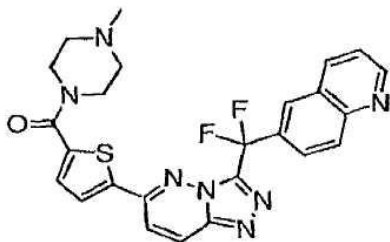


Зазначену в заголовку сполуку одержують за методикою прикладу 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD): δ 9,31 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,83 (1H, дд, J=4,5, 1,6 Гц), 8,42 (1H, дд, J=8,2, 4,2 Гц), 8,33 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,19 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,89 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,81 (1H, дд, J=8,7, 1,9 Гц), 7,69 (1H, д, J=9,7 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,4, 4,3 Гц), 4,87 (с, 2H). ESI-МС (m/z): розраховано для C₂₁H₁₃N₇: 363,1; знайдено: 364,3 (M+H).

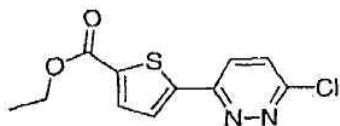
Приклад 97

{5-[3-(дифторхінолін-6-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон



Приклад 97: стадія а

етиловий ефір 5-(6-хлорпіридазин-3-іл)тіофен-2-карбонової кислоти



У суху колбу, що містить 3,6-дихлорпіридазин (2,8 г, 18,8 ммоль) і бромід 5-етоксикарбонілтїофеніл-2-цинку (0,5 М у ТГФ, 16 мл, 8 ммоль) у 100 мл сухого діоксану, додають Pd(PPh₃)₄ (450 мг, 0,39 ммоль). Одержаний розчин нагрівають до 60 °С протягом ночі в атмосфері N₂, охолоджують до 20 °С. Реакційну суміш гасять додаванням 15 мл метанолу з наступним додаванням 3 н. HCl (10 мл). Суміш перемішують при 20 °С протягом ще 1 години. Насичений NaHCO₃ додають для нейтралізації суміші. Після водної обробки суміш екстрагують CH₂Cl₂, сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок очищають на колонці з одержанням етилового ефіру 5-(6-хлорпіридазин-3-іл)тіофен-2-карбонової кислоти (1,4 г, 65%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,81 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,38 (кв, 2H), 1,40 (т, 3H); МС (K⁺) m/z: 269 (M+H⁺).

Приклад 97: стадія b

5-[3-(дифторхінолін-6-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонова кислота

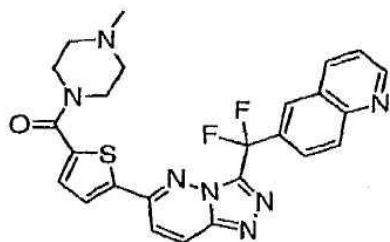


Суміш етилового ефіру 5-(6-хлорпіридазин-3-іл)тіофен-2-карбомової кислоти, одержаного на стадії а (54 мг, 0,20 ммоль), гідрозиду дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти (приклад 57: стадія с) (71 мг, 0,30 ммоль) і н-бутанолу (3 мл) об'єднують у щільно закритій пробірці і нагрівають до 130 °С на масляній бані протягом 4,5 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном (30 мл) і промивають насиченим NaHCO_3 (1×). Водний шар екстрагують дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують, випарюють у вакуумі, і неочищений продукт піддають хроматографії з одержанням проміжного складного етилового ефіру (62,4 мг), 68% вихід. Складний етиловий ефір розчиняють у 2:1 суміші тетрагідрофурану/метанолу (3 мл) і обробляють 2 н. NaOH (0,14 мл). Суміш перемішують протягом 3 годин при 20 °С, випарюють у вакуумі, розбавляють водою (10 мл) і підкисляють 6 н. HCl до рН 2. Твердий осад збирають і сушать з одержанням продукту 97а (60 мг, 100%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,03 (м, 1H); 8,64 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20-8,17 (м, 2H), 8,12 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,3, 4,2$ Гц, 1H); МС (m/z): 424 (MH^+).

Приклад 97: стадія с

{5-[3-(дифторхінолін-6-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон

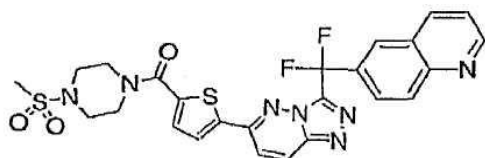


До розчину сполуки, одержаної на стадії b (50 мг, 0,12 ммоль), у сухому ДМФА (5 мл) додають ГАТУ (0,112 г; 0,29 ммоль), ГОБТ (0,023 г, 0,17 ммоль) і ДІЕА (0,1 мл, 0,57 ммоль), відповідно. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають N-метилпіперазин. Перемішування продовжують протягом ще години і додають воду (20 мл). Додають дихлорметан (20 мл), і шари розділяють. Шар CH_2Cl_2 сушать над MgSO_4 , випарюють у вакуумі і піддають хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ з 0,1% Et_3N) з одержанням сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,97 (м, 1H), 8,57 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=9,1, 1,9$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=4,4, 4,3$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,86 (м, 4H), 2,82 (м, 4H), 2,57 (с, 3H); МС (m/z): 506 (MH^+).

Приклад 98

{5-[3-(дифторхінолін-6-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метансульфонілпіперазин-1-іл)метанон



До розчину сполуки, одержаної в прикладі 97b (1,0 г; 2,3 ммоль), у сухому CH_2Cl_2 (100 мл), додають 1-метансульфонілпіперазин (460 мг, 2,8 ммоль), ЕДК (560 мг, 2,8 ммоль), ДМАП (340 мг, 2,8 ммоль), відповідно. Одержану суміш перемішують при 20 °С протягом ночі. Після водної обробки органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином солі, сушать над

Na₂SO₄. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок очищають на колонці з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини (680 мг, 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,03 (с, 1H), 8,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 8,11 (м, 4H), 7,61 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,31 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,90 (м, 4H), 3,34 (м, 4H), 2,86 (с, 3H);

5 MC (ES) m/z: 570,2 (M+H⁺).

Приклад 99

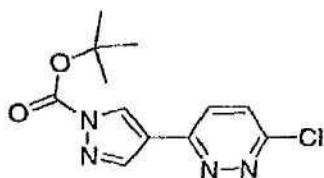
6-{дифтор-[6-(1-метансульфоніл-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил}хінолін



10

Приклад 99: стадія а

трет-бутиловий ефір 4-(6-хлорпіридазин-3-іл)піразол-1-карбонової кислоти



15

Суміш 3,6-дихлорпіридазину (1,06 г, 6,98 ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразол-1-карбонової кислоти (1,47 г, 5,0 ммоль) у 2,0 М карбонаті калію (10 мл, 20 ммоль) і 1,4-діоксані (40 мл) дегазують із застосуванням вакууму протягом 15 хвилин з наступним барботуванням аргонem протягом приблизно 10 хвилин, потім додають Reppsi-iPr (340 мг, 0,5 ммоль). Після продування аргонem протягом ще приблизно 10 хвилин суміш нагрівають при 70 °C протягом 4 годин і охолоджують до кімнатної температури. Тверді речовини видаляють фільтрацією через целіт, і фільтрат відокремлюють. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂, і об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄, концентрують і очищають на колонці з одержанням 0,65 г бажаного продукту (46%).

20

25

¹H-ЯМР (DMCO): δ 9,08 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,31 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H); MC (ES) m/z: 280,8 (M+H⁺).

Приклад 99: стадія b

6-{дифтор-[6-(1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил}хінолін

30



100-мл колбу, що містить суміш 3-хлор-6-(трет-бутиловий ефір піразол-1-карбонової кислоти)піридазин (140 мг, 0,5 ммоль), гідрозид дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти (130 мг, 0,55 ммоль) і каталітичну кількість 3 н. HCl у 40 мл ізопропанолу нагрівають до 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізують NaHCO₃ і екстрагують CH₂Cl₂. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищають флеш-хроматографією з одержанням 110 мг (61%) бажаного продукту.

35

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 10,2 (ушир.с, 1H), 8,83 (д, J=9,23 Гц, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,19-8,31 (м, 4H), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 2H); MC (ES) m/z: 364,0 (M+H⁺).

40

Приклад 99: стадія c

6-{дифтор-[6-(1-метатсульфоніл-1H-піразол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил}хінолін

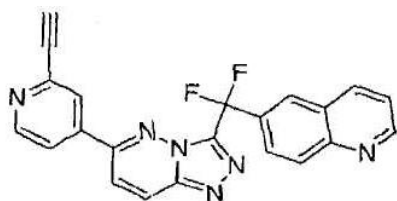


У 50-мл суху колбу, що містить 6-{{дифтор-[6-(1H-піразол-3-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-
b]піридазин-3-іл]метил}хінолін (110 мг, 0,303 ммоль), триетиламін (120 мг, 1,2 ммоль) у CH₂Cl₂
5 (6 мл), додають метансульфонілхлорид (138 мг, 1,21 ммоль). Реакційну суміш перемішують при
0 °С протягом 90 хвилин доти, поки ТШХ не покаже завершення реакції. Потім суміш
нейтралізують насиченим NaHCO₃, екстрагують CH₂Cl₂, сушать над Na₂SO₄, концентрують у
вакуумі й очищають на колонці з одержанням 113 мг (85%) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,02 (дл, J=4,3, 1,3 Гц, 1H), 8,44 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,23-8,30 (м, 5H), 8,03 (д,
10 J=6,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=9,7, 4,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H); МС (ЕS) m/z: 442,1
(M+H⁺).

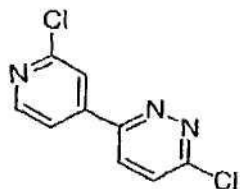
Приклад 100

6-{{[6-(2-етинілпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]диформетил}хінолін



Приклад 100: стадія а

3-хлор-6-(2-хлорпіридин-4-іл)піридазин

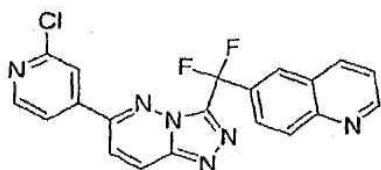


Суміш 3,6-дихлорпіридазину (1,04 г; 6,98 ммоль) і 2-хлорпіридинборонової кислоти (1,00 г,
6,37 ммоль) у 2,0 М карбонаті калію (10 мл, 20 ммоль) і 1,4-діоксані (20 мл) барботують аргонем
25 протягом приблизно 10 хвилин, потім додають дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (236
мг, 0,336 ммоль). Після промивання аргонем протягом ще приблизно 10 хвилин, суміш
нагрівають до 80 °С протягом 18 годин і охолоджують до кімнатної температури. Тверду
речовину видаляють фільтрацією через целіт, і фільтрат відокремлюють. Водний розчин
екстрагують CH₂Cl₂, і об'єднані органічні фази сушать, концентрують і очищають на колонці з
одержанням 296 мг (21%) сполуки 100а у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 1,6 Гц, 1H),
30 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,0 Гц, 1H); МС (ЕS) m/z: 226/228 (M+H⁺).

Приклад 100: стадія b

6-{{[6-(2-хлорпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]диформетил}хінолін



Пробірку під тиском, що містить суміш 3-хлор-6-(2-хлорпіридин-4-іл)піридазину (200 мг,
0,884 ммоль) і гідразиду дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти (314 мг, 1,32 ммоль) у бутанолі (7

мл), промивають аргонном і потім щільно закривають. Після нагрівання при 102 °С протягом 64 годин, розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищають флеш-хроматографією з одержанням 134 мг (37%) сполуки 100b.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,04 (м, 1H), 8,62 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,37-8,33 (м, 4H), 8,07 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,75 (дд, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H); МС (ES) m/z: 409/411 (M+H⁺).

Приклад 100: стадія с

6-{[6-(2-етиніліпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]дифторметил}хінолін

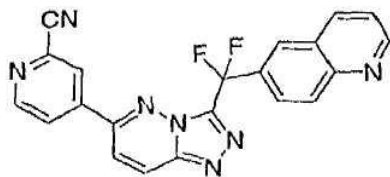
Суміш сполуки 100b (60 мг; 0,15 ммоль) у ДМФА (0,7 мл) і Et₂NH (0,45 мл) дегазують з аргонном протягом приблизно 5 хвилин і потім додають трифенілфосфін (8 мг, 0,031 ммоль), CuI (3 мг, 0,016 ммоль) і дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) (10 мг, 0,014 ммоль). Дегазування продовжують протягом приблизно 5 хвилин і додають триметилсилілацетилен. Суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 50 хвилин і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією з одержанням 10 мг (14%) 6-{дифтор-[6-(2-триметилсиланілетиніліпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил}хіноліну.

Одержаний вище продукт (10 мг, 0,021 ммоль) у ТГФ (1,2 мл) обробляють 0,1 М NaOH (0,2 мл, 0,02 ммоль) протягом 1 години і концентрують. Залишок розділяють між CH₂Cl₂ і водою. Органічний шар сушать, концентрують і піддають хроматографії з одержанням 8 мг (94%) сполуки 100.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,29-8,19 (м, 4H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (дд, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,2, 4,3 Гц, 1H), 3,26 (с, 1H); МС (ES) m/z: 399 (M+H⁺).

Приклад 101

4-[3-(дифторхінолін-6-ілметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]піридин-2-карбонітрил

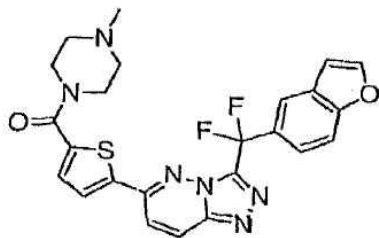


Суміш 6-{[6-(2-хлорпіридин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]дифторметил}хіноліну (дивіться приклад 100b) (50 мг, 0,122 ммоль) у ДМФД (4 мл) і Zn(CN)₂ (43 мг, 0,367 ммоль) дегазують із застосуванням вакууму протягом приблизно 5 хвилин, і потім додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (13,4 мг, 0,012 ммоль). Суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 190 °С протягом 20 хвилин. Після водної обробки розчинник видаляють у вакуумі. Цільову сполуку, 21 мг (41%), одержують очищенням на колонці.

¹H-ЯМР (COCl₂): δ 9,04 (дд, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,41 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,22-8,35 (м, 4H), 8,00-8,05 (м, 2H), 7,70 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,2, 3,8 Гц, 1H); МС (ES) m/z: 400,3 (M+H⁺).

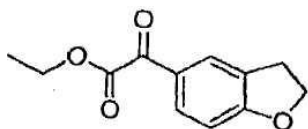
Приклад 102

{5-[3-(бензофуран-5-іл)дифторметил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон



Приклад 102: стадія а

етиловий ефір (2,3-дигідробензофуран-5-іл)оксооцтової кислоти

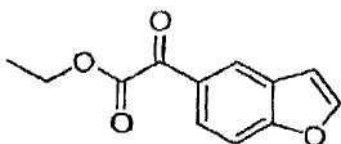


Твердий AlCl_3 (5,55 г, 0,042 М) порціями додають до холодного (0 °С) розчину дигідробензофурану (5,0 г, 0,042 М) і стилоксалілхлориду (4,5 мл, 0,042 М) у сухому дихлорметані (80 мл). Після завершення додавання темний розчин нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 годин. Одержану реакційну суміш повільно виливають у розчин суміші концентрована HCl /льодяна вода (5 мл/200 мл). Водну суміш перемішують протягом 20 хвилин і додають дихлорметан (150 мл). Шари розділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном (1×). Об'єднані CH_2Cl_2 екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують, випарюють у вакуумі, і неочищене масло очищають хроматографією (гексан/ EtOAc) з одержанням бажаного продукту у вигляді масла (4,8 г) 54%.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=9$ Гц, 2H), 4,45 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,28 (т, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (m/z): 221 (MH^+).

Приклад 102: стадія b

етиловий ефір бензофуран-5-ілоксооцтової кислоти

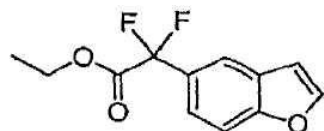


N -бромсукцинімід (3,88 г, 0,022 М) повільно додають до розчину сполуки, одержаної на стадії a (4,8 г; 0,022 М), і перекису бензоїлу (0,030 г, 0,12 ммоль) у чотирехлористому вуглеці (80 мл). Суміш перемішують при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури, випарюють досуха і піддають хроматографії (гептан/ EtOAc) з одержанням продукту у вигляді масла (3,8 г) 100%.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,32 (с, 1H) 8,02 (дд, $J=8,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,73 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,48 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). МС (m/z): 219 (MH^+).

Приклад 102: стадія c

етиловий ефір бензофуран-5-ілдіфтороцтової кислоти

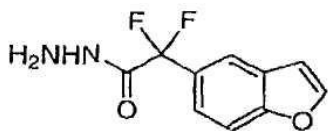


До холодного розчину (0 °С) сполуки, одержаної на стадії b (0,895 г; 4,1 ммоль), у дихлорметані (10 мл) повільно додають трифторид (діетиламіно)сірки (ТДАС) (5 г; 31,0 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури, і перемішування продовжують протягом 24 годин. Потім реакційну суміш виливають у льодяну воду (100 мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані CH_2Cl_2 екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують, випарюють у вакуумі і піддають хроматографії (гексан/ CH_2Cl_2) з одержанням бажаного продукту (0,8 г; 79%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (с, 1H), 7,70 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 6,83 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,32 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); МС (m/z): 241 (MH^+).

Приклад 102: стадія d

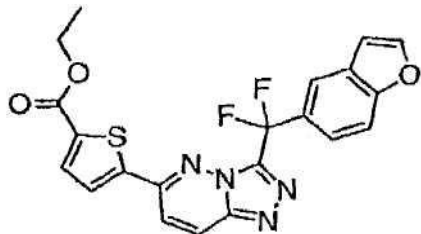
гідразид бензофуран-5-ілдіфтороцтової кислоти



Суміш сполуки, одержаної на стадії с (127 мг, 0,53 ммоль), і гідазину (0,28 мл, 8,9 ммоль) у сухому метанолі (3 мл) перемішують при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури і випарюють у вакуумі з одержанням напівтвердого продукту (0,12 г), 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,12 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,3 Гц, 1H).

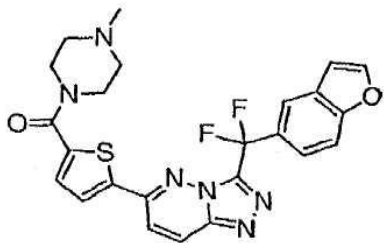
Приклад 102: стадія с
етиловий ефір 5-[3-(бензофуран-5-іл)диформетил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-карбонової кислоти



До суміші сполуки, одержаної на стадії d (0,115 г, 0,51 ммоль), і сполуки, одержаної в прикладі 97a (165 мг, 0,61 ммоль), у н-бутанолі (3 мл) додають одну краплю 3 н. HCl. Суміш нагрівають на масляній бані з температурою 130 °C протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном (20 мл) і промивають насиченим NaHCO₃ (1×). Екстракт CH₂Cl₂ сушать над MgSO₄, фільтрують і випарюють у вакуумі. Неочищену напівтверду речовину, що залишилася, очищують хроматографією з одержанням бажаного продукту (35 мг), 16%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,20 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,19 (м, 4H), 7,88 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,63 (J=9,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,38 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 3H); MS (m/z): 441 (M⁺).

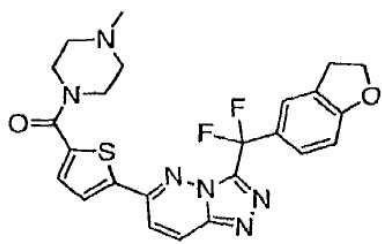
Приклад 102: стадія f
{5-[3-(бензофуран-5-іл)диформетил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон



Сполуку, одержану на стадії е, розчиняють у суміші 2:1 ТГФ/метанол (3 мл) і обробляють 2 н. NaOH (0,15 мл). Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, випарюють у вакуумі, розбавляють водою (10 мл) і підкисляють 6 н. HCl до pH 2. Білий твердий осад збирають, сушать при зниженому тиску, розчиняють у ДМФА (2 мл) і обробляють ГАТУ (0,062 г; 0,16 ммоль), ГОБТ (0,013 г, 0,09 ммоль) і ДІЕА (0,06 мл, 0,32 ммоль), відповідно. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають N-метил піперазин (0,014 мл, 0,14 ммоль). Перемішування продовжують протягом ще однієї години і додають воду (20 мл). Додають дихлорметан (20 мл) і шари розділяють. Шар CH₂Cl₂ сушать над MgSO₄, випарюють у вакуумі і піддають хроматографії (CH₂Cl₂/0-10% MeOH) з одержанням твердого продукту. Перекристалізація з EtOAc дає зазначену в заголовку сполуку у вигляді грязно-білої твердої речовини.

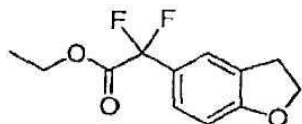
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,60 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,17-8,07 (м, 4H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,34 (м, 4H), 2,32 (с, 3H); MS (m/z): 495 (M⁺).

Приклад 103
(5-{3-[(2,3-дигідробензофуран-5-іл)диформетил]-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]тіофен-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон



Приклад 103: стадія а
етиловий ефір (2,3-дигідробензофуран-5-іл)дифтороцтової кислоти

5



До холодного розчину (0 °C) сполуки, одержаної на стадії а прикладу 102 (1,0 г; 4,54 ммоль), у дихлорметані (20 мл) повільно додають трифторид (діетиламіно)сірки (ТДАС) (5 г, 31,0 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішування продовжують протягом 24 годин. Потім реакційну суміш виливають у льодяну воду (80 мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані екстракти CH_2Cl_2 сушать над MgSO_4 , фільтрують, випарюють у вакуумі і піддають хроматографії (гексан/ EtOAc) з одержанням бажаного продукту.

10

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42 (с, 1H), 7,36 (дд, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,30 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,24 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 1H).

15

Приклад 103: стадія б
етиловий ефір 5-{3-[(2,3-дигідробензофуран-5-іл)дифторметил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл}тіофен-2-карбонової кислоти



20

Розчин сполуки, одержаної на стадії а (0,30 г, 1,24 ммоль), у CH_3OH (10 мл) обробляють гідразиним (0,58 мл, 18,6 ммоль). Одержану суміш перемішують при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 2,5 години, охолоджують до кімнатної температури і випарюють досуха. Залишок (0,28 г, 1,22 ммоль) об'єднують зі сполукою, одержаною на стадії а прикладу 97 (0,66 г; 2,4 ммоль) у *n*-бутанолі (5 мл), нагрівають на масляній бані з температурою 130 °C протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном (20 мл) і промивають насиченим NaHCO_3 (1×). Екстракт CH_2Cl_2 сушать над MgSO_4 , фільтрують, випарюють у вакуумі і піддають хроматографії (CH_2Cl_2 /0-10% MeOH) з одержанням бажаного продукту (78 мг), 14%.

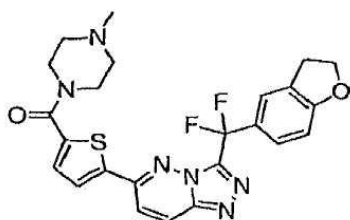
25

30

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,62 (д, $J=9,74$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J=9,8, 3,7$ Гц, 2H), 7,90 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,37 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,36 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,28 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц); МС (m/z): 443 (MH^+).

35

Приклад 103: стадія с
5-{3-[(2,3-дигідробензофуран-5-іл)дифторметил]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл}тіофен-2-іл)-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон

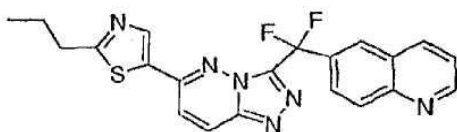


Сполуку, одержану на стадії b, розчиняють у 2:1 суміші ТГФ/метанолу (3 мл) і обробляють 2 н. NaOH (0,15 мл). Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, випарюють у вакуумі, розбавляють водою (10 мл) і підкисляють 6 н. HCl до pH 2. Білий твердий осад збирають, сушать при зниженому тиску, розчиняють у ДМФА (3 мл) і обробляють ГАТУ (0,12 г; 0,31 ммоль), ГОБТ (24 мг, 0,18 ммоль) і ДІЕА (0,1 мл, 1,04 ммоль), відповідно. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають N-метилпіперазин (0,027 мл, 0,24 ммоль). Перемішування продовжують протягом ще однієї години і додають воду (20 мл), дихлорметан (20 мл) і шари розділяють. Шар CH₂Cl₂ сушать над MgSO₄ і випарюють у вакуумі. Залишок очищають ВЕРХ з оберненою фазою (Varian Prostar HPLC, Pursuit преп, колонка, CH₃CN/H₂O, що містить 0,1% ТФА). Кінцеву сполуку фільтрують через картридж із HCO₃ і сушать при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,58 (д, J=9,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,65 (м, 4H), 3,25 (т, J=8,9 Гц, 2H), 2,36 (м, 4H), 2,22 (с, 3H); МС (m/z): 497 (M⁺).

Приклад 104

6-{дифтор-[6-(2-пропілтіазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]метил}хінолін



Пробірку під тиском, що містить суміш 3-хлор-6-(2-пропілтіазол-5-іл)піридазину (приклад 20, стадія а) (36 мг, 0,15 ммоль) і гідразиду дифторхінолін-6-ілоцтової кислоти (71 мг, 0,30 ммоль) у бутанолі (2 мл) промивають аргонном і потім герметично закривають. Після нагрівання при 95 °C протягом 64 годин, розчинник видаляють у вакуумі, і залишок очищають флеш-хроматографією з одержанням 60 мг (95%) сполуки 8 у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,03 (дд, J=4,3, 1,6 Гц, 1H), 8,36 (м, 3H), 8,18 (д, J=9,4 Гц 2H), 8,16-8,14 (м, 1H), 7,58 (д, J=9,4 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС (ES) m/z: 423 (M+H⁺).

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Представлені нижче типові аналізи проводять для визначення біологічної активності сполук відповідно до даного винаходу. Наведені аналізи дані для ілюстрації даного винаходу і не обмежують його.

Приклад А

Клонування, експресія й очищення рекомбінантного с-Met білка

У даному прикладі описані клонування, експресія й очищення цитоплазматичного домену с-Met, який має активність с-Met рецептора тирозинкінази. Цитоплазматичний домен має 435 амінокислот і має високу гомологію з SRC сімейством тирозинкіназ (Park et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84(18):6379-83).

кДНК для цитоплазматичного домену Met рецептора, що містить домен тирозинкінази, посилюють за допомогою ПЛР. Олігонуклеотиди синтезують на замовлення в Gibco-BRL (Carlsbad, CA). Прямий олігонуклеотид metkinF2 ідентичний нуклеотидам 3068-3097 послідовності нуклеотидів, перерахованій в NM_000245, за винятком того, що нуклеотиди між 3073 і 3078 були змінені для створення BamHI місця для цілей клонування. Зворотний олігонуклеотид metkinR2a ідентичний нуклеотидам 4378-4348 комплементарної послідовності, яка перерахована в NM_000245, за винятком того, що нуклеотиди між 4372-4367 змінені для створення XhoI-сайта (підкреслений) для цілей клонування. Олігонуклеотиди застосовують як ПЛР праймери для ампліфікації Met рецептора цитоплазматичного домену кДНК із плацентарної кДНК Quick Clone (Clontech; Palo Alto, CA). Ампліфікацію здійснюють із застосуванням Taq ДНК полімерази (Gibco-BRL; Carlsbad, CA), 1,25 мМ кожного дНТФ, 200 нМ кожного оліго, у 50-мкл об'ємі. Термоциклічний профіль складає 30 циклів, кожний з яких включає 94 °C протягом 30 секунд, 60 °C протягом 30 секунд і 72 °C протягом 1 хвилини, на термоциклері Perkin Elmer 9600.

Ампліфіковану кДНК для цитоплазматичного домену Met рецептора клонують у вектор експресії. Продукт ПЛР гідролізують з BamHI (New England Biolabs; Beverly, MA) і XhoI (New England Biolabs). Гідролізований 1,3 т.н. продукт виділяють і очищають з 1% агарозного гелю з застосуванням Gene Clean (Qbiogene; Irvine, CA). Вектор pFastBacHTa (Gibco-BRL) гідролізують з BamHI і XhoI (New England Biolabs) і 4,7 т.н. лінійний фрагмент очищають з 1% агарозного

гелю з застосуванням Gene Clean (Bio 101). 1,3 т.н. Met-кДНК фрагмент вставляють (лігують) у вектор pFastBacHTa при 4 °C протягом 16 годин із ДНК лігазою T4 (New England Biolabs) у кінцевому об'ємі 10 мкл. Клонування Met цитоплазматичного домену кДНК клону в BamHI-сайт pFastBacHTa поміщає кДНК усередині рамки з His-6 маркером вектора для забезпечення можливості експресії N-кінцевого His-маркованого білка. Половину суміші реакції літування (5 мкл) застосовують для трансформації 50 мкл DH5α придатних клітин E. coli (Gibco-BRL). Трансформовані клітини поміщають у LB агарозні планшети, які містять 100 мкг/мл ампіциліну, і інкубують протягом 16 годин при 37 °C. Колонії збирають із зазначених планшетів і вирощують у живильному LB середовищі, що містить 100 мкг/мл ампіциліну протягом 16 годин. Плазмиду ДНК виділяють з реагентів для очищення плазмиди ДНК Qiagen (Qiagen; Valencia, CA) і клони скринують гідролізом з BamHI/XhoI. Три клони, які мають фрагмент придатного розміру, виділений при гідролізі, подають на розгляд ACGT, Inc. для проведення аналізу послідовності ДНК.

Один клон, pFastBacHTmetkin-15, не містить мутації в клонованому с-Met цитоплазматичному домені, і його застосовують для створення рекомбінантного бакуловірусу для експресії. Рекомбінантний бакуловірус створюють із застосуванням системи Gibco BRL Bac-To-Bac відповідно до протоколу виробника. Коротко, клітини DH10Bac перетворюють з pFastBacHTmetkin-15, відбирають клони, виділяють вірусну ДНК і скрикують із застосуванням ПЛР для вставлення Met кДНК. Клітини комах Sf9 трансфекують рекомбінантного бакуловірусного ДНК. Середовище, яке містить вірусний вихідний розчин P0, збирають і застосовують у 2 наступних циклах ампліфікації вірусу.

Різноманітні концентрації вихідного розчину, який містить ампліфікований вірус, застосовують для зараження клітин Sf9. Клітини збирають через 24, 48 і 72 години після трансфекції. Інфіковані клітини Sf9 лізують у 50 мМ Tris-HCl pH 8,0, 150 мМ NaCl, 150 мМ імідазолу, 1,0 мМ ФФМС, 0,5% NP40, 3,5 мкг/мл лейпептину, 3,5 мкг/мл апротиніну, і загальну концентрацію білка визначають в аналізі BCA (Pierce; Rockford, DL). Лізати клітин відокремлюють на 4-15% SDS-PAGE, потім переносять на нітроцелюлозну мембрану для імуноблот-аналізу. Нітроцелюлозні блоти досліджують з анти-His6 антитілом для підтвердження експресії His-маркованого білка Met кінази. Оптимальне співвідношення концентрації вірусу до клітин Sf9 визначають, досліджуючи лізати, зібрані в різних умовах зараження. Максимальне відновлення білка відбувається через 48 годин після зараження.

Проводять обмежену експресію/очищення His-маркованого цитоплазматичного домену Met рецептора. Клітини комах Sf9, трансфековані рекомбінантним бакуловірусом, які експресують His-маркований домен Met рецептора, лізують у буфері, що містить 50 мМ Tris-HCl pH 8,0, 150 мМ NaCl, 150 мМ імідазолу, 1,0 мМ ФФМС, 0,5% NP40, 3,5 мкг/мл лейпептину, 3,5 мкг/мл апротиніну. Лізат інкубують з 5 мл 50% розчину Ni-агарозних сфер (Qiagen) у PBS протягом 2 годин з обертанням при 4 °C для захоплення His-маркованого білка. Лізат, що містить His-маркований білок, зв'язаний з Ni-агарозними сферами, завантажують у 10-мл колонку. Ni-агарозні сфери ущільнюють і надосадову рідину залишають протікати через них. Ущільнену колонку потім промивають 60 мл промивального буфера (такий же, як лізисний буфер). У колонку додають 5 мл елюентного буфера (50 мМ Tris-HCl pH 8, 150 мМ NaCl, 150 мМ імідазолу, 1,0 мМ ФФМС) і 10 фракцій (об'єм кожної 0,5 мл) збирають. Невеликі аліквоти кожної фракції відокремлюють із застосуванням 4-15% SDS-PAGE і або переносять на нітроцелюлозу для проведення імуноблот-аналізу, або обробляють для фарбування за Кумасі (Bio-Safe Safe Coomassie, Bio-Rad). Основна білкова зона на забарвленому за Кумасі гелі має придатний розмір для His6-MetKin (52 кДа), що відповідає His-маркованому білку, визначеному в імуноблот-аналізі. Концентрація білка, визначена з забарвленого за Кумасі гелю, складає приблизно 2 мг/мл.

Рекомбінантний вірусний вихідний розчин передають у контрактну лабораторію, Pan Vera (Madison, WI) для промислової експресії й очищення His6-MetKin у кількостях, достатніх для High Throughput Screening. 60 л масштаб і 4-стадійна схема очищення дає 98,4 мг білка, який більше ніж на 95% чистий.

Приклад В

Delfia аналіз аутофосфорилюваної кінази на с-Met

Флуоресцентний аналіз з часовим розрізненням розроблений для скринінгу сполук, які знижують аутофосфорилювання, а отже, і кіназну активність с-Met. Аналіз DELFIA не є радіоактивним. Аутофосфорилювання с-Met вимірюють із застосуванням антифосфотирозинового антитіла, сполученого з європейським маркером.

Основною перевагою такого формату є те, що він дозволяє розробляти аналіз аутофосфорилювання з застосуванням Ni-хелатних планшетів, які зв'язують гекса-his маркер

рекомбінантного Met кінази. Аналіз аутофосфорилювання дозволяє застосовувати відомий субстрат, саму Met кіназу, для фосфорилювання. Аналіз аутофосфорилювання Met DELFIA є дуже чутливим і має співвідношення сигнал/шум більше 50:1.

- Методика аналізу для скринінгу наступна. Очищений His6-маркований цитоплазматичний домен c-Met розводять до концентрації 500 нг/мл у ферментному буфері для розведення (50 мМ Tris-HCl, pH 8,0, 0,1% BSA) і розподіляють по аналітичних планшетах в об'ємі 50 мкл на ямку. Чорні непрозорі 96-ямкові планшети з покриттям HisGrab Nickel (Pierce, Rockford, IL) вибирають для застосування. Потім 2,5 мкл сполуки в 40% ДМСО додають у тестовані ямки, 2,5 мкл тільки 40% ДМСО додають у ямки з негативним контролем. Реакцію аутофосфорилювання ініціюють додаванням 50 мкл реакційного буфера, 50 мМ Tris-HCl, pH 8,0, 10 мМ MgCl₂, 0,1 мМ Na₃VO₄, 1 мМ ДТТ, 1 мкМ АГФ. Планшети інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години з наступними 2 промиваннями 200 мкл/ямку PBS. Кон'юговане з європієм антифосфотирозинове антитіло, Eu-PY20 від Perkin Elmer, розводять до 50 нг/мл у буфері Delfia AB (Perkin Elmer, Boston, MA), додають у 96-ямкові аналітичні планшети в об'ємі 100 мкл/ямку і інкубують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім аналітичні планшети промивають 4 рази кожен 200 мкл/ямку промивальним буфером Delfia (Perkin Elmer). Після кінцевого промивання 150 мкл розчину Delfia Enhancement (Perkin Elmer) додають у кожен ямку аналітичного планшета і інкубують при кімнатній температурі протягом 1 години. Планшети зчитують на апараті LJJ Analyst (Molecular Devices; Sunnyvale, CA) з установками фільтра 360 збудження, 620 емісія і 410 дихроїчність. Значення IC₅₀ розраховують із застосуванням програмного забезпечення Graphpad Prism (Graphpad Software; San Diego, CA).

Приклад С

Клітинний аналіз ELISA фосфорилювання c-Met

- Клітинний аналіз ELISA розроблений для оцінки здатності сполук інгібувати стимульоване HGF фосфорилювання c-Met у клітинах.

- Клітини S114 висівають у 96-ямковий оброблений тканинною культурою планшет у концентрації 5×10^4 на ямку. Після інкубування протягом 16-20 годин, культуральне середовище видаляють і заміняють середовищем, що не містить сироватки, з додаванням 0,5% BSA. Потім додають тестовану сполуку і інкубують з клітинами протягом 60 хвилин з наступним додаванням 1 мкл HGF у кількості 2,5 мкг/мл протягом 15 хвилин. Потім клітини лізують з додаванням 25 мкл льодяного буфера 3×APIO (50 мМ Tris HCl, pH 7,5, 1% Triton, 1% IGEPAL, 0,25% дезоксихолевої кислоти, 150 мМ NaCl, 1 мМ ортованадату натрію, 1 мМ фториду натрію і 1 таблетка інгібітору протеазного коктейлю (Boehringer Mannheim, cat. #1697498). Потім лізати клітин переносять у планшети NUNC Maxisorp, покриті анти-c-Met рецептор антитілом AF276 (R&D Systems). Лізати інкубують з покритими антитілами планшетами протягом 1 години при кімнатній температурі. Планшети промивають промивальним буфером Delfia (Perkin Elmer, Boston, MA) і 100 мкл 0,25 мкг/мл кон'югованого з європієм PT66 антифосфотирозин антитілом (Perkin Elmer, Boston, MA). Через ще 1 годину інкубування при кімнатній температурі, планшети промивають три рази промивальним буфером Delfia (Perkin Elmer). Після кінцевого промивання додають 150 мкл розчину енхансера Delfia (Perkin Elmer) і інкубують протягом 60 хвилин. Планшети зчитують на апараті LJJ Analyst (Molecular Devices; Sunnyvale, CA) з установками фільтра 360 збудження, 620 емісія і 410 дихроїчність. Значення IC₅₀ розраховують із застосуванням програмного забезпечення Graphpad Prism (Graphpad Software; San Diego, CA).

Приклад D

- HerG2 клітинний аналіз розсіювання

Введення

- Активність фактора росту людини (HGF) і його рецептора (c-Met) впливають на клітинну рухливість. Звичайно, HGF також ідентифікований як фактор розсіювання (SF), на основі його потужного впливу на рухливість визначених типів клітин. Клітинна рухливість є критичною для патологічних процесів онкологічних захворювань, і що більш важливе, для встановлення метастатичних уражень на відстані від первинної пухлини й утворення нових кровоносних судин (ангіогенез). Однією з терапевтичних гіпотез є те, що такий рух клітин може бути ослаблений або припинений застосуванням інгібіторів c-Met кінази (Дивіться: Jiang, W. C, Martin, T. A., Parr, C, Davies, G., Matsumoto, K. and Nakamura, T. Critical Reviews in Oncology/Hematology 53 (2005) 35-69, і представлені там посилання). Також необхідно відзначити, що клітинна рухливість, особливо відносно ангіогенезу, є важливою в інших хворобливих станах.

Методи

- Клітинне розсіювання вимірюють із застосуванням системи Real-Time Cell Electronic Sensing (RT-CES) від ACEA Biosciences Inc. (San Diego, CA). У системі RT-CES застосовують спеціалізовані RT-ACE титрувальні мікропланшети (cat:RCD96, ACEA Biosciences Inc.) для

неінвазивного вимірювання клітинного статусу в реальному часі. Взаємодія клітин з поверхнею планшетів, що інтегровані з матрицями мікроелектронного сенсора, приводить до генерації сигналу опору клітина-електрод. Більш високі значення опору вказують на більшу кількість приєднаних клітин і, отже, менше клітинне розсіювання.

- 5 50 мкл аналітичного середовища (MEM з додаванням 10% FBS, 2 мМ L-глутаміну, 1,5 г/л бікарбонату натрію, 1 мМ пірувату натрію і 0,1 мМ замінних амінокислот) додають у 96-яткові RT-ACE планшети і записують протягом 30 хвилин на RT-CES. 50 мкл клітин HepG2 (cat:HB-8065, ATCC) додають у кожну ямку (50 мкл при 104 клітин/мл=5000 клітин/ямку). Планшет зчитують у RT-CES і інкубують протягом 20-24 годин. Після інкубування протягом 20-24 годин 10 мкл аналітичного середовища, що містить різні концентрації тестованих сполук, додають у кожну ямку і інкубують протягом 1 години. Нарешті, 50 мкл аналітичного середовища, що містить 160 нг/мл HGF, додають у кожну ямку (40 нг/мл у 200 мкл). Планшет інкубують і зчитують у RT-CES протягом 20-24 годин з часом записування кожні 15 хвилин. Позитивний контроль включає HGF без сполук, і негативний контроль не включає HGF і сполуку. Усі визначення проводять у подвійних ямках, і значення IC_{50} розраховують із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Software; San Diego, CA).

Приклад Е

Модель ксенотрансплантата U87MG гліобластоми

Введення

- 20 Клітинна лінія U87MG гліобластоми (Piedmont Research Center LLC) експресує c-Met рецептор і відповідає фактору росту людини (HGF). У даному аналізі досліджують, чи є обробка інгібітором c-Met ефективною проти моделі ксенотрансплантата U87MG гліобластоми. У даному аналізі застосовують аналіз інгібування росту пухлини (TGI) для тестування per os (п.о.) мототерапії сполукою в групах з п'ятнадцяти голих мишей. Контрольну групу обробляють носієм, 20% гідроксипропіл-бета-циклодекстрином (ГПБЦД). Всі обробки починають у день 1 (D1) на мишах, що мають виражені підшкірні (п.ш.) U87MG пухлини.

Методи і матеріали

Миші

- 30 Самки безтимусних голих мишей (Harlan) мають вік 10-11 тижнів і інтервал МТ 18,1-25,0 г на D1 аналізу. Тваринам необмежено дають воду (зворотний осмос, 1 ч/млн. Cl) і NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet[®], що містить 18,0% сирий білок, 5,0% сирий жир і 5,0% сире волокно. Мишей поміщають в опромінені ALPHA-dri[®] bed-o-cobs[®] Laboratory Animal Bedding статичні мікроізолятори з 12-годинним циклом день-ніч при 21-22 °C (70-72 °F) і вологістю 40-60%. Усіх тварин поміщають у пристрій Laboratory Animal Medicine, який цілком схвалений American Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Усі процедури, що стосуються тварин, проводять відповідно до NIH Guide for the Care and Use of laboratory Animals, і всі протоколи схвалені Internal Animal Care and Use Committee (IACUC).

Імплантація пухлини

- 40 Ксенотрансплантати ініціюють із фрагментів U87MG людської гліобластоми, підтримуваних серійною трансплантацією у безтимусних голих мишей. Кожна тестована миша одержує підшкірно фрагмент U87MG пухлини (1 мм³), імплантований у правий бік, і ріст пухлин відслідковують як середній розмір, що наближається до 200 мм³. Через двадцять днів, на день 1 аналізу, тварин розділяють на 4 групи (n=12-15 мишей/групу) з індивідуальними розмірами пухлин 172-352 мм³, середньогруповим об'ємом пухлин 216 мм³. Об'єм пухлини розраховують із застосуванням формули:

$$\text{Об'єм пухлини} = \frac{w^2 \times l}{2},$$

де w - ширина і l - довжина в мм пухлині. Маса пухлини може бути оцінена з припущенням, що 1 мг є еквівалентом 1 мм³ об'єму пухлини.

Обробка лікарським засобом

- 50 Свіжі дози розчинів сполук відповідно до даного винаходу готують щотижня в посудині, що містить 20% гідроксипропіл-бета-циклодекстрину (ГПБЦД) у воді. В усіх групах об'єм дозування складає 0,2 мл/20-г миші відносно маси тіла кожної тварини. Дози дають у розрахунку на HCl-сіль сполуки.

Аналіз інгібування росту пухлини (TGI)

- 55 TGI розраховують з різниці між середніми об'ємами пухлини оброблених носієм і оброблених лікарським засобом мишей, вираженої як відсоток від середнього об'єму пухлини обробленої носієм контрольної групи, із застосуванням наступного відношення:

$$\%TGI = \left(\frac{\text{середній об'єм пухлини контроль} - \text{середній об'єм пухлини лікування}}{\text{середній об'єм пухлини контроль}} \right) \times 100,$$

СОП (n) визначають як середній об'єм пухлини (СОП) для кількості тварин, n, що залишаються в аналізі на даний день.

Токсичність

- 5 Тварин зважують щодня протягом перших п'яти днів аналізу і потім двічі на тиждень. Мишей часто досліджують на предмет очевидних ознак будь-яких несприятливих, викликаних лікарським засобом побічних дій, і клінічні ознаки токсичності записують при наявності. Прийнятну токсичність визначають як втрату середньогрупової маси тіла (МТ) менше 20% під час аналізу, і не більше однієї пов'язаної з лікуванням (ПЛ) смерті серед десяти тварин. Смерть
- 10 класифікують як ПЛ, якщо вона є наслідком побічних дій лікування, підтверджених клінічними ознаками і/або некроскопією, або через невідомі причини під час періоду дозування або протягом 10 днів після останнього дозування. Смерть класифікують як не пов'язану з лікуванням (НПЛ), якщо немає доказів того, що смерть пов'язана з побічними діями лікарського засобу. Смерть класифікують як невідому не пов'язану з лікуванням (нНПЛ), якщо причина смерті не ясна.
- 15

Статистичний і графічний аналіз

- Mann-Whitney U-test для аналізу медіан застосовують для визначення статистичної значимості розходження між СОП. Prism 3.03 (GraphPad) for Windows застосовують для статистичного аналізу і графічної презентації. Ріст пухлини наносять на графік як середній об'єм
- 20 пухлини до часу для кожної групи в аналізі. Крім того, кінцевий об'єм пухлини і кінцевий відсоток інгібування росту пухлини (%TGI) також представлені на графіку або на окремій гістограмі. (* - p менше або дорівнює 0,05, ** - p менше або дорівнює 0,01, *** - p менше або дорівнює 0,001). Результати аналізу росту пухлини U87MG показані на фіг. 1, фіг. 2 і фіг. 3.

- Фіг. 1: Сполуку прикладу 1 вводять перорально (п.о.) у дозах 30 і 50 мг/кг двічі на добу (b.i.d) протягом 21 послідовних днів. Обидві дози дають статистично значиме залежне від дози інгібування росту U87MG пухлим, вирощених підшкірно у безтимусних голих мишей. В останній день обробки (день 21), дози 30 і 50 мг/кг знижують середній об'єм пухлини на 66% (p менше 0,001) і 97% (p менше 0,001), відповідно, у порівнянні із середнім об'ємом пухлини у тварин, оброблених носієм. Регресію пухлини спостерігають при дозі 50 мг/кг.
- 25

- Фіг. 2: Сполуку прикладу 61 вводять п.о. у дозах 25, 50 і 75 мг/кг. Усі дози дають статистично значиме інгібування росту U87MG пухлин, вирощених підшкірно у безтимусних голих мишей (p менше 0,01). Регресію пухлини також спостерігають для всіх трьох доз. Дозу 25 мг/кг вводять один раз на добу (q.d.) на день 1 і b.i.d. на день 12. Дозу 50 мг/кг вводять b.i.d. протягом 7 днів з 24-годинною перервою, потім q.d. на день 12. Як і дозу 50 мг/кг, дозу 75 мг/кг вводять b.i.d. протягом 7 днів з 24-годинною перервою, потім q.d. на день 12.
- 30

- Фіг. 3: Сполуку прикладу 61 вводять п.о. у дозах 25, 50 і 75 мг/кг. В останній день лікування (день 12) середній об'єм пухлини знижується на 94% (p менше 0,01), 96% (p менше 0,01) і 97% (p менше 0,01) при дозах 25, 50 і 75 мг/кг, відповідно. Дозу 25 мг/кг вводять один раз на добу (q.d.) на день 1 і b.i.d. на день 12. Дозу 50 мг/кг вводять b.i.d. протягом 7 днів з 24-годинною перервою, потім q.d. на день 12. Як і дозу 50 мг/кг, дозу 75 мг/кг вводять b.i.d. протягом 7 днів з 24-годинною перервою, потім q.d. на день 12.
- 35

Приклад F

Модуль S114 пухлини

Методи

- 45 Миші

- Самок безтимусних голих мишей (CD-1, nu/nu, вік 9-10 тижнів) одержують від Charles River Laboratories (Wilmington, MA) і обробляють за стандартами NIH. Усіх мишей поміщають у групи (5 мишей/клітку) в умовах чистої кімнати і стерильних мікроізоляторних клітин з 12-годинним циклом день-ніч при кімнатній температурі 21-22 °C і вологості 40-50%. Мишей годують
- 50 опроміненим стандартним кормом для гризунів і необмежено дають воду. Усіх тварин поміщають у пристрій Laboratory Animal Medicine, який цілком схвалений American Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Усі процедури, що стосуються тварин, проводять відповідно до NIH Guide for the Care and Use of laboratory Animals, і всі протоколи схвалені Internal Animal Care and Use Committee (IACUC).

- 55 S114 пухлини

Клітинні лінії S114, одержані з мишей NIH 3T3, сконструйовані як надекспресуючі як фактор росту людини (HGF), так і людський c-Met рецептор, розмножують у середовищі DMEM (Life Technologies, Bethesda, MD). Безпосередньо перед ін'єкцією клітини підраховують і повторно суспендують у PBS. Самкам безтимусних голих мишей, що важать не менше 20-21 грама, інокулюють підшкірно в ліву пахову область стегна 5×10^6 клітин в об'ємі подачі 0,1 мл. Пухлини вирощують протягом п'яти днів.

Обробка лікарським засобом

Мишам перорально дозують 100 мг/кг сполуки в 20% ГПБЦД або посій (20% ГПБЦД, контрольна група). Дозування продовжують послідовно протягом 4 днів.

Свіжі дозовані розчини сполуки відповідно до даного винаходу готують щодня у вигляді прозорого розчину в 20% ГПБЦД і вводять як описано вище. Масу тіла вимірюють наприкінці аналізу, і втрату маси тіла більше 10% використовують як показник відсутності переносимості сполуки. Неприйнятну токсичність визначають як втрату маси тіла більше 20% під час аналізу. Мишей ретельно досліджують щодня в кожній дозі для виявлення явних клінічних ознак несприятливих, викликаних лікарським засобом побічних дій. В аналізі не відзначено значної зміни маси тіла або поведінки.

Аналіз

У день закінчення аналізу кінцевий об'єм пухлини і кінцеву масу тіла визначають для кожної тварини. Мишей умертвляють із застосуванням 100% CO₂, і пухлини відразу ж вирізають неушкодженими і зважують, і маса пухлини у вологому стані (грами) служить як первинний показник ефективності. Prism 3.03 (GraphPad) for Windows застосовують для статистичного аналізу і графічної презентації. Результати аналізу S114 пухлини показані на фіг. 4.

Фіг. 4: Сполуку прикладу 61 вводять п.о. у дозі 100 мг/кг q.d. послідовно протягом чотирьох днів. S114 пухлини регресують у всіх п'яти мишей, оброблених сполукою прикладу 61. Більше того, пухлини у трьох з п'яти мишей регресували до непальпованих, невизначуваних пухлин наприкінці аналізу.

БІОЛОГІЧНІ ДАНІ

Активність типових сполук відповідно до даного винаходу представлена нижче. Усі активності виражені в мкМ і дані вважаються достовірними, якщо 95% довірчих інтервалів, розрахованих Graphpad Prism, попадають у межі 2-кратного IC₅₀.

Приклад №	c-Met клітинний ELISA IC ₅₀ (мкМ)	cMet Delfia аутофос. IC ₅₀ (мкМ)
1	0,014	0,003
2	немає даних	немає даних
3	1,03	0,016
4	0,313	0,07
5	1,93	0,015
6	0,112	0,008
7	2,15	0,111
8	немає даних	0,243
9	0,048	0,0016
10	немає даних	0,217
11	0,086	0,006
12	немає даних	0,056
13	0,215	0,015
14	немає даних	більше 10
15	0,088	0,002
16	0,2948	0,009
17	0,01	0,004
18	0,086	0,01
19	немає даних	0,172
20	0,007	0,001
21	немає даних	0,023
22	0,009	0,015
23	0,113	0,041
24	немає даних	1,78
25	0,483	0,041
26	немає даних	0,413
27	немає даних	8,21
28	немає даних	1,9
29	немає даних	0,086
30	немає даних	0,57

Приклад №	c-Met клітинний ELISA IC ₅₀ (мкМ)	cMet Delfia аутофос. IC ₅₀ (мкМ)
31	2,4	0,077
32	немає даних	0,305
33	9,9	0,096
34	немає даних	1,19
35	0,075	0,009
36	немає даних	2,7
37	0,346	0,016
38	0,002	0,00045
39	0,001	0,002
40	немає даних	1,08
41	немає даних	0,056
42	0,406	0,013
43	0,14	0,011
44	0,143	0,002
45	немає даних	0,07
46	немає даних	0,227
47	0,001	0,0004
48	0,014	0,002
49	0,343	0,0021
50	0,012	0,002
51	0,008	0,0002
52	0,04	0,003
53	0,035	0,004
54	0,006	н/д
55	0,001	0,001
56	0,023	0,0009
57	немає даних	0,0003
58	0,314	0,095
59	0,008	0,003
60	0,012	0,001
61	0,002	0,001
62	0,27	0,02
63	немає даних	0,6
64	0,17	0,017
65	0,002	0,0003
66	0,005	0,0009
67	немає даних	0,9
68	0,03	0,002
69	більше 1	0,017
70	0,14	0,025
71	0,099	0,02
72	0,0002	0,0003
73	0,0005	0,0001
74	0,0006	0,0001
75	0,06	0,0008
76	0,18	0,004
77	0,002	0,0015
78	немає даних	0,32
79	3,3	0,03
80	немає даних	немає даних
81	немає даних	немає даних
82	немає даних	0,017
83	немає даних	0,014
84	0,0009	немає даних
85	0,26	0,053
86	0,034	0,0028
87	0,004	0,0006
88	0,05	0,002

Приклад №	c-Met клітинний ELISA IC ₅₀ (мкМ)	cMet Delfia аутофос. IC ₅₀ (мкМ)
89	0,23	0,004
90	0,54	0,003
91	немає даних	1,05
92	0,01	0,004
93	0,13	0,004
94	0,64	0,03
95	0,009	0,001
96	0,16	0,012
97	0,003	0,003
98	0,004	0,002
99	0,034	0,002
100	0,140	0,005
100b	0,034	0,002
101	0,120	0,001
102	0,079	0,003
103	0,210	0,004
104	0,037	0,002

Приклад №	HepG2 IC ₅₀ (мкМ)
60	0,287
61	0,106
86	0,715
99	1,102
97	1,165
98	0,064
104	0,543

СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ/ПРОФІЛАКТИКИ

5 В іншому аспекті даного винаходу сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися для інгібування активності або експресії тирозинкінази, включаючи активність c-Met, зниження активності або експресії кінази, включаючи активність c-Met, і модулювання експресії c-Met у клітині або у пацієнта, або для лікування порушень, пов'язаних з кіназою активністю або експресією c-Met у пацієнта. Вважають, що інгібування активності c-Met побічно модулює експресію c-Met.

10 В одному варіанті зазначеного аспекту, у даному винаході представлений спосіб зниження або інгібування кіназної активності c-Met, і модулювання експресії c-Met у клітині, який включає стадію контактування клітини зі сполукою формули I. У даному винаході також представлений спосіб зниження або інгібування кіназної активності c-Met, і модулювання експресії c-Met у пацієнта, який включає стадію введення сполуки формули I пацієнту. У даному винаході також представлений спосіб інгібування проліферації клітин у клітині, який включає стадію контактування клітини зі сполукою формули I.

Кіназна активність або експресія c-Met у клітині або у пацієнта може бути визначена методиками, добре відомими в даній галузі техніки, такими як метод аналізу c-Met-кіназної активності, описаний у даному описі. Інгібування c-Met-кіназної активності в клітинах також може бути виміряне через визначення рівня c-Met-фосфорилування з застосуванням аналізу ELISA, такого як описаний у даному описі, або вестерн-блотингом.

Термін «пацієнт» у даному описі належить до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людині, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

25 Термін «контактування» у даному описі належить до додавання сполуки до клітин, наприклад, поглинання сполуки клітиною.

В інших варіантах зазначеного аспекту, у даному винаході представлені профілактичний і терапевтичний способи лікування пацієнта, із ризиком (або схильного) розвитку порушення проліферації клітин або порушення, пов'язаного з c-Met. Такі розлади включають доклінічні стани, пов'язані з експресією (або надекспресією) c-Met і/або мутуванням c-Met.

30 В одному прикладі, у даному винаході представлені способи профілактики у пацієнта порушення проліферації клітин або порушення, пов'язаного з c-Met, які включають введення пацієнту профілактично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Введення зазначеного профілактичного агента може здійснюватися до прояву симптомів, характерних для порушення проліферації клітин або

порушення, пов'язаного з c-Met, таким чином, що захворювання або порушення попереджається або, альтернативно, сповільнюється його розвиток.

В іншому прикладі, даний винахід належить до способів лікування у пацієнта порушення проліферації клітин або порушення, пов'язаного з c-Met, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Введення зазначеного терапевтичного агента може проводитися одночасно з проявом симптомів, характерних для порушення, таким чином, що зазначений терапевтичний агент служить як терапія для компенсації порушення проліферації клітин або порушень, пов'язаних з c-Met.

В іншому прикладі, даний винахід належить до способів модулювання у пацієнта порушення проліферації клітин або порушення, пов'язаного з c-Met, таким чином, що модулювання рівня експресії c-Met або активності c-Met може впливати на полегшення порушення проліферації клітин або порушення, пов'язаного з c-Met, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Термін «профілактично ефективна кількість» належить до кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка інгібує або припиняє у пацієнта настання порушення, на думку дослідника, ветеринара, лікаря або іншого клініциста.

Термін «терапевтично ефективна кількість» у даному описі належить до кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну реакцію у пацієнта, на думку дослідника, ветеринара, лікаря або іншого клініциста, де реакція включає полегшення симптомів захворювання або порушення, що піддається лікуванню.

У даній галузі техніки відомі способи визначення терапевтично і профілактично ефективних доз цих фармацевтичних композицій.

У даному описі термін «композиція» охоплює продукт, що містить визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-який продукт, що виникає, прямо або побічно, зі сполучення визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

У даному описі термін «порушення, пов'язані з c-Met» або «порушення, пов'язані з тирозинкіназою c-Met рецептора» включає захворювання, пов'язані з, або в які залучена активність c-Met, наприклад, надактивність c-Met, і етапи, що супроводжують зазначені захворювання. Термін «надактивність c-Met» належить або до 1) експресії c-Met у клітинах, що звичайно не експресують c-Met; або 2) активності c-Met у клітинах, що звичайно не мають активного c-Met; або 3) підвищеної експресії c-Met, що приводить до небажаної проліферації клітин; або 4) мутації, що приводить до конструктивної активації c-Met. Приклади «порушень, пов'язаних з c-Met» включають порушення, які виникають при надстимуляції c-Met внаслідок аномально високої кількості c-Met або мутацій у c-Met, або порушення, що виникають внаслідок аномально високої кількості активності c-Met через аномально високу кількість c-Met або мутації в c-Met.

Відомо, що надактивність c-Met залучена в патогенез множини захворювань, таких як порушення проліферації клітин, неопластичні порушення і рак.

Термін «порушення проліферації клітин» належить до небажаної проліферації клітин або однієї або більше підмножин клітин, у багатоклітинному організмі, яка наносить шкоду (тобто викликає дискомфорт або зниження середньої тривалості життя) багатоклітинним організмам. Порушення проліферації клітин можуть виникати у різних типів тварин і людини. Порушення проліферації клітин включають неопластичні розлади (у даному описі «неопластичний розлад» належить до пухлини, що виникає в результаті аномального або неконтрольованого росту клітин) і інші порушення проліферації клітин.

Приклади порушень проліферації клітин, пов'язаних з c-Met, включають пухлини і рак - наприклад, спадковий і спорадичні папілярні нирковоклітинні карциноми людини, рак молочної залози, рак ободової і прямої кишки, карциному шлунка, гліому, рак яєчників, печінковоклітинну карциному, плоскоклітинні карциноми голови і шиї, карциному яєчок, базаліому, карциному печінки, саркому, злоякісну мезотеліому плеври, меланому, множинну мієлому, остеосаркому, рак підшлункової залози, рак простати, синовіальну саркому, карциному щитовидної залози, дрібноклітинний рак легень (NSCLC) і дрібноклітинний рак легень, перехідноклітинну карциному сечового міхура, карциному яєчників, базаліому, карциному печінки - включаючи лейкомії, лімфоми і мієломи - наприклад, гостру лімфоцитарну лейкомію (ALL), гостру мієлоїдну лейкомію (AML), гостру промієлоцитарну лейкомію (APL), хронічну лімфоцитарну лейкомію (CLL), хронічну мієлоїдну лейкомію (CML), хронічну нейтрофілну лейкомію (CNL), гостру недиференційовану лейкомію (AUL), анапластичну великоклітинну лімфому (ALCL), пролімфоцитарну лейкомію (PML), підліткову мієломоноцитарну лейкомію (JMML), Т-клітинну

ALL у дорослих, AML із трилінійною мієлодисплазією (AML/TMDS), недиференційований лейкоз (MLL), мієлодиспластичні синдроми (MDS), мієлопроліферативні порушення (MPD), множинну мієлому (MM), мієлоїдну саркому, неходжкінську лімфому і хворобу Ходжкіна (також називану лімфомою Ходжкіна) - і захворювання, пов'язані з утворенням нової судинної мережі, такі як ревматоїдний артрит і ретинопатія.

Інші порушення проліферації клітин, у патогенез яких залучена надактивність с-Met, включають рак, у якому активність с-Met робить внесок у інвазивний/метастатичний фенотип, включаючи рак, у якому с-Met не надекспресується або змінений яким-небудь іншим чином.

В іншому варіанті зазначеного аспекту, даний винахід охоплює комбіновану терапію для лікування або інгібування виникнення порушення проліферації клітин або порушення, пов'язаного з с-Met, у пацієнта. Комбінована терапія включає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективною кількості сполуки формули I, і здійснення однієї або більше додаткових терапій проліферації клітин, включаючи хіміотерапію, радіаційну терапію, генну терапію і імунотерапію.

В одному з варіантів даного винаходу, сполука відповідно до даного винаходу може бути введена в сполученні з хіміотерапією. У даному описі хіміотерапія належить до терапії, яка включає хіміотерапевтичний агент. Множина хіміотерапевтичних агентів може застосовуватися в способах комбінованої терапії, описаних у даному описі. Хіміотерапевтичні агенти, зазначені як типові, включають, але не обмежені ними: сполуки платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин); сполуки таксану (наприклад, паклітаксел, доцетаксел); сполуки кампототечину (іринотекан, топотекан); алкалоїди барвінку (наприклад, вінкристин, вінбластин, вінорелбін); протипухлинні нуклеозидні похідні (наприклад, 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабін, капецитабін); алкілюючі агенти (наприклад, циклофосфамід, кармустин, ломустин, тіотепа); епіподофілотоксини/подофілотоксини (наприклад, етопозид, теніпозид); інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, ексеместан); протиестрогенні сполуки (наприклад, тамоксифен, фулвестрант), антифолати (наприклад, преметрексед динатрії); гіпометилуючі агенти (наприклад, азацитидин); біопрепарати (наприклад, гемтузамаб, цетуксимаб, ритуксимаб, пертузумаб, трастузумаб, бевацизумаб, ерлотиніб); антибіотики/антрацикліни (наприклад, ідарубіцин, актиноміцин D, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, мітоміцин C, дактиноміцин, карміноміцин, дауноміцин); антиметаболіти (наприклад, клофарабін, аміноптерин, цитозин арабінозид, метотрексат); тубілінізв'язувальні агенти (наприклад, комбретастатин, колхіцин, нокодазол); інгібітори топоізомерази (наприклад, камптотечин); диференціюючі агенти (наприклад, ретиноїди, вітамін D і ретиноева кислота); агенти, що блокують метаболізм ретиноевої кислоти (АБМРК) (наприклад, акутан); інгібітори кінази (наприклад, флавоперидол, іматиніб мезилат, гефітиніб); інгібітори фарнезилтрансферази (наприклад, типіфарніб); інгібітори гістондеацетилази; інгібітори убіквітин-протеазомного шляху (наприклад, боктезоміб, Yondelis).

Інші корисні агенти включають верапаміл, антагоніст кальцію, який застосовують у сполученні з антинеопластичними агентами для визначення хіміочутливості в пухлинних клітинах, стійких до визнаних хіміотерапевтичних агентів, і для посилення ефективності таких сполук при чутливих до лікарських засобів злоякісних утвореннях. Дивіться Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec; 6(6):449-67. Крім того, розроблювальні хіміотерапевтичні агенти розглядаються як корисні в сполученні зі сполукою відповідно до даного винаходу.

В іншому варіанті даного винаходу, сполука відповідно до даного винаходу може вводитися в сполученні з радіаційною терапією. У даному описі «радіаційна терапія» належить до терапії, яка включає опромінення пацієнта, що потребує цього, радіацією. Така терапія відома фахівцям у даній галузі техніки. Придатна схема радіаційної терапії схожа на ту, котру вже застосовують у клінічних терапіях, де радіаційну терапію застосовують окремо або в сполученні з іншими хіміотерапевтичними засобами.

В іншому варіанті даного винаходу, сполука відповідно до даного винаходу може вводитися в сполученні з генною терапією. У даному описі «генна терапія» належить до терапії, націленої на конкретні гени, залучені в розвиток пухлини. Можливі стратегії генної терапії включають відновлення дефективних генів, що пригнічують рак, трансдукцію клітин або трансфекування антисмисловими ДНК, що відповідають генам, які кодують фактори росту і їхні рецептори, стратегії на основі РНК, такі як рибозими, РНК пастки, РНК антисмислових месенджерів і невеликі інтерферуючі РНК (ніРНК) молекули і так звані «суїцидальні гени».

В інших варіантах даного винаходу, сполука відповідно до даного винаходу може вводитися в сполученні і імунотерапією. У даному описі термін «імунотерапія» належить до терапії, направленої на конкретні білки, залучені в розвиток пухлини, через антитіла, специфічні до

зазначених білків. Наприклад, моноклональні антитіла проти судинного ендотеліального фактора росту застосовують при лікуванні раку.

Якщо другий фармацевтичний агент застосовують на доповнення до сполуки відповідно до даного винаходу, два фармацевтичних агенти можуть вводитися одночасно (наприклад, в окремих або єдиних композиціях), послідовно в будь-якому порядку, приблизно в один і той же час або відповідно до окремих схем дозування. В останньому випадку, дві сполуки вводять протягом часу й у кількості і методом, які є достатніми для забезпечення переважного або синергетичного ефекту. Повинно бути зрозуміло, що переважний спосіб введення і відповідні дози і режими для кожного компонента комбінації залежать від конкретного хіміотерапевтичного агента, що вводиться в сполученні зі сполукою відповідно по даного винаходу, їх способу введення, конкретної пухлині, що піддається лікуванню, і конкретного пацієнта, що піддається лікуванню.

Як зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, придатні дози хіміотерапевтичних агентів звичайно такі ж або менше доз, уже застосовуваних у клінічних терапіях, де хіміотерапевтичні агенти вводять окремо або в сполученні з іншими хіміотерапевтичними агентами.

Оптимальний спосіб і порядок введення і дози і режим дозування можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі техніки з застосуванням звичайних методик і з урахуванням представленої в даному описі інформації.

Тільки як приклад, сполуки платини переважно вводять у дозі від 1 до 500 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 50 до 400 $\text{мг}/\text{м}^2$, конкретно для цисплатину в дозі приблизно 75 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для карбоплатину приблизно 300 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування. Цисплатин не абсорбується перорально і тому повинен доставлятися ін'єкцією внутрішньовенно, підшкірно, усередину пухлини або внутрішньочеревинно.

Тільки як приклад, сполуки таксану переважно вводять у дозі від 50 до 400 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 75 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, конкретно для паклітакселу в дозі від приблизно 175 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для доцетакселу від приблизно 75 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, сполуки камптотецину переважно вводять у дозі від 0,1 до 400 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 1 до 300 $\text{мг}/\text{м}^2$, конкретно для іринотекану в дозі від приблизно 100 до 350 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для топотекану від приблизно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, алкалоїди барвінку можуть переважно вводитися в дозі від 2 до 30 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, конкретно для вінбластину в дозі від приблизно 3 до 12 $\text{мг}/\text{м}^2$, для вінкрестину в дозі від приблизно 1 до 2 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для вінорелбіну в дозі від приблизно 10 до 30 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, протипухлинні нуклеозидні похідні можуть переважно вводитися в дозі від 200 до 2500 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 700 до 1500 $\text{мг}/\text{м}^2$. 5-Фторурацил (5-FU) звичайно застосовують у вигляді внутрішньовенного введення в дозах від 200 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$ (переважно, від 3 до 15 $\text{мг}/\text{кг}/\text{добу}$). Гемцитабін переважно вводять у дозі від приблизно 800 до 1200 $\text{мг}/\text{м}^2$ і капецитабін переважно вводять у дозі від приблизно 1000 до 2500 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, алкілюючі агенти можуть переважно вводитися в дозі від 100 до 500 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 120 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$, конкретно для циклофосфаміду в дозі від приблизно 100 до 500 $\text{мг}/\text{м}^2$, для хлорамбуцилу в дозі від приблизно 0,1 до 0,2 $\text{мг}/\text{кг}$ маси тіла, для кармустину в дозі від приблизно 150 до 200 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для ломустину в дозі від приблизно 100 до 150 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, похідні подофілотоксину можуть переважно вводитися в дозі від 30 до 300 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 50 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$, конкретно для етопозиду в дозі від приблизно 35 до 100 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для теніпозиду від приблизно 50 до 250 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, похідні антрацикліну можуть переважно вводитися в дозі від 10 до 75 мг на квадратний метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) площі поверхні тіла, наприклад, від 15 до 60 $\text{мг}/\text{м}^2$, конкретно для доксорубіцину в дозі від приблизно 40 до 75 $\text{мг}/\text{м}^2$, для даунорубіцину в дозі від приблизно 25 до 45 $\text{мг}/\text{м}^2$ і для ідарубіцину в дозі від приблизно 10 до 15 $\text{мг}/\text{м}^2$ на курс лікування.

Тільки як приклад, антиестрогенні сполуки можуть переважно вводитися в дозі від приблизно 1 до 100 мг на добу залежно від конкретного агента і стану, що піддається лікуванню. Тамоксифен переважно вводять перорально в дозі від 5 до 50 мг, переважно від 10 до 20 мг два рази на добу, продовжуючи терапію протягом часу, достатнього для досягнення і збереження терапевтичного ефекту. Тореміфен переважно вводять перорально в дозі приблизно 60 мг один раз на добу, продовжуючи терапію протягом часу, достатнього для

досягнення і збереження терапевтичного ефекту. Анастрозол переважно вводять перорально в дозі приблизно 1 мг один раз на добу. Дролоксифен переважно вводять перорально в дозі приблизно 20-100 мг один раз на добу. Ралоксифен переважно вводять перорально в дозі приблизно 60 мг один раз на добу. Ексеместан переважно вводять перорально в дозі приблизно 25 мг один раз на добу.

Тільки як приклад, біопрепарати можуть переважно вводитися в дозі від приблизно 1 до 5 мг на квадратний метр (мг/м^2) площі поверхні тіла, або, як прийнято в даній галузі техніки, при відмінності. Наприклад, трастузумаб переважно вводять у дозі від 1 до 5 мг/м^2 , більш переважно від 2 до 4 мг/м^2 на курс лікування.

Дози можуть вводитися, наприклад, один, два або більше разів протягом курсу лікування, який може повторюватися, наприклад, кожні 7, 14, 21 або 28 днів.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися пацієнту системно, наприклад, внутрішньовенно, перорально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно або парентерально. Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися пацієнту місцево. Необмежувальні приклади систем місцевої доставки включають застосування внутрішньопросвітних медичних приладів, які включають внутрішньосудинні катетери для доставки лікарських засобів, провідники, фармакологічні стенти і ендопросвітне покриття.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися пацієнту в сполученні з направляючим агентом для досягнення високої місцевої концентрації сполуки в цільовому місці. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути приготовані для швидкого вивільнення або повільного вивільнення з метою збереження лікарських засобів або агентів у контакті з цільовими тканинами протягом часу від годин до тижнів.

У даному винаході також представлена фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтичні композиції можуть містити від приблизно 0,1 мг до 1000 мг; переважно від приблизно 100 до 500 мг сполуки, і можуть бути в будь-якій формі, придатній для вибраного способу введення.

Фрази «фармацевтично прийнятна» належать до молекулярних сутностей і композицій, які не викликають несприятливої, алергійної або іншої важкої реакції при введенні тварині або людині, по обстановці. Ветеринарне застосування рівноцінно включене в даний винахід, і «фармацевтично прийнятні» композиції включають композиції для клінічного і/або ветеринарного застосування.

«Носії» включають необхідні й інертні фармацевтичні наповнювачі, що включають, але не обмежені ними, зв'язуючі агенти, суспендуючі агенти, мастильні агенти, смакові добавки, підсолоджувачі, консерванти, барвники й оболонки. Композиції, придатні для перорального введення, включають тверді форми, такі як пігулки, таблетки, таблетки у вигляді капсул, капсули (кожна з яких включає композиції для негайного виділення, відкладеного виділення й уповільненого виділення), гранули і порошки, і рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії і суспензії. Форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії і суспензії.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також включають фармацевтичні композиції для уповільненого вивільнення сполуки відповідно до даного винаходу. Композиції включають носій, що забезпечує уповільнене вивільнення (звичайно полімерний носій), і сполуку відповідно до даного винаходу.

Біорозкладані носії, що забезпечують уповільнене вивільнення, добре відомі в даній галузі техніки. Вони являють собою матеріали, що можуть утворювати частинки, які утримують у собі активну сполуку(и) і повільно розкладаються/розчиняються в придатному середовищі (наприклад, водному, кислому, лужному і т. д.) і, отже, розкладаються/розчиняються в рідині тіла і виділяють активну сполуку(и). Частинки переважно є наночастинками (тобто мають діаметр від приблизно 1 до 500 нм, переважно мають діаметр від приблизно 50 до 200 нм і найбільше переважно мають діаметр приблизно 100 нм).

У даному винаході також представлені способи одержання фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу. Сполуку формули I, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтичним носієм згідно зі стандартними методиками одержання фармацевтичних сполук, де носій може мати множину форм залежно від природи композиції, бажану для введення, наприклад, пероральну або парентеральну, таку як внутрішньом'язова. При одержанні композицій у пероральній лікарській формі може застосовуватися будь-яке звичайне фармацевтичне середовище. Таким чином, для рідких пероральних композицій, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини, придатні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, смакові добавки, консерванти, барвники і подібні; для твердих пероральних композицій, таких як, наприклад, порошки, капсули, таблетки у вигляді капсул, гелеві капсули і таблетки,

придатні носії і добавки включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранулюючі агенти, мастильні агенти, зв'язуючі агенти, роз'єднуючі агенти і подібні. Завдяки простоті введення, таблетки і капсули є найбільш переважними стандартними лікарськими формами, в яких застосовують тверді фармацевтичні носії. При бажанні, таблетки можуть мати цукрову оболонку і енттеросолюбільну оболонку, нанесені стандартними методами. Для парентеральних форм, носій звичайно включає стерильну воду, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для таких цілей, як поліпшення солюбільності або для консервації. Також можуть бути одержані суспензії для ін'єкцій, де застосовуються придатні рідкі носії, суспендуючі агенти і подібні. У композиціях з уповільненим вивільненням, сповільнюючий вивільнення носій, звичайно полімерний носій, і сполуку відповідно до даного винаходу спочатку розчиняють або диспергують в органічному розчиннику. Одержаний органічний розчин потім додають у водний розчин з одержанням емульсії типу "масло-у-воді". Переважно, водний розчин включає поверхнево-активний агент(и). Далі, органічний розчин випарюють з емульсії типу "масло-у-воді" з одержанням колоїдної суспензії частинок, що містять носій, який сповільнює вивільнення, і сполуку відповідно до даного винаходу.

Фармацевтичні композиції в даному описі містять, на стандартну лікарську форму, наприклад, таблетку, порошок, ін'єкцію, чайну ложку і подібні, таку кількість активного інгредієнта, яка необхідна для доставки ефективної дози, такої як описана вище. Фармацевтичні композиції в даному описі містять, на стандартну лікарську форму, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку і подібні, від приблизно 0,01 мг до 200 мг/кг маси тіла на добу активного інгредієнта. Переважно, інтервал складає від приблизно 0,03 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу, найбільш переважно від приблизно 0,05 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на добу. Сполуки можуть вводитися за схемою від 1 до 5 разів на добу. Дози, однак, можуть варіюватися залежно від вимог пацієнтів, тяжкості стану, що піддається лікуванню, і застосовуваної сполуки. Може застосовуватися або щоденне дозування, або постперіодичне дозування.

Переважно, такі композиції є стандартними лікарськими формами, такими як таблетки, пігулки, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, аерозольні або рідкі спреї з дозатором, краплі, ампули, пристрої автовпорскування або супозиторії; для перорального, парентерального, інтраназального, під'язичного або ректального введення, або для введення інгаляціями або вдиханням. Альтернативно, композиція може бути представлена у формі, придатній для щотижневого або щомісячного введення; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як деканоат, може бути адаптована для одержання депо-композицій для внутрішньом'язового введення. Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними інгредієнтами для одержання таблеток, таких як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сазароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або смоли, і інші фармацевтичні розріджувачі, наприклад, вода, з одержанням твердої передкомпозиції, що містить гомогенну суміш сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі. При визначенні такої передкомпозиції як гомогенної мають на увазі, що активний інгредієнт рівномірно розподілений у композиції таким чином, що композиція може бути легко розділена на однаково ефективні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Потім такі тверді передкомпозиції розділяють на стандартні лікарські форми описаного вище типу, що містять від 0,1 до приблизно 500 мг активного інгредієнта відповідно до даного винаходу. Таблетки або пігулки нової композиції можуть бути покриті оболонкою або складені іншим чином, щоб забезпечити лікарську форму, яка має переваги пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній дозований і зовнішній дозований компоненти, де останній має форму конверта відносно першого. Два компоненти можуть бути розділені енттеросолюбільним шаром, що служить як перешкода для розкладання в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту проходити незачепленим у дванадцятипалу кишку або уповільнено вивільнятися. Для таких енттеросолюбільних шарів або оболонок може застосовуватися множина матеріалів, де такі матеріали включають множину полімерних кислот з такими матеріалами як шелак, ацетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, у які сполука формули I може бути введена для перорального введення або введення ін'єкцією, включають водні розчини, сиропи з придатними смаковими добавками, водні або масляні суспензії й емульсії зі смаковими добавками з застосуванням їстівних олій, таких як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії. Придатні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні і природні смоли, такі як трагакант, аравійська камедь, альгінат, декстран, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Рідкі форми в суспензуючих або диспергуючих агентах із придатним смаком також можуть включати синтетичні і природні смоли, наприклад, трагакант, аравійську камедь, метилцелюлозу і подібні. Для парентерального введення бажані стерильні суспензії і розчини. Ізотонічні композиції звичайно містять придатні консерванти і застосовуються при необхідності внутрішньовенного введення.

Переважаю, сполуки формули I можуть вводитися в однократній добовій дозі, або загальна добова доза може бути введена декількома дозами два, три або чотири рази на добу. Далі, сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися в інтраназальній формі через місцеве застосування придатної інтраназальної форми, або через черезшкірні пластири, добре відомі фахівцю в даній галузі техніки. Для введення у формі черезшкірної системи доставки, дозоване введення, звичайно, буде безупинним, хоча і періодичним відповідно до режиму дозування.

Наприклад, для перорального введення у вигляді таблетки або капсули, активний лікарський компонент може бути об'єднаний з пероральним нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода і подібні. Більше того, при бажанні або необхідності, придатні зв'язуючі агенти, мастильні агенти, агенти, що розпадаються, і барвники також можуть бути введені в суміш. Придатні зв'язуючі агенти включають, без обмеження, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, цукристі речовини з кукурудзи, природні і синтетичні смоли, такі як аравійська камедь, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і подібні. Агенти, що розпадаються, включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і подібні.

Добова доза продуктів відповідно до даного винаходу може варіюватися в широкому інтервалі від 1 до 5000 мг на дорослу людину на добу. Для перорального введення композиції переважно мають форму таблеток, які містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 і 500 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного уточнення дозування для конкретного пацієнта, що піддається лікуванню. Ефективна кількість лікарського засобу звичайно доставляється в дозуванні від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу. Більш конкретно інтервал складає від приблизно 0,03 до приблизно 15 мг/кг маси тіла на добу і більш конкретно від приблизно 0,05 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на добу. Сполука відповідно до даного винаходу може вводитися в режимі аж до чотирьох разів на добу, переважно від 1 до 2 разів на добу.

Оптимальні дози, що вводяться, можуть бути легко визначені фахівцем у даній галузі техніки, і варіюються залежно від конкретної застосовуваної сполуки, способу введення, ефективності композиції, способу введення і розвитку хворобливого стану. Крім того, дозування необхідно коректувати з урахуванням факторів, пов'язаних з визначеним пацієнтом, що піддається лікуванню, включаючи вік пацієнта, масу тіла, харчування і час введення.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися за допомогою ліпосомальних систем доставки, таких як невеликі одношарові везикули і багатшарові везикули. Ліпосоми можуть бути одержані з множини жирів, включаючи, але не обмежуючись ними, амфіпатичні жири, такі як фосфатидилхоліни, сфінгомієліни, фосфатидилетаноламіни, кардіоліпіни, фосфатидилсерини, фосфатидилгліцерини, фосфатидні кислоти, фосфатидилінозити, діацилтриметиламонійпропани, діацилдиметиламонійпропани і стеариламін, нейтральні жири, такі як тригліцериди, і їх сполучення. Вони можуть містити холестерин або не містити холестерин.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися місцево. Можуть застосовуватися будь-які пристрої доставки, такі як внутрішньосудинні катетери для доставки лікарських засобів, провідники, фармакологічні стенти і ендопросвітне покриття. Системи доставки для таких пристроїв можуть включати катетер для місцевого вливання, який доставляє сполуку з контрольованою швидкістю.

У даному винаході представлений пристрій доставки лікарського засобу, що містить внутрішньопросвітний медичний пристрій, переважно стент, і терапевтичну дозу сполуки відповідно до даного винаходу.

Термін «стент» належить до будь-якого пристрою, який може доставлятися катетером. Стент звичайно застосовують для профілактики закриття судин унаслідок фізичних аномалій, таких як небажаний внутрішній ріст тканини судини внаслідок хірургічної травми. Він часто має трубчасту решічасту структуру, придатну для того, щоб залишатися усередині просвіту протоки для полегшення закупорення. Стент має поверхню, що контактує зі стінкою просвіту, і поверхню, що утворює просвіт. Поверхня, що контактує зі стінкою просвіту, являє собою зовнішню сторону трубки, і поверхня, що утворює просвіт, являє собою внутрішню поверхню

трубки. Стент може бути полімерним, металевим або полімерним і металевим, і необов'язково може бути біорозкладаним.

Загалом, стенти вставляють у просвіт у нерозширеній формі і потім розширюють автономно або з застосуванням другого пристрою *in situ*. Типовий спосіб розширення включає застосування вмонтованого в катетер ангіопластичного балона, який надувають усередині звуженої судини або проходу тіла для зрушування і руйнування закупорки, зв'язаної з компонентами стінки судини, і для одержання збільшеного просвіту. Саморозширювані стенти, описані в патенті США 6776796 (Falotico et al.), також можуть застосовуватися. Сполучення стента з лікарськими засобами, агентами або сполуками, які попереджують запалення і проліферацію, може забезпечити найбільш ефективне лікування постангіопластичного рестенозу.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути введені в/або додані до стента множиною методів і при застосуванні будь-якої множини біосумісних матеріалів. В одному зразковому варіанті, сполуку вводять безпосередньо в полімерну матрицю, таку як полімерний поліпірол, і потім наносять у вигляді покриття на зовнішню поверхню стента. Сполука елює з матриці дифузією через полімер. Стенти і методи нанесення покриття з лікарського засобу докладно описані в даній галузі техніки. В іншому зразковому варіанті, стент спочатку покривають основним шаром, що містить розчин сполуки, етиленспіввінілацетат і полібутилметакрилат. Потім стент покривають зовнішнім шаром, що містить тільки полібутилметакрилат. Зовнішній шар служить бар'єром для профілактики занадто швидкого елювання сполуки і попадання в оточуючі тканини. Товщина зовнішнього шару або верхнього покриття визначає швидкість, з якою сполука елює з матриці. Стенти і методи нанесення покриттів докладно описані в публікації WIPO WO 9632907, публікації США № 2002/0016625 і представлених там посиланнях.

Розчин сполуки відповідно до даного винаходу і біосумісні матеріали/полімери можуть бути введені в або на стент множиною методів. Наприклад, розчин може бути розпилений на стент або стент може бути занурений у розчин. У переважному варіанті, розчин розпилюють на стент і потім сушать. В іншому зразковому варіанті, розчин може бути електрично заряджений з однією полярністю, і стент електрично заряджений із протилежною полярністю. Таким чином, розчин і стент будуть притягуватися один до одного. При застосуванні даного способу розпилення знижена втрата розчину, і може бути досягнутий кращий контроль товщини покриття. Сполука переважно тільки додана на зовнішню поверхню стента, яка контактує з однією тканиною. Однак, для деяких сполук, покриття може бути нанесене на весь стент. Сполучення дози сполуки, що наноситься на стент, і полімерного покриття, що контролює виділення лікарського засобу, є важливим для ефективності лікарського засобу. Сполука переважно залишається на стенті протягом щонайменше від трьох днів до приблизно шести місяців і більш переважно від семи до тридцяти днів.

Будь-яка кількість неерозійних біосумісних полімерів може застосовуватися в сполученні зі сполуками відповідно до даного винаходу. Важливо відзначити, що різні полімери можуть застосовуватися для різних стентів. Наприклад, описані вище етиленспіввінілацетатні і полібутилметакрилатні матриці добре працюють зі стентами з нержавіючої сталі. Інші полімери можуть застосовуватися більш ефективно з іншими стентами з інших матеріалів, включаючи матеріали, що демонструють суперпластичні властивості, такими як сплави нікелю і титану.

Рестеноз є частою причиною захворюваності і смертності після коронарної ангіопластики. Рестеноз виникає внаслідок сполучення чотирьох процесів, включаючи еластичну тягу, утворення тромбів, гіперплазію внутрішньої оболонки і корекцію позаклітинної матриці. Нещодавно було ідентифіковано, що кілька факторів росту відіграють роль у зазначених процесах, які приводять до рестенозу. Дивіться Schiele T. M. et. al., 2004, "Vascular restenosis - striving for therapy." *Expert Opin Pharmacother.* 5(11):2221-32. Клітини гладкого м'яза судин (КГМС) експресують c-Met рецептор. Взаємодія з фактором росту гепатоциту, ліганду c-Met, стимулює зазначені клітини до демонстрації мігруючого фенотипу. Дивіться Taher et. al., Hepatocyte growth factor triggers signaling cascades mediating vascular smooth muscle cell migration. *Biochem Biophys Res Commun.* (2002) 298(1):80-6; Morishita, R., Aoki, M., Yo, Y., Ogihara T. Hepatocyte growth factor as cardiovascular hormone: role of HGF in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Endocr J.* (2002) Jun; 49(3):273-84. Оскільки міграція КГМС із середовища у внутрішню оболонку артерій відіграє роль у розвитку атеросклерозу і рестенозу, вважають, що антагоністи c-Met-кіназної активності є життєздатною терапевтичною стратегією при лікуванні зазначених захворювань.

Отже, у даному винаході представлений спосіб лікування розладів, пов'язаних з c-Met, включаючи рестеноз, гіперплазію або запалення внутрішньої оболонки, у стінках кровоносних

судин, який включає контрольовану доставку шляхом вивільнення з внутрішньопросвітнього медичного пристрою, такого як стент, сполуки відповідно до даного винаходу в терапевтично ефективних кількостях.

5 Способи введення стента в просвіт тіла добре відомі, і покриті сполукою стенти відповідно до даного винаходу переважно вводять із застосуванням катетера.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, методи можуть незначно варіюватися залежно від розташування імплантату стента. Для імплантації коронарного стента, балонний катетер, що несе стент, вставляють у коронарну артерію, і стент розташовують у бажаному місці. Балон надувають, розширюючи стент. При розширенні стента, він контактує зі стінками просвіту. Як тільки стент розташований, балон здувають і видаляють. Стент залишається на 10 місці, і його контактуюча з просвітом поверхня, що містить сполуку, контактує безпосередньо з поверхнею стінки просвіту. Імплантація стента може супроводжуватися антикоагуляційною терапією, за необхідності.

Оптимальні умови доставки сполук для застосування зі стентом відповідно до даного винаходу можуть варіюватися залежно від різних застосовуваних систем місцевої доставки, а 15 також властивостей і концентрації застосовуваної сполуки. Умови, які можуть бути оптимізовані, включають, наприклад, концентрації сполук, об'єм доставки, швидкість доставки, глибину проникнення в стінку судини, проксимальний тиск роздування, кількість і розмір отворів і припасування балонного катетера для доставки лікарського засобу. Умови можуть бути оптимізовані для інгібування проліферації клітин гладкого м'яза в місці ушкодження таким 20 чином, щоб не виникала значна артеріальна блокада внаслідок рестенозу, яка вимірюється, наприклад, проліферативною здатністю клітин гладкого м'яза або змінами судинного опору або діаметра просвіту. Оптимальні умови можуть бути визначені на основі даних аналізу тваринної моделі з застосуванням звичайних обчислювальних методів.

Іншим альтернативним способом введення сполук відповідно до даного винаходу може бути об'єднання сполуки з направляючим (цільовим) агентом, який направляє кон'югат у 25 передбачуване місце дії, тобто в клітини ендотелію судин або в пухлинні клітини. Можуть застосовуватися направляючі агенти на основі антитіл і не на основі антитіл. Через визначену взаємодію між направляючим агентом і його відповідним зв'язуючим партнером, сполука 30 відповідно до даного винаходу може вводиться у високих місцевих концентраціях у або поруч з цільовим місцем, і тим самим лікувати порушення в цільовому місці більш ефективно.

Направляючі агенти на основі антитіл включають антитіла або їх зв'язуючі антиген фрагменти, які зв'язуються з цільовим або доступним компонентом пухлинної клітини, пухлинної судинної мережі або пухлинної строми. «Цільовим або доступним компонентом» пухлинної 35 клітини, пухлинної судинної мережі або пухлинної строми переважно є експресований на поверхні, доступний на поверхні або локалізований на поверхні компонент. Направляючі агенти на основі антитіл також включають антитіла або їх зв'язуючі антиген фрагменти, які зв'язуються з внутрішньоклітинним компонентом, що виділяється з некротичної пухлинної клітини. Переважно, такі антитіла є моноклональними антитілами або їх зв'язуючими антиген 40 фрагментами, які зв'язуються з нерозчинним внутрішньоклітинним антигеном(ами), присутнім у клітинах, які можуть стати проникними, або в «тінях» клітин практично всіх неопластичних і нормальних клітин, але не присутнім або не доступним на зовнішній поверхні нормальних живих клітин ссавців. Відповідно до даного винаходу, цільовим або доступним компонентом може бути c-Met рецептор, оскільки він доступний і експресується в або поруч з цільовими тканинами.

У даному описі термін «антитіло» застосовується в широкому розумінні до будь-якого імунологічного зв'язуючого агента, такого як IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, одновалентного фрагмента, такого як Fab', Fab, Dab, а також до інжинірингових антитіл, таких як рекомбінантні антитіла, олюднені антитіла, біспецифічні антитіла і подібні. Антитіло може бути або поліклональним, або моноклональним, хоча моноклональні є переважними. Існує дуже широкий 45 спектр антитіл, відомих у даній галузі техніки, які мають імунологічну специфічність до поверхні клітини практично будь-якого типу солідної пухлини (дивіться зведену таблицю моноклональних антитіл для солідних пухлин у патенті США № 5855866, Thorpe et al.). Фахівцям у даній галузі техніки відомі методи одержання і виділення антитіл проти пухлини (патент США № 5855866, Thorpe et al. і патент США № 6342219, Thorpe et al.). Методики кон'югування терапевтичної 50 групи з антитілами добре відомі, дивіться, наприклад, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan, R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in 55 Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506

(1985). Подібні методики також можуть застосовуватися для приєднання сполук відповідно до даного винаходу до цільових агентів не на основі антитіл.

Фахівці в даній галузі техніки знають або здатні визначити методи одержання кон'югатів з направляючими агентами на основі антитіл, такими як невеликі молекули, олігопептиди, полісахариди або інші поліаніонні сполуки.

Хоча будь-яка зв'язуюча група, яка прийнятно стабільна в крові, може застосовуватися для зв'язування сполук відповідно до даного винаходу з направляючим агентом, переважними є біологічно виділювані зв'язки і/або селективно розщеплюванні спейсери. «Біологічно виділювані зв'язки» і «селективно розщеплюванні спейсери або лінкери» мають прийнятну стабільність у кровотоці, але виділяються, розщеплюються або гідролізуються тільки, або переважно, у визначених умовах, наприклад, у визначеному середовищі, або в контакт з конкретним агентом. Такі зв'язки включають, наприклад, дисульфідні і трисульфідні зв'язки, як описано в патентах США №№ 5474765 і 5762918, і чутливі до ферментів зв'язки, включаючи пептидні зв'язки, складні ефіри, аміди, складні фосфодієфіри і глікозиди, як описано в патентах США №№ 5474765 і 5762918. Такі характеристики селективного виділення сприяють уповільненню вивільненню сполук з кон'югата в передбачуваному місці впливу.

У даному винаході представлені фармацевтичні композиції, які містять ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу, кон'югованої з направляючим агентом, і фармацевтично прийнятний носій.

У даному винаході також представлений спосіб лікування порушення, пов'язаного з c-Met, зокрема пухлини, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, кон'югованої з направляючим агентом.

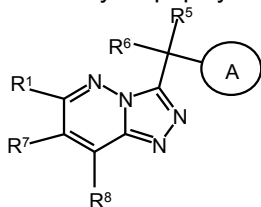
Якщо як направляючі агенти застосовують білки, такі як антитіла або фактори росту, їх переважно вводять у вигляді композицій для ін'єкцій. Розчин антитіл для ін'єкцій вводиться у вену, артерію або в спинномозкову рідину протягом від 2 хвилин до приблизно 45 хвилин, переважно від 10 до 20 хвилин. У визначених випадках, внутрішньошкірне і внутрішньопорожнинне введення є переважними для пухлин, обмежених областями, близькими до визначених областей шкіри і/або до визначених порожнин тіла. Крім того, інтратекальне введення може застосовуватися для пухлин, розташованих у мозку.

Терапевтично ефективна доза сполуки відповідно до даного винаходу, кон'югованої з направляючим агентом, залежить від пацієнта, типу захворювання, стану захворювання, способу введення й інших клінічних факторів. Ефективні дози легко визначаються фахівцем у даній галузі техніки на основі даних, одержаних на тваринній моделі. Експериментальних тварин, які мають солідні пухлини, часто використовують для оптимізації придатних терапевтичних доз до трансплантації в клінічне середовище. Такі моделі відомі як дуже надійні для прогнозування ефективних протиракових стратегій. Наприклад, мишей, які мають тверді пухлини, широко використовують у доклінічному тестуванні для визначення робочих інтервалів терапевтичних агентів, які здійснюють сприятливу протипухлинну дію при мінімальній токсичності.

Хоча в представленому вище описі зазначені принципи даного винаходу і дані приклади з метою ілюстрації, повинно бути зрозуміло, що практика даного винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації і/або модифікації, які входять в об'єм представленої формули винаходу, і їхні еквіваленти.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I:



, Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереохімічний ізомер, де:
 R^1 є піридинілом, необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками R_a , або бензопіридинілом,
 де R_a є галогеном, алкілом, ціано, алкінілом;

A є біциклічним гетероарилом, де вказаний гетероарил необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає: -OH, алкіл, -NH₂;

R⁵ і R⁶ незалежно вибирають з F;

R⁷ і R⁸ є H.

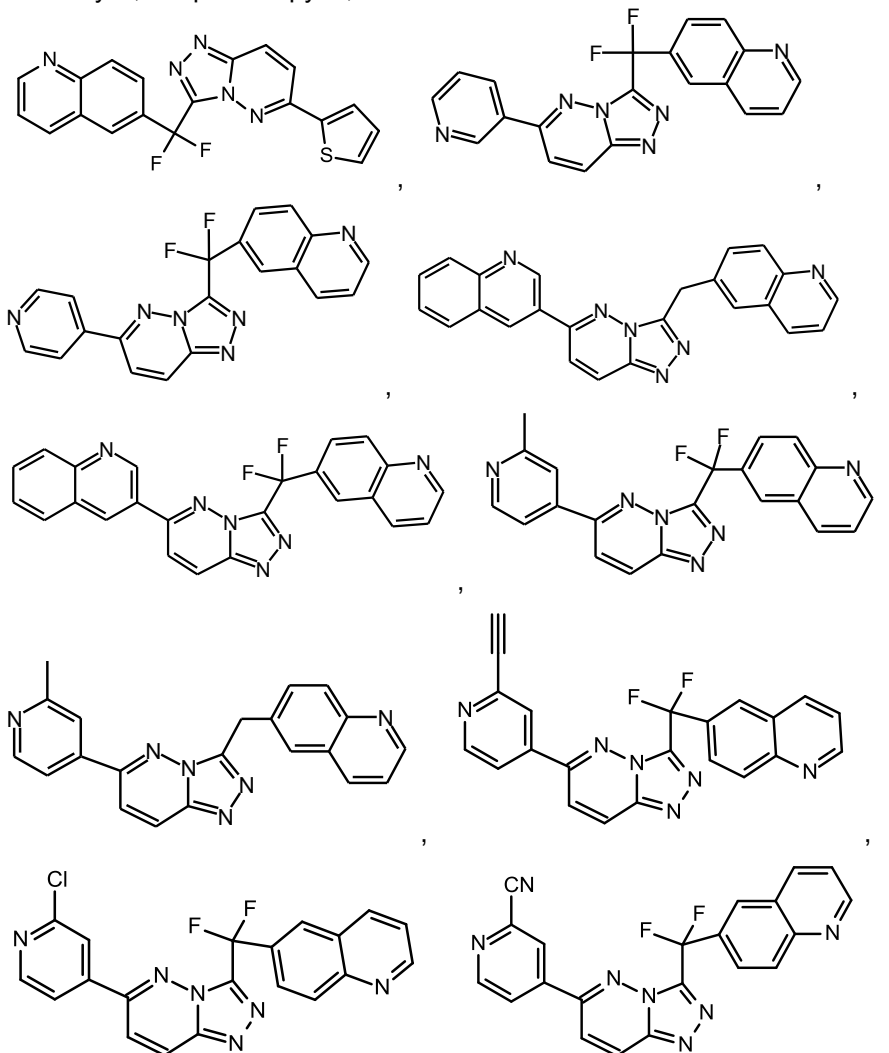
5 2. Сполука за п. 1, де

A є кільцем, вибраним з групи, яка включає: 2,3-дигідробензофуран-5-іл, хінолін-6-іл, хінолін-6-іл-N-оксид, 2-амінобензотіазол-6-іл.

3. Сполука за п. 2, де

R¹ є піридинілом або бензопіридинілом, необов'язково заміщеним одним замісником R_a.

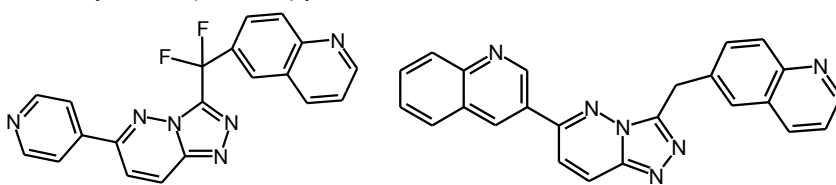
10 4. Сполука, вибрана з групи, яка включає:



15

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереохімічний ізомер.

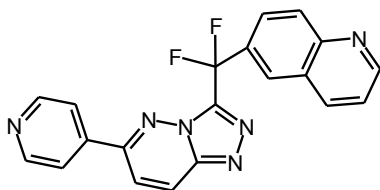
5. Сполука, вибрана з групи, яка включає:



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереохімічний ізомер.

20

6. Сполука, яка являє собою

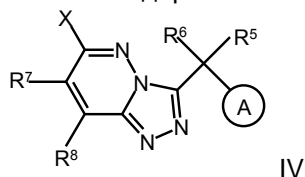


або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереохімічний ізомер.

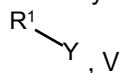
7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-6 і фармацевтично прийнятний носій.

5 8. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-6, кон'югованої з направляючим агентом, і фармацевтично прийнятний носій.

9. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким проводять взаємодію сполуки формули IV

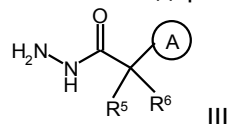


зі сполукою формули V

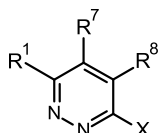


де X є Cl або I, або Br, і Y є цинкатом, бороною кислотою, складним ефіром боронату і стананом.

10. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким проводять взаємодію сполуки формули III



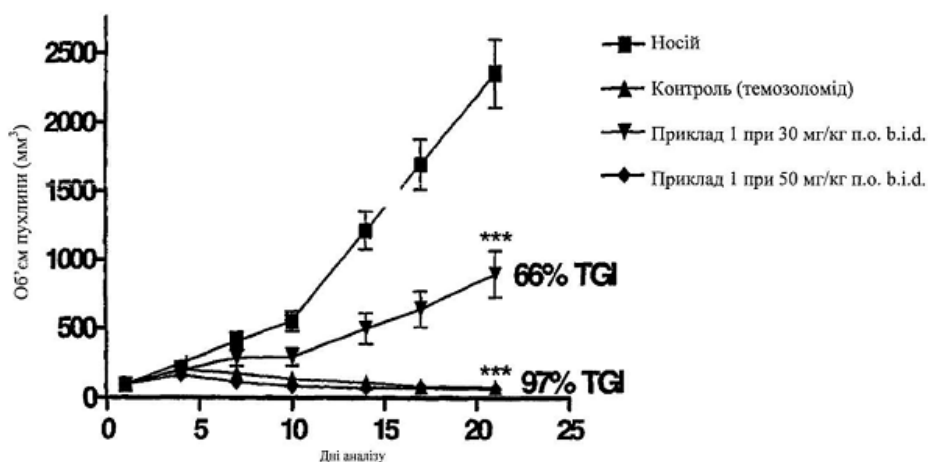
зі сполукою формули VI



11. Фармацевтична композиція, яка містить продукт, одержаний способом за п. 9.

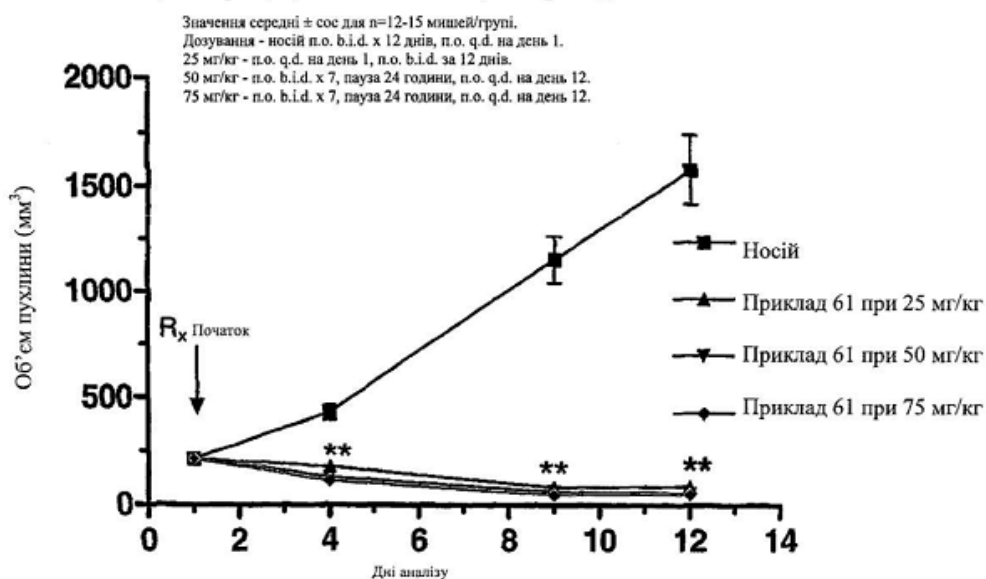
12. Фармацевтична композиція, яка містить продукт, одержаний способом за п. 10.

Інгібування росту пухлини U87MG сполукою прикладу 1
Значення середні ± сес для n=12-15 мишей/групи.



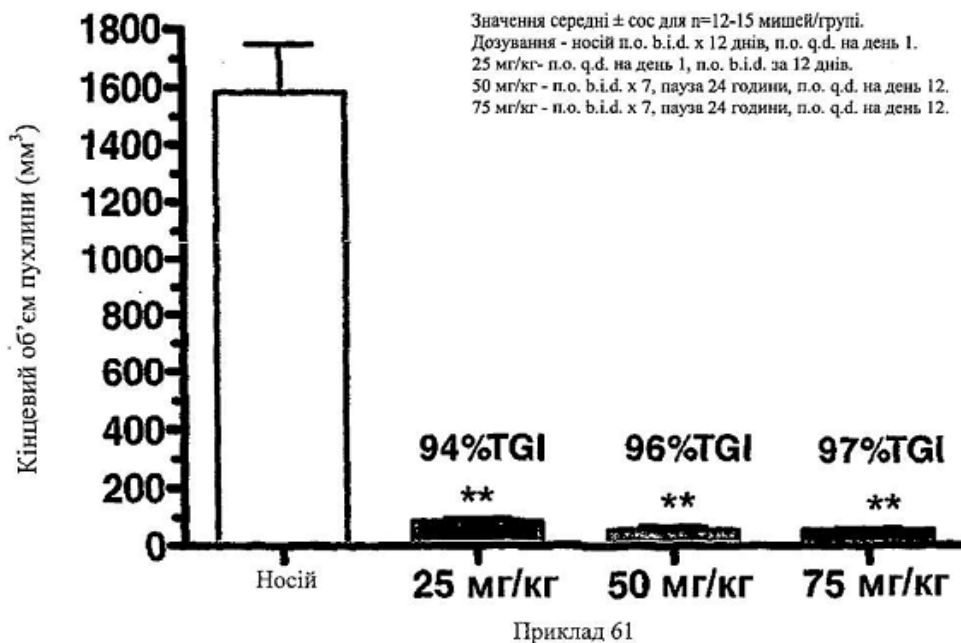
Фіг. 1

Інгібування росту пухлини U87MG сполукою прикладу 61



Фіг. 2

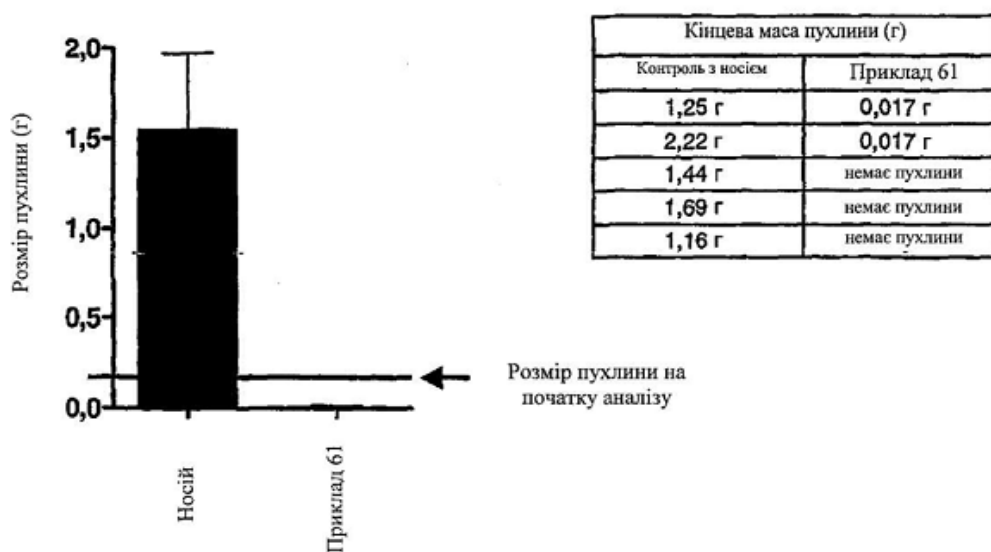
Інгібування росту пухлини U87MG сполукою прикладу 61



Фіг. 3

Середня маса пухлини S114 із застосуванням сполуки прикладу 61 4 дні дозування вводять п.о. у дозі 100 мг/кг q.d.

Значення середні \pm сос для n=5 мишей/групі.



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Н. Лисенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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