



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87851 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00
A61K 31/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

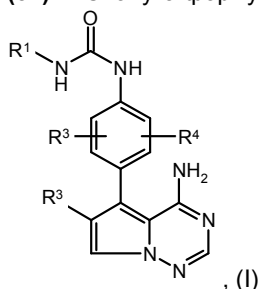
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛОТРИАЗИНУ, ЗАСТОСОВНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ І ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З АНГІОГЕНЕЗОМ

1

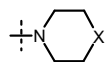
(21) а200614053
(22) 03.06.2005
(24) 25.08.2009
(86) PCT/US2005/019472, 03.06.2005
(31) 60/576,652
(32) 03.06.2004
(33) US
(31) 60/626,531
(32) 09.11.2004
(33) US
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) ДІКСОН ДЖУЛІЕ А., US/US, БРЕННАН КАТЕРІНЕ, US/US, МІРАНДА КАРЛ, IN/US, ЧАНДЛЕР БРЕНТ, US/US, ФІЛЛІПС БАРТОН, US/US, ФАН ДЖІАНМЕІ, CN/US, БРАНДС МІКХАЕЛЬ, DE/US, МАККЛУРЕ АНДРЕА, CA/US, ДЖОНЕС БЕНЖАМІН, US/US, ФУ ВЕНЛАНГ, CN/US, БІЕРЕР ДОНАЛД, US/US, МАГНУСОН СТІВЕН, CA/US, КЛУЕНДЕР ГАРОЛД С.Е., US/US
(73) БАЙЕР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КОРПОРЕЙШН, US
(56) WO 0071129 A1, 30.11.2000
UA 74024 C2, 17.10.2005
(57) 1. Сполука формули (I)



де
R¹ вибраний із групи, що складається з арилу, бензила та гетероарила, де арил і гетероарил у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з
- (C₁-C₄)алкілу, де (C₁-C₄)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 гетероциклілом, або 0 або 1 (C₁-C₃)алкоксигрупою,

2

де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,
- (C₁-C₃)алкоксигрупи, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,
- галогену,
- трифторметилу,
- трифторметоксигрупи,
- (C₃-C₆)циклоалкілу,
- фенілу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами,



- , де X означає CH₂, O, S або NR¹⁻¹, і де R¹⁻¹ означає водень або (C₁-C₆)алкіл,
- нітрогрупи,
- ціаногрупи,
- (C₁-C₃)алкілтіогрупи,
- трифторметилтіогрупи,
- (C₁-C₃)алкілкарбонілу,
- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, і
- феноксигрупи, де феноксигрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи, трифторметоксигрупи та галогену, де бензил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає галоген, (C₁-C₃)алкіл і (C₁-C₃)алкоксигрупу;
R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)алкоксигрупи;
R³ вибраний із групи, що складається з
- карбоксилу,
- формілу,
- (C₁-C₆)алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C₁-C₆)алкоксигрупу та гетероцикліл,
- (C₃-C₆)циклоалкілкарбонілу,
- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає аміногрупу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,
- амінокарбонілу,

(13) C2

(11) 87851

(19) UA

- (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₃-C₆)циклоалкілу, галогену, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, гідроксигрупи, (C₁-C₆)алкоксигрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбоніламіногрупи та метилсульфонілу, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений або 0 або 1 гетероциклілом, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 фенілом, де феніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном, (C₁-C₆)алкілом або (C₁-C₆)алкоксигрупою,
 - гетероциклілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0 або 1 аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, циклоалкілом або (C₁-C₆)алкілом, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C₁-C₆)алкіламіногрупою,
 - (C₁-C₆)алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з
 а) гідроксилу,
 б) аміногрупи,
 в) (C₁-C₆)алкіламіногрупи, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу,
 д) ариламіногрупи, де ариламіногрупа може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи та трифторметилу,
 е) гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами, метоксигрупами або піридилами,
 ф) імідазолілу,
 г) піридиламіногрупи,
 h) (C₁-C₃)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або гетероциклілом, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом,
 і) (C₁-C₃)алкоксі(C₂-C₃)алкоксигрупи, і
 j) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,
 к) (C₃-C₆)циклоалкілу,
 л) ціаногрупи,
 - (C₁-C₆)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи та гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 (C₁-C₆)алкілами,
 - (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,
 - ціаногрупи,

- гетероарилу, де гетероарил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з
 q) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 гетероциклілом, 0 або 1 алкіламіногрупою, або 0 або 1 гідроксигрупою або метоксигрупою,
 r) галогену,
 s) аміногрупи,
 t) алкіламіногрупи,
 u) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу та
 v) (C₃-C₆)циклоалкілу,
 - гетероарилкарбонілу, що може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу та галогену,
 - гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу; і
 R⁴ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи та галогену;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 2. Сполука за п. 1, в якій
 R¹ вибраний із групи, що складається з фенілу та моноциклічного гетероарилу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де феніл і гетероарил у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з
 - (C₁-C₄)алкілу, де (C₁-C₄)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 піролідінілом, 0 або 1 морфолініном або 0 або 1 (C₁-C₃)алкоксигрупою, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,
 - (C₁-C₃)алкоксигрупи, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,
 - галогену,
 - трифторметилу,
 - трифторметоксигрупи,
 - (C₃-C₆)циклоалкілу,
 - фенілу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами,
 - трифторметилтіогрупи;
 R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)алкоксигрупи;
 R³ вибраний із групи, що складається з
 - карбоксилу,
 - формілу,
 - (C₁-C₆)алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C₁-C₆)алкоксигрупу та моноциклічний гетероцикліл, що містить 5 або 6 кільцевих атомів,
 -(C₃-C₆)циклоалкілкарбонілу,
 -(C₁-C₆)алкоксикарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає аміногрупу та (C₁-C₆)алкоксикарбоніл,
 - амінокарбонілу,
 - (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками,

незалежно вибраними із групи, що складається з (C₃-C₆)циклоалкілу, галогену, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, гідроксигрупи, (C₁-C₆)алкоксигрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбоніламіногрупи та метилсульфонілу, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 гідроксилом або 0 або 1 моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероциклілі у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 фенілом, де феніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном або (C₁-C₆)алкілом,

- моноциклічного гетероциклілкарбонілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, у разі необхідності заміщеного 0 або 1 аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, (C₃-C₆)циклоалкілом або (C₁-C₆)алкілом, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C₁-C₆)алкіламіногрупою,
- (C₁-C₆)алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з
 - а) гідроксилу,
 - б) аміногрупи,
 - в) (C₁-C₆)алкіламіногрупи, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу,
 - г) моноциклічного гетероциклілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероциклілі може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами, метоксигрупами або піриділами,
 - д) імідазолілу,
 - е) (C₁-C_n)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероциклілі у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом,
 - ж) (C₁-C₃)алкоксі(C₂-C₃)алкоксигрупи, і
 - з) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,
 - и) (C₃-C₆)циклоалкілу,
 - і) ціаногрупи,
 - (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,
 - ціаногрупи,
 - гетероарилу, де гетероарил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з
 - а) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, 0 або 1 алкіламіногрупою або 0 або 1 гідроксигрупою або метоксигрупою,
 - б) галогену,
 - в) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу та
 - г) (C₃-C₆)циклоалкілу,

- моноциклічного гетероарилкарбонілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів,
- моноциклічного гетероциклілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероциклілі може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу; і
- R⁴ вибраний із групи, що складається з водню та галогену;
- або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п.1, в якій

R¹ вибраний із групи, що складається з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, піридинілу та піримідинілу, де феніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, піридиніл і піримідиніл у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C₁-C₄)алкілу, де (C₁-C₄)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами,
- (C₁-C₃)алкоксигрупи, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,
- галогену,
- трифторметилу,
- трифторметоксигрупи,
- циклопропілу,
- фенілу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами;

R² вибраний із групи, що складається з водню, фтору та хлору;

R³ вибраний із групи, що складається з

- (C₁-C₆)алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C₁-C₆)алкоксигрупу, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл і піперидиніл,
- циклопропілкарбонілу,
- амінокарбонілу,
- (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₃-C₆)циклоалкілу, галогену, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, гідроксигрупи, (C₁-C₆)алкоксигрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбоніламіногрупи та метилсульфонілу, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 гідроксилом, піперазинілом, морфолінілом, піролідинілом або піперидинілом, де піперазиніл, морфолініл, піролідиніл або піперидиніл у разі необхідності можуть бути заміщені 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 фенілом, де феніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном або (C₁-C₆)алкілом,
- гетероциклілкарбонілу, вибраного із групи, що включає піперазинілкарбоніл, морфолінілкарбоніл, піролідинілкарбоніл і піперидинілкарбоніл, у разі необхідності заміщений 0 або 1 аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, (C₃-C₆)циклоалкілом або (C₁-C₆)алкілом, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності

може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C₁-C₆)алкіламіногрупою,

- (C₁-C₆)алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

а) гідроксилу,

с) (C₁-C₆)алкіламіногрупи, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, алкіламіногрупи та метоксигрупи,

е) піперазинілу, морфолінілу, піролідінілу або піперидинілу, де піперазиніл, морфолініл, піролідініл і піперидиніл можуть бути заміщені 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами або метоксигрупами,

ф) імідазолілу,

h) (C₁-C₃)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом,

i) (C₁-C₃)алкоксі(C₂-C₃)алкоксигрупи, і

j) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

к) (C₃-C₆)циклоалкілу,

l) ціаногрупи,

- (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,

- ціаногрупи,

- піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, імідазолілу та піримідинілу, де піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, імідазоліл або піримідиніл можуть бути заміщені 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з

а) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 алкіламіногрупою або 0 або 1 метоксигрупою,

b) галогену та

f) (C₃-C₆)циклоалкілу,

- піразолілкарбонілу, оксазолілкарбонілу, ізоксазолілкарбонілу, тіазолілкарбонілу, піридинілкарбонілу або піримідинілкарбонілу; і R⁴ вибраний із групи, що складається з водню та фтору;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п.1 для лікування або запобігання порушенням.

5. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п.1.

6. Фармацевтична композиція за п.5 у комбінації принаймні з одним фармацевтично прийнятним, фармацевтично безпечним носієм або наповнювачем.

7. Спосіб приготування фармацевтичної композиції за п.6, при якому здійснюють об'єднання принаймні однієї сполуки за п.1 принаймні з одним фармацевтично прийнятним, фармацевтично безпечним носієм або наповнювачем, перемішування комбінації та надання їй підходящої форми введення.

8. Застосування сполуки за п.1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування проліферативних порушень.

9. Фармацевтична композиція за п.5 або 6, призначена для лікування або запобігання проліферативним порушенням.

10. Спосіб лікування захворювання або патологічного стану у ссавця, при якому здійснюють введення ссавцю, який потребує цього, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I).

11. Спосіб за п.10, у якому захворюванням або патологічним станом є рак.

12. Спосіб за п.10, у якому зазначеною терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) впливають на ангіогенез.

Цей винахід стосується нових піролотриазинів, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та застосування цих сполук і композицій для запобігання та/або лікування гіперпроліферативних порушень і захворювань, пов'язаних з ангіогенезом.

Установлено, що для підтримки прогресуючого росту пухлини до розміру, що перевищує 1-2мм³, пухлинним клітинам потрібна функціональна строма, несуча структура, що складається з фібробластів, гладком'язових клітин, ендотеліальних клітин, білків позаклітинного матриксу та розчинних факторів (Folkman, J., Semin Oncol, 2002. 29(6 Suppl 16), 15-8). Пухлини індують утворення стромальних тканин шляхом секреції розчинних факторів росту, таких як PDGF (тромбоцитарний фактор росту) і трансформуючий фактор росту бета (TGF-beta), які, у свою чергу, стимулюють секрецію клітинами хазяїна комплементарних факторів, таких як фібробластний фактор росту (FGF),

епідермальний фактор росту (EGF) і судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Ці стимулюючі фактори індують утворення нових кровоносних судин, або ангіогенез, які постачають у пухлину кисень і живильні речовини та дозволяють їй рости та створюють шляхи для метастазування. Передбачається, що деякі лікарські засоби, призначені для придушення утворення строми, пригнічують зростання епітеліальних пухлин різних гістологічних типів. (George, D. Semin Oncol, 2001. 28(5 Suppl 17), 27-33; Shaheen, R.M., et al., Cancer Res, 2001. 61(4), 1464-8; Shaheen, R.M., et al. Cancer Res, 1999. 59(21), 5412-6). Однак, внаслідок складної природи та численних факторів, що беруть участь в ангіогенезі та прогресуванні пухлин, засіб, що впливає на один шлях, може мати обмежену ефективність.

Потрібен лікарський засіб, що впливає на цілу низку основних сигнальних шляхів, що використовуються пухлинами для індукування

ангіогенезу в стромі хазяїна. До них належать PDGF, активний стимулятор утворення стромы (Ostman, A. and C.H. Heldin, *Adv Cancer Res*, 2001, 80,1-38), FGF, хемоатрактант і мітоген для фібробластів і ендотеліальних клітин, і VEGF, активний регулятор васкуляризації.

Основним регулятором ангіогенезу та васкулогенезу при ембріональному розвитку та деяких залежних від ангіогенезу захворюваннях є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF; який також називається фактором судинної проникності, VPF). VEGF являє собою групу ізоформ мітогенів, що існують у гомодимерних формах внаслідок альтернативного сплайсингу РНК. Повідомляють, що ізоформи VEGF є високоспецифічними відносно ендотеліальних клітин судин (огляд див. у публікації: Ferrara et al. *Endocr. Rev.* 1992, 13,18; Neufeld et al. *FASEB J.* 1999, 13, 9).

Повідомляють, що експресія VEGF індукується гіпоксією (Shweiki et al. *Nature* 1992, 359, 843), а також різними цитокінами та факторами росту, такими як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, епідермальний фактор росту та трансформуючий фактор росту. Зараз повідомляють, що VEGF і представники групи VEGF зв'язують одну або більшу кількість із трьох тирозинкіназ трансмембранного рецептора (Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), VEGF рецептора-1 (також відомого, як flt-1 (fms-подібна тирозинкіназа-1)), VEGFR-2 (також відомого, як рецептор, що містить домен вставки кінази (KDR); мишачий аналог KDR відомий, як фетальна кіназа-1 печінки (flk-1)) і VEGFR-3 (також відомого, як flt-4). Показано, що KDR і flt-1 по-різному впливають на трансдукцію сигналів (Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park et al. *Oncogene* 1995, 10, 135). Таким чином, в інтактних клітинах відбувається сильно залежне від лігандів фосфорилування тирозинових залишків KDR, а для flt-1 виявляється слабка реакція. Таким чином, передбачається, що зв'язування з KDR є критично важливою умовою індукування повного спектра опосередкованих VEGF біологічних відповідей.

In vivo фактор VEGF відіграє головну роль у васкулогенезі та індукує ангіогенез та порушення проникності кровоносних судин. Порушена регуляція експресування VEGF сприяє розвитку ряду захворювань, які характеризуються аномальними процесами ангіогенезу та/або гіперпроникності. Передбачається, що регуляція, яка здійснюється деякими препаратами, опосередкованого VEGF каскаду трансдукції сигналів може бути корисним способом регулювання аномальних процесів ангіогенезу та/або гіперпроникності.

Судинні ендотеліальні фактори росту (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) і їх рецептори (VEGFR2, VEGFR3) є основними регуляторами не тільки ангіогенезу пухлини, але й лімфангіогенезу. VEGF, VEGF-C і VEGF-D експресуються в більшості пухлин, в основному в період росту пухлини, і часто в значно збільшених кількостях. Експресування VEGF стимулюється гіпоксією, цитокінами, онкогенами, такими як *ras*, або

інактивацією супресорних генів пухлин (McMahon, G. *Oncologist* 2000, 5(Suppl. 1), 3-10; McDonald, N.Q.; Hendrickson, W.A. *Cell* 1993, 73, 421-424).

Біологічна активність факторів VEGF опосередковується шляхом зв'язування з їх рецепторами. VEGFR3 (що також називається Flt-4) у нормальних тканинах дорослих експресується в основному в лімфатичному ендотелії. Вплив VEGFR3 необхідний для утворення нових лімфатичних судин, але не для підтримки існуючих лімфатичних судин. VEGFR3 також піддається підвищувальній регуляції в ендотелії кровоносних судин пухлини. Недавно встановлено, що VEGF-C і VEGF-D, ліганди для VEGFR3, є регуляторами лімфангіогенезу у ссавців. Лімфангіогенез, індукований пов'язаними з пухлинами лімфангіогенними факторами, міг стимулювати ріст нових судин у пухлині, забезпечуючи пухлинним клітинам доступ до великого кола кровообігу. Клітини, які проникають у лімфатичні судини, можуть потрапити в кровотік через грудну лімфатичну протоку. Дослідження експресування пухлин дозволили провести пряме зіставлення експресування VEGF-C, VEGF-D і VEGFR3 із клінікопатологічними факторами, які безпосередньо пов'язані з можливістю поширення первинних пухлин (наприклад, за участю лімфатичних вузлів, інвазії лімфатичних судин, при вторинних метастазах і на стадії ремісії). У багатьох випадках ці дослідження показали наявність статистично значимої кореляції між експресуванням лімфангіогенних факторів і здатністю первинної солідної пухлини до метастазування (Skobe, M. et al. *Nature Med.* 2001, 7(2), 192-198; Stacker, S.A. et al. *Nature Med.* 2001, 7(2), 186-191; Makinen, T. et al. *Nature Med.* 2001, 7(2), 199-205; Mandriota, S.J. et al. *EMBO J.* 2001, 20(4), 672-82; Karpanen, T. et al. *Cancer Res.* 2001, 61(5), 1786-90; Kubo, H. et al. *Blood* 2000, 96(2), 546-53).

Гіпоксія, можливо, є важливим стимулом продукування VEGF у злоскісних клітинах. Для індукування VEGF пухлинними клітинами у відповідь на гіпоксію необхідна активація кінази p38 MAP (Blaschke, F. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, 296, 890-896; Shemirani, B. et al. *Oral Oncology* 2002, 38, 251-257). Крім участі в ангіогенезі шляхом регуляції секреції VEGF кіназа p38 MAP стимулює інвазію злоскісних клітин і міграцію різних типів пухлин шляхом регуляції активності колагенази та експресування активатора плазміногену урокінази (Laferrriere, J. et al. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 33762-33772; Westermarck, J. et al. *Cancer Res.* 2000, 60, 7156-7162; Huang, S. et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 12266-12272; Simon, C et al. *Exp. Cell Res.* 2001, 271, 344-355). Крім того, VEGF активує позаклітинну регульовану сигналом протеїнкіназу (ERK) в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини (HUVEC) (Yu, Y.; Sato, D. *J. Cell Physiol* 1999, 178, 235-246).

PDGF є іншим основним регулятором утворення стромы, що секретується багатьма пухлинами паракринним чином і, як вважають, стимулює ріст фібробластів, гладком'язових і

ендотеліальних клітин, стимулюючи утворення стромы та ангиогенез. Уперше PDGF був ідентифікований, як *v-sis* онкогенний продукт вірусу саркоми мавп (Heldin, C.H., et al., *J Cell Sci Suppl*, 1985, 3, 65-76). Цей фактор росту складається з двох пептидних ланцюгів, що називаються ланцюгами А і В, які на 60% гомологічні у своїх первинних амінокислотних послідовностях. Ці ланцюги зшиті дисульфідними містками та утворюють зрілий білок з молекулярною масою, що дорівнює 30 кДа, утворений гомо- і гетеродимерами AA, BB або AB. Установлено, що PDGF виявляється у високих концентраціях у тромбоцитах і експресується ендотеліальними клітинами та гладком'язовими клітинами судин. Крім того, продукування PDGF позитивно регулюється в умовах низького вмісту кисню, таких як наявні у поганно васкуляризованій пухлинній тканині (Kourembanas, S., et al., *Kidney Int*, 1997, 51(2), 438-43). PDGF з високою спорідненістю зв'язується з рецептором PDGF, рецептором трансмембранної тирозинкінази, що містить 1106 амінокислот і має молекулярну масу, що дорівнює 124 кДа (Heldin, C.H., A. Ostman, and L. Ronnstrand, *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1378(1), 79-113). PDGFR виявляється у вигляді гомо- або гетеродимерних ланцюгів, гомологічних сумарно на 30% за своїми амінокислотними послідовностями і гомологічних на 64% за своїми кіназними доменами (Heldin, C.H., et al. *Embo J*, 1988, 7(5), 1387-93). PDGFR є представником групи рецепторів тирозинкіназ із розщепленими кіназними доменами, що включає VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit, і FLT3. Рецептор PDGF експресується переважно на фібробластах, гладком'язових клітинах і перичитах і меншою мірою на нейронах, мезангіальних клітинах нирок, клітинах Лейдига та швановських клітинах центральної нервової системи. Після зв'язування з рецептором PDGF індукує димеризацію рецептора, і відбувається ауто- і транс-фосфорилювання його тирозинових залишків, що підсилює активність рецептора відносно кінази та стимулює рекрутинг розташованих у прямому напрямку ефекторів шляхом активації доменів, що зв'язують білок SH2. З активованим PDGFR утворює комплекси ціла низка сигнальних молекул, включаючи PI-3-кіназу, фосфоліпазу C-гама, src і GAP (активуючий гуанозинтрифосфатазу білок для p21-ras) (Soskic, V., et al. *Biochemistry*, 1999, 38(6), 1757-64). За допомогою активації PI-3-кінази фактор PDGF активує сигнальний шлях Rho, індукуючи рухливість і міграцію клітин, і за допомогою активації GAP індукує мітогенез шляхом активації p21-ras і сигнального шляху MAPK.

Передбачається, що у дорослих основною функцією PDGF є полегшення та підвищення швидкості загоєння ран і підтримка гомеостазу кровоносних судин (Baker, E.A. and D.J. Leaper, *Wound Repair Regen*, 2000, 8(5), 392-8; Yu, J., A. Moon, and H.R. Kim, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282(3), 697-700). PDGF у високих концентраціях виявляється в тромбоцитах і є активним хемоатрактантом для фібробластів,

гладком'язових клітин, нейтрофілів і макрофагів. На додаток до ролі PDGF при загоєнні ран відомо, що він сприяє підтримці гомеостазу судин. При розвитку нових кровоносних судин PDGF здійснює рекрутинг перичитів і гладком'язових клітин, які необхідні для забезпечення структурної цілісності судин. Передбачається, що аналогічну функцію PDGF виконує при неоваскуляризації пухлин. Як частина своєї функції при ангиогенезі PDGF управляє тиском інтерстиціальної рідини, регулюючи проникність судин за допомогою регулювання взаємодії між клітинами сполучної тканини та позаклітинного матриксу. Інгибування активності PDGFR може знизити інтерстиціальний тиск і полегшити надходження цитотоксичних речовин у пухлини, поліпшуючи протипухлинну ефективність цих засобів (Pietras, K., et al. *Cancer Res*, 2002, 62(19), 5476-84; Pietras, K., et al. *Cancer Res*, 2001, 61(7), 2929-34).

PDGF може стимулювати ріст пухлини шляхом паракринного або аутокринного стимулювання рецепторів PDGFR на стромальних клітинах або безпосередньо на пухлинних клітинах, або через ампліфікацію рецептора або активацію рецептора рекомбінацією. Надекспресований PDGF може трансформувати клітини меланоми людини та кератиноцити (Forsberg, K., et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(2), 393-7; Skobe, M. and N.E. Fusenig, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(3), 1050-5), тобто два типи клітин, які не експресують рецептори PDGF, можливо, шляхом прямого впливу PDGF на утворення стромы та індукування ангиогенезу. Це паракринне стимулювання стромы пухлини також спостерігалось при карциномах ободової кишки, легень, молочної та передміхурової залози (Bhardwaj, B., et al. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(4), 773-82; Nakanishi, K., et al. *Mod Pathol*, 1997, 10(4), 341-7; Sundberg, C, et al. *Am J Pathol*, 1997, 151(2), 479-92; Lindmark, G., et al. *Lab Invest*, 1993, 69(6), 682-9; Vignaud, J.M., et al., *Cancer Res*, 1994, 54(20), 5455-63), коли пухлини експресують PDGF, але не рецептор. Аутокринне стимулювання росту пухлинних клітин, коли значна частина досліджених пухлин експресує і ліганд PDGF, і рецептор, виявлена в гліобластомах (Fleming, T.P., et al. *Cancer Res*, 1992, 52(16), 4550-3), саркомах м'яких тканин (Wang, J., M.D. Coltrera, and A.M. Gown, *Cancer Res*, 1994, 54(2), 560-4) і різних видах раку яєчників (Henriksen, R., et al. *Cancer Res*, 1993, 53(19), 4550-4), передміхурової залози (Fudge, K., C.Y. Wang, and M.E. Stearns, *Mod Pathol*, 1994, 7(5), 549-54), підшлункової залози (Funa, K., et al. *Cancer Res*, 1990, 50(3), 748-53) і легенів (Antoniades, H.N., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(9), 3942-6). Незалежна від ліганду активація рецептора виявляється меншою мірою, але виявлена при хронічному мієломоноцитарному лейкозі (ХММЛ), при якому транслокація хромосоми призводить до утворення ф'южн-білка між *Ets*-подібним транскрипційним фактором TEL і рецептором PDGF. Крім того, активуючі мутації в PDGFR виявлені при стромальних пухлинах шлунково-кишкового

тракту, у яких активація c-Kit не бере участь (Heinrich, M.C., et al., Science, 2003, 9, 9).

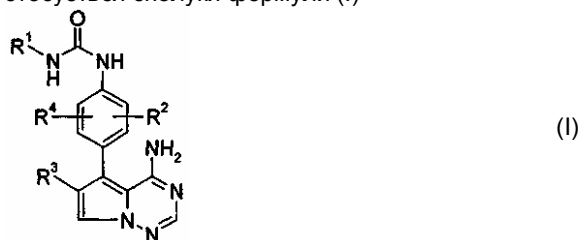
Деякі інгібітори PDGFR перешкоджають розвитку стромі пухлини та можливо придушують ріст пухлини та метастазування.

У цій галузі техніки надійно встановлений взаємозв'язок між активністю, що виявляється при дослідженні проліферації пухлинних клітин *in vitro*, і протипухлинною активністю в клінічних умовах. Наприклад, при терапевтичному застосуванні таксолу (Silvestrini et al. Stem Cells 1993, 11(6), 528-35), таксотеру (Bissery et al. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339) і інгібіторів топоізомерази (Edelman et al. Cancer Chemother).

Клітини захищають свою ДНК шляхом набування комплексу більш високого порядку, що називається хроматином. Конденсація хроматину проявляється при мітозі та загибелі клітин, викликаній апоптозом, а деконденсація хроматину необхідна для реплікації, репарації, рекомбінації та транскрипції. Пістони належать до деяких білків, що зв'язуються із ДНК, які беруть участь у регуляції конденсації ДНК; і пост-трансляційні модифікації хвостів гістонів відіграють критично важливу роль у динамічній конденсації/деконденсації, що відбувається під час клітинного циклу. Фосфорилування хвостів гістона H3 відбувається і при транскрипції, і при поділі клітини (Prigent et al. J. Cell Science 2003, 116, 3677). Описано цілий ряд протеїнкіназ, які фосфорилують гістон H3, і ці кінази виступають у якості кіназ трансдукції сигналів і мітотичних кіназ.

Похідні піролотриазину описані, як такі, що здатні інгібувати активність кіназ, у заявці на патент США №10/289010, у патенті США №6670357, WO 2001/19828, WO 2003/042172, WO 2004/009542, WO 2004/009601, WO 2004/009784 і WO 2004/013145.

В одному варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I)



де R¹ вибраний із групи, що включає арил, бензил і гетероарил,

де арил і гетероарил у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C₁-C₄)алкілу, де (C₁-C₄)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 гетероциклілом, або 0 або 1 (C₁-C₃)алкоксигрупою, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,

- (C₁-C₃)алкоксигрупи, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,

- галогену,

- трифторметилу,

- трифторметоксигрупи,
- (C₃-C₆)циклоалкілу,
- феноїлу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами,

- де X означає CH₂, O, S або NR¹⁻¹, і де R¹⁻¹ означає водень або (C₁-C₆)алкіл,

- нітрогрупи,

- ціаногрупи,

- (C₁-C₃)алкілтіогрупи,

- трифторметилтіогрупи,

- (C₁-C₃)алкілкарбонілу,

- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, і

- феноксигрупи, де феноксигрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи, трифторметоксигрупи та галогену,

і де бензил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає галоген, (C₁-C₃)алкіл і (C₁-C₃)алкоксигрупу;

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)алкоксигрупи;

R³ вибраний із групи, що складається з

- карбоксилу,

- формілу,

- (C₁-C₆)алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C₁-C₆)алкоксигрупу та гетероцикліл,

- (C₃-C₆)циклоалкілкарбонілу,

- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає аміногрупу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

- амінокарбонілу,

- (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₃-C₆)циклоалкілу, галогену, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, гідроксигрупи, (C₁-C₆)алкоксигрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбоніламіногрупи та метилсульфонілу, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу у разі необхідності може бути заміщений або 0 або 1 гетероциклілом, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 феноїлом, де феноїл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном, (C₁-C₆)алкілом (C₁-C₆)алкоксигрупою,

- гетероциклілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0 або 1 аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, циклоалкілом, або (C₁-C₆)алкілом, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C₁-C₆)алкіламіногрупою,

- (C₁-C₆)алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- a) гідроксилу,
 - b) аміногрупи,
 - c) (C₁-C₆)алкіламіногрупи, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу,
 - d) ариламіногрупи, де ариламіногрупа може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи та трифторметилу,
 - e) гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами, метоксигрупами або піридилами,
 - f) імідазолілу,
 - g) піридиламіногрупи,
 - h) (C₁-C₃)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або гетероциклілом, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом,
 - i) (C₁-C₃)алкокси(C₂-C₃)алкоксигрупи, і
 - j) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,
 - k) (C₃-C₆)циклоалкілу,
 - l) ціаногрупи,
 - (C₁-C₆)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає аміногрупу, (C₁-C₆)алкіламіногрупу та гетероцикліл, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 (C₁-C₆)алкілами,
 - (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,
 - ціаногрупи,
 - гетероарилу, де гетероарил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з
 - a) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 гетероциклілом, 0 або 1 алкіламіногрупою, або 0 або 1 гідроксигрупою або метоксигрупою,
 - b) галогену,
 - c) аміногрупи,
 - d) алкіламіногрупи,
 - e) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, і
 - f) (C₃-C₆)циклоалкілу,
 - гетероарилкарбонілу, що може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу та галогену,
 - гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу; і
 - R⁴ вибраний із групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи та галогену; або її фармацевтично прийнятної солі.
- Залежно від своєї структури сполуки, що відповідають цьому винаходу, можуть існувати в стереоізомерних формах (енантіомери, діастереоізомери). Тому цей винахід стосується енантіомерів або діастереоізомерів і відповідних їх

сумішей. Такі суміші енантіомерів і/або діастереоізомерів у відомі способи можна розділяти на окремі стереоізомерні компоненти.

Залежно від їх структури цей винахід також стосується таутомерів сполук.

Сіль для завдань цього винаходу означає фармацевтично прийнятну сіль сполуки, що відповідає цьому винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі сполук (I) включають адитивні солі з неорганічними кислотами, карбоновими кислотами та сульфоновими кислотами, наприклад, солі хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, нафталіндисульфонової кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, молочної кислоти, виннокам'яної кислоти, яблучної кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти та бензойної кислоти.

Фармацевтично прийнятні солі сполук (I) також включають солі зі звичайними основами, такі як, наприклад, солі лужних металів (наприклад, солі натрію та калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію та магнію) і солі амонію, отримані з аміаку або органічних амінів, що містять від 1 до 16 атомів вуглецю, такі як етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексамін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, дигідроабіетиламін, аргінін, лізін, етилендіамін і метилпіперидин.

Сольвати для завдань цього винаходу є такими формами сполук, які координуються з молекулами розчинника з утворенням комплексу у твердому або рідкому стані. Гідрати є особливою формою сольватів, у яких координація відбувається з водою.

Для завдань цього винаходу замісники, якщо не зазначене інше, мають наведені нижче значення:

Алкіл означає лінійний або розгалужений алкільний радикал, який звичайно містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю, ілюстративними прикладами якого є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-пентил і н-гексил.

Алкоксигрупа звичайно означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що звичайно містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю та приєднаний через атом кисню. Необмежуючі приклади включають метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, пентокси-, ізопентокси-, гексокси-, ізогексоксигрупи. Терміни "алкоксигрупа" і "алкілоксигрупа" можуть використовуватись як синоніми.

Алкіламіногрупа означає амінний радикал, що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) алкільні замісники, ілюстративними прикладами якого є метиламіно-, етиламіно-, н-пропіламіно-, ізопропіламіно-, трет-бутиламіно-, н-пентиламіно-, н-гексиламіно-, N,N-диметиламіно-, N,N-

діетиламіно-, N-етил-N-метиламіно-, N-метил-N-н-пропіламіно-, N-ізопропіл-N-н-пропіламіно-, N-трет-бутил-N-метиламіно-, N-етил-N-н-пентиламіно- і N-н-гексил-N-метиламіногрупа.

Алкілтіогрупа звичайно означає лінійний або розгалужений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю та приєднаний через атом сірки. Необмежуючі приклади включають метилтіо- і етилтіогрупу.

Ариламіногрупа означає амінний радикал, що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) арильні замісники, ілюстративним прикладам якої є феніламіногрупа.

Аміноалкіл означає алкільний радикал, заміщений аміногрупою. Необмежуючі приклади включають амінометил і аміноетил.

Амінокарбоніл означає вільну амідну групу.

Алкілкарбоніл означає карбонільну групу, що містить алкільний замісник. Необмежуючі приклади включають ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл і гексаноїл.

Алкіламінокарбоніл означає амінокарбонільний радикал (вільний амід), що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) алкільні замісники, ілюстративними прикладами якого є метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, н-пентиламінокарбоніл, н-гексиламінокарбоніл, N,N-диметиламінокарбоніл, N,N-діетиламінокарбоніл, N-етил-N-метиламінокарбоніл, N-метил-N-н-пропіламінокарбоніл, N-ізопропіл-N-н-пропіламінокарбоніл, N-трет-бутил-N-метиламінокарбоніл, N-етил-N-н-пентиламінокарбоніл і N-н-гексил-N-метиламінокарбоніл.

Алкоксикарбоніл означає карбонільну групу, що містить алкоксильний замісник. Її ілюстративними прикладами є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, н-пентоксикарбоніл і н-гексоксикарбоніл.

Циклоалкіл означає моноциклічний циклоалкільний радикал, що звичайно містить від 3 до 8 або від 5 до 7 атомів вуглецю, ілюстративними прикладами якого є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Арил означає моно- або біциклічний карбоциклічний радикал, принаймні одне кільце якого є ароматичним, що звичайно містить від 6 до 10 атомів вуглецю, ілюстративними прикладами якого є феніл і нафтил.

Гетероарил означає моно- або біциклічний радикал, що звичайно містить від 5 до 10 або від 5 або 6 кільцевих атомів і до 5, в іншому варіанті здійснення - до 4 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, принаймні одне кільце якого є ароматичним. Він може бути приєднаний через кільцевий атом вуглецю або кільцевий атом азоту. Якщо він є біциклічним, у якому одне кільце є ароматичним, а друге не є ароматичним, то він може бути приєднаний через будь-яке кільце. Ілюстративними прикладами є тієніл, фурил, піроліл, піразоліл, тіазоліл,

оксазоліл, імідазоліл, піридил, піримідил, піридазиніл, індопіл, індазоліл, бензофурил, бензімідазоліл, бензотіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, 1,3-бензодіоксиніл, 1,4-бензодіоксиніл і бензодіоксоліл.

Гетероарилкарбоніл означає гетероарильний залишок, приєднаний через карбонільний атом вуглецю.

Гетероцикліл означає моно- або біциклічний, в іншому варіанті здійснення моноциклічний, неароматичний, тобто насичений або частково ненасичений радикал, що звичайно містить від 4 до 10 або від 5 до 8 кільцевих атомів і до 3, в іншому варіанті здійснення - до 2 гетероатомів і/або гетероатомних груп, вибраних із групи, що включає азот, кисень і сірку, CO, SO і SO₂. Якщо він є біциклічним, то він може бути конденсованим або спіроз'єднаним біциклічним радикалом. Він може бути приєднаним через кільцевий атом вуглецю або кільцевий атом азоту. Ілюстративними прикладами є тетрагідрофуран-2-іл, піролідін-2-іл, піролідін-3-іл, піролініл, піперидиніл, морфолініл, пергідроазепініл.

Гетероцикліл карбоніл означає гетероциклічний залишок, приєднаний через карбонільний атом вуглецю.

Метилсульфоніл означає залишок -S(O)₂CH₃.

Галоген означає замісник, вибраний із групи, що включає фтор, хлор, бром і йод, в іншому варіанті здійснення - фтор і хлор.

(C₁-C₃)Алкокси(C₂-C₃)алкоксигрупа означає алкоксигрупу, що містить від 2 до 3 атомів вуглецю, заміщену в положеннях 2 або 3 алкоксигрупою, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, ілюстративними прикладами якої є 2-метоксіетокси (CH₃-O-CH₂CH₂-O-), 3-етоксипропокси (CH₃CH₂-O-CH₂CH₂CH₂-O-), 2-метоксипропокси (CH₃-O(CH₃)CHCH₂-O-), 2-ізопропоксіетокси (CH₃(CH₃)CH-O-CH₂CH₂-O-) 2-метокси-1-метилетокси (CH₃OCH₂(CH₃)CH-O-) і 3-пропоксіетокси(CH₃CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-).

(C₃-C₆)Циклоалкіламінокарбоніл. у разі необхідності заміщений (C₁-C₃)алкілом. означає амінокарбонільний радикал (вільний амід), що містить 1 або 2 (незалежно вибрані) циклоалкільні замісники, який у разі необхідності може бути заміщений по атому азоту (C₁-C₃)алкільною групою та у разі необхідності заміщений по будь-якому можливому атому вуглецю за допомогою 1 або 2 (C₁-C₃)алкільних груп, ілюстративними прикладами якого є N-циклопропіламінокарбоніл, N-циклопропіл-N-метиламінокарбоніл, N-(2-метилциклопропіл)амінокарбоніл, N-циклобутиламінокарбоніл, N-(2,2-диметил)циклопропіл)амінокарбоніл, циклопентиламінокарбоніл, N-(3-етилциклопентил)амінокарбоніл, N-циклогексиламінокарбоніл, N-циклогексил-N-етиламінокарбоніл, N-(3-пропілциклогексил)амінокарбоніл і N-(4,4-диметилциклогексил)амінокарбоніл.

Символ "—", розташований поруч зі зв'язком, позначає положення приєднання в молекулі. Альтернативно, пунктирна лінія (---) позначає

зв'язок через радикал, приєднаний до решти молекули.

Якщо перед замісниками розташовані префікси, такі як (C₁-C₄), то вони означають відповідну кількість атомів вуглецю, наприклад, від 1 до 4 у випадку (C₁-C₄).

Якщо із групи вибирається більше одного замісника, то вибір може бути незалежним. Якщо не зазначена максимальна кількість замісників, то заміщення може відбуватися в кількості положень аж до максимального можливого, наприклад, у випадку галогенування аж до пергалогенування.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I), де R¹ вибраний із групи, що складається з фенілу та моноциклічного гетероарилу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів,

де феніл і гетероарил у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C₁-C₄)алкілу, де (C₁-C₄)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 піролідинілом, 0 або 1 морфолінілом, або 0 або 1 (C₁-C₃)алкоксигрупою, де

(C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,

- (C₁-C₃)алкоксигрупи, де (C₁-C₃)алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C₁-C₃)алкіламіногрупою,

- галогену,

- трифторметилу,

- трифторметоксигрупи,

- (C₃-C₆)циклоалкілу,

- фенілу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами,

- трифторметилтіогрупи;

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)алкоксигрупи;

R³ вибраний із групи, що складається з

- карбоксилу,

- формілу,

- (C₁-C₆)алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C₁-C₆)алкоксигрупу та моноциклічний гетероциклі, що містить 5 або 6 кільцевих атомів,

- (C₃-C₆)циклоалкілкарбонілу,

- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає аміногрупу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

- амінокарбонілу,

- (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₃-C₆)циклоалкілу, галогену, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, гідроксигрупи, (C₁-C₆)алкоксигрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, (C₁-C₆)алкілтіогрупи, (C₁-C₆)алкоксикарбоніламіногрупи та метилсульфонілу, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 гідроксилом або 0 або 1 моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл у разі необхідності може

бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 фенілом, де феніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном або (C₁-C₆)алкілом,

- моноциклічного гетероциклілкарбонілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, у разі необхідності заміщеного 0 або 1 аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, (C₃-C₆)циклоалкілом або (C₁-C₆)алкілом, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C₁-C₆)алкіламіногрупою,

- (C₁-C₆)алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

a) гідроксилу,

b) аміногрупи,

c) (C₁-C₆)алкіламіногрупи, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу,

e) моноциклічного гетероциклілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами, метоксигрупами або піриділами,

f) імідазолілу,

h) (C₁-C₃)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом,

i) (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкоксигрупи, і

j) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

k) (C₃-C₆)циклоалкілу,

l) ціаногрупи,

- (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,

- ціаногрупи,

- гетероарилу, де гетероарил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з

a) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, 0 або 1 алкіламіногрупою, або 0 або 1 гідроксигрупою або метоксигрупою,

b) галогену,

e) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу та

f) (C₃-C₆)циклоалкілу,

- моноциклічного гетероарилкарбонілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів,

- моноциклічного гетероциклілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу; і

R⁴ вибраний із групи, що складається з водню та галогену; або її фармацевтично прийнятною солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I), де R^1 вибраний із групи, що складається з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, піридинілу та піримідинілу,

де феніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, піридиніл і піримідиніл у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C_1-C_4) алкілу, де (C_1-C_4) алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами,

- (C_1-C_3) алкоксигрупи, де (C_1-C_3) алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C_1-C_3) алкіламіногрупою,

- галогену,

- трифторметилу,

- трифторметоксигрупи,

- циклопропілу,

- фенілу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами; R^2 вибраний із групи, що складається з водню, фтору та хлору; R^3 вибраний із групи, що складається з

- (C_1-C_6) алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C_1-C_6) алкоксигрупу, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл і піперидиніл,

- циклопропілкарбонілу,

- амінокарбонілу,

- (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, де (C_1-C_6) алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C_3-C_6) циклоалкілу, галогену, аміногрупи, (C_1-C_6) алкіламіногрупи, гідроксигрупи, (C_1-C_6) алкоксигрупи, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу, (C_1-C_6) алкілтіогрупи, (C_1-C_6) алкоксикарбоніламіногрупи та метилсульфонілу, і де (C_1-C_6) алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 гідроксилом, піперазинілом, морфолінілом, піролідинілом або піперидинілом, де піперазиніл, морфолініл, піролідиніл або піперидиніл у разі необхідності можуть бути заміщені 0 або 1 (C_1-C_6) алкілом, і де (C_1-C_6) алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 фенілом, де феніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном або (C_1-C_6) алкілом,

- гетероциклілкарбонілу, вибраного із групи, що включає піперазиніл карбоніл, морфолініл карбоніл, піролідинілкарбоніл і піперидинілкарбоніл, у разі необхідності заміщеного 0 або 1 аміногрупою, (C_1-C_6) алкіламіногрупою, (C_3-C_6) циклоалкілом або (C_1-C_6) алкілом, де (C_1-C_6) алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C_1-C_6) алкіл аміногрупою,

- (C_1-C_6) алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

а) гідроксилу,

с) (C_1-C_6) алкіламіногрупи, де (C_1-C_6) алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи,

що складається з галогену, алкіламіногрупи та метоксигрупи,

е) піперазинілу, морфолінілу, піролідинілу або піперидинілу, де піперазиніл, морфолініл, піролідиніл і піперидиніл можуть бути заміщені 0, 1 або 2 (C_1-C_6) алкілами, де (C_1-C_6) алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами або метоксигрупами,

f) імідазолілу,

h) (C_1-C_3) алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або моноциклічним гетероциклілом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C_1-C_6) алкілом,

i) (C_1-C_3) алокси (C_2-C_3) алкоксигрупи, і

j) (C_1-C_6) алкоксикарбонілу,

k) (C_3-C_6) циклоалкілу,

l) ціаногрупи,

- (C_3-C_6) циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C_1-C_3) алкілом,

- ціаногрупи,

- піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, імідазолілу або піримідинілу, де піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піридиніл, імідазоліл або піримідиніл можуть бути заміщені 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з

а) (C_1-C_6) алкілу, де (C_1-C_6) алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 алкіламіногрупою, або 0 або 1 метоксигрупою,

b) галогену та

f) (C_3-C_6) циклоалкілу,

- піразолілкарбонілу, оксазолілкарбонілу, ізоксазолілкарбонілу, тiazолілкарбонілу, піридинілкарбонілу та піримідинілкарбонілу; і R^4 вибраний із групи, що складається з водню та фтору;

або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I), де

R^1 вибраний із групи, що складається з фенілу та моноциклічного гетероарилу,

де арил і гетероарил у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C_1-C_4) алкілу, де (C_1-C_4) алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 піролідинілом або морфолінілом, або 0 або 1 (C_1-C_3) алкоксигрупою, де (C_1-C_3) алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C_1-C_3) алкіламіногрупою,

- (C_1-C_3) алкоксигрупи, де (C_1-C_3) алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C_1-C_3) алкіламіногрупою,

- галогену,

- трифторметилу,

- трифторметоксигрупи,

- (C_3-C_6) циклоалкілу,

- (C_1-C_3) алкілтіогрупи та

- феноксигрупи, де феноксигрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що

складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи, трифторметоксигрупи та галогену,

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену, (C₁-C₄)алкілу та (C₁-C₄)алкоксигрупи;

R³ вибраний із групи, що складається з

- карбоксилу,

- (C₁-C₆)алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає фтор, хлор, гідроксигрупу, (C₁-C₆)алкоксигрупу та гетероциклі,

- (C₃-C₆)циклоалкілкарбонілу,

- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

- амінокарбонілу,

- (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₃-C₆)циклоалкілу, галогену, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, гідроксигрупи та (C₁-C₆)алкоксигрупи, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений або 0 або 1 гетероцикліом, де гетероциклі у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом, і де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 фенолом, де фенол у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 галогеном, (C₁-C₆)алкілом або (C₁-C₆)алкоксигрупою,

- гетероциклілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 0 або 1 аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, циклоалкілом або (C₁-C₆)алкілом, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 аміногрупою або (C₁-C₆)алкіламіногрупою,

- (C₁-C₆)алкілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

а) гідроксилу,

с) (C₁-C₆)алкіламіногрупи, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу,

е) гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 гідроксигрупами, метоксигрупами або піридилами,

f) імідазолілу,

h) (C₁-C₃)алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування або гетероцикліом, де гетероцикліл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 (C₁-C₆)алкілом,

i) (C₁-C₃)алкокси(C₁-C₃)алкоксигрупи, і

j) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

k) (C₃-C₆)циклоалкілу,

- (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,

- моноциклічного гетероарилу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероарил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з

g) (C₁-C₆)алкілу, де (C₁-C₆)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1

гетероцикліом, 0 або 1 алкіламіногрупою, або 0 або 1 гідроксигрупою або метоксигрупою,

h) галогену,

i) аміногрупи,

j) алкіламіногрупи,

k) (C₁-C₆)алкоксикарбонілу та

l) (C₃-C₆)циклоалкілу,

- моноциклічного гетероарилкарбонілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів,

- моноциклічного гетероциклілкарбонілу, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкоксикарбонілу; і

R⁴ означає водень або фтор;

або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I), де

R¹ вибраний із групи, що складається з фенолу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, піридинілу та піримідинілу,

де фенол, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, піридиніл і піримідиніл у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C₁-C₄)алкілу, де (C₁-C₄)алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами,

- (C₁-C₃)алкоксигрупи,

- галогену,

- трифторметилу та

- феноксигрупи, де феноксигрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи, трифторметоксигрупи та галогену;

R² означає водень, фтор, хлор, метил, етил або метоксигрупу;

R³ вибраний із групи, що складається з

- (C₁-C₆)алкоксикарбонілу,

- (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає галоген, і

- (C₃-C₆)циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкілом,

- піперазинілкарбонілом, морфолінілкарбонілом, піролідинілкарбонілом або піперидинілкарбонілом; і

R⁴ означає водень;

або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I), в якій

R¹ вибраний із групи, що складається з фенолу, піразолілу, тiazолілу, піридинілу та піримідинілу, де фенол, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, піридиніл і піримідиніл у разі необхідності можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- метилу, етилу, пропілу та бутилу, де метил, етил, пропіл або бутил можуть бути заміщені 0, 1, 2 або 3 атомами фтору або хлору,

- фтору або хлору,

- трифторметилу та

- феноксигрупи, де феноксигрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з метилу, етилу, пропілу та бутилу, метокси-, етокси-, пропокси-, трифторметоксигрупи, фтору та хлору;

R^2 означає водень;

R^3 вибраний із групи, що складається з

- метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, пропоксикарбонілу та бутоксикарбонілу,

- (C_1-C_4) алкіламінокарбонілу, де (C_1-C_4) алкіламінокарбонілу у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 атомами фтору, і

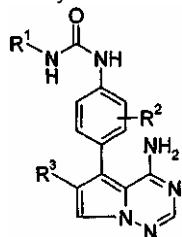
- циклопропіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного метилом, етилом або пропілом,

- піролідинілкарбонілу та піперидинілкарбонілу; і

R^4 означає водень;

або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ic)



(Ic)

де

R^1 вибраний із групи, що складається з арилу, бензилу та гетероарилу, де арил і гетероарил у разі необхідності можуть бути заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

- (C_1-C_4) алкілу, де (C_1-C_4) алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 піролідинілом, 0 або 1 морфолінілом, або 0 або 1 (C_1-C_3) алкоксигрупою, де

(C_1-C_3) алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C_1-C_3) алкіламіногрупою,

- (C_1-C_3) алкоксигрупи, де (C_1-C_3) алкоксигрупа у разі необхідності може бути заміщена (C_1-C_3) алкіламіногрупою,

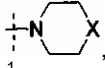
- галогену,

- трифторметилу,

- трифторметоксигрупи,

- (C_3-C_6) циклоалкілу,

- фенілу, у разі необхідності заміщеного 1 або 2 галогенами,

- , де X означає CH_2 , O, S або NR^{1-1} , і де R^{1-1} означає водень або (C_1-C_6) алкіл,

- нітрогрупи,

- ціаногрупи,

- (C_1-C_3) алкілтіогрупи,

- трифторметилтіогрупи,

- (C_1-C_3) алкілкарбонілу, (C_1-C_6) алкоксикарбонілу та

- феноксигрупи і

де бензил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, вибраними із групи, що включає галоген, (C_1-C_3) алкіл і (C_1-C_3) алкоксигрупу;

R^2 вибраний із групи, що складається з водню, галогену, алкілу та алкоксигрупи;

R^3 вибраний із групи, що складається з

- карбоксилу,

- формілу,

- (C_1-C_6) алкілкарбонілу, у разі необхідності заміщеного 1, 2 або 3 атомами фтору,

(C_1-C_6) алкоксикарбонілу,

- амінокарбонілу,

- (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу, де (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу у разі необхідності може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи та метилсульфонілу, і де (C_1-C_6) алкіламінокарбонілу може бути заміщений 0 або 1 гідроксилом або 0 або 1 гетероциклілом,

- гетероциклілкарбонілу,

- (C_1-C_6) алкілу, у разі необхідності заміщеного 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

a) гідроксилу,

b) аміногрупи,

c) (C_1-C_6) алкіламіногрупи, де (C_1-C_6) алкіламіногрупа може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу,

d) ариламіногрупи, де ариламіногрупа може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкоксигрупи та трифторметилу,

e) гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1 або 2 (C_1-C_6) алкілами, де (C_1-C_6) алкіл може бути заміщений 0, 1 або 2 метоксигрупами або піридилами,

f) імідазолілу,

g) піридиламіногрупи,

h) (C_1-C_3) алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної фтором аж до перфторування,

i) (C_1-C_3) алкокси- (C_1-C_3) алкоксигрупи та

j) (C_1-C_6) алкоксикарбонілу,

- (C_1-C_6) алкоксигрупи, у разі необхідності заміщеної 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з аміногрупи, (C_1-C_6) алкіламіногрупи та гетероциклілу, де гетероцикліл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 (C_1-C_6) алкілами;

- (C_3-C_6) циклоалкіламінокарбонілу, у разі необхідності заміщеного (C_1-C_3) алкілом,

- ціаногрупи та

- гетероарилу, де гетероарил може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними із групи, що складається з

m) (C_1-C_6) алкілу, де (C_1-C_6) алкіл може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 галогенами, 0 або 1 гетероциклілом, 0 або 1 алкіламіногрупою, або 0 або 1 метоксигрупою,

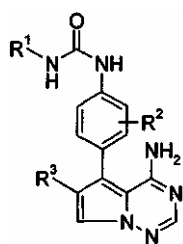
n) галогену,

o) аміногрупи та

p) алкіламіногрупи;

або її фармацевтично прийнятної солі.

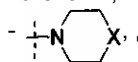
В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ic):



(Ic)

де
R¹ вибраний із групи, що складається з арилу та гетероарилу, де арил і гетероарил можуть бути заміщені 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з

(C₁-C₄)алкілу,
(C₁-C₃)алкоксигрупи,
галогену,
трифторметилу,
трифторметоксигрупи,
(C₃-C₆)циклоалкілу,
фенілу, у разі необхідності заміщеного 0, 1 або 2 галогенами, і

- , де X означає CH₂, O, S або NR¹⁻¹; і де R¹⁻¹ означає водень або (C₁-C₆)алкіл;

R² вибраний із групи, що складається з водню, галогену, алкілу та алкоксигрупи;

R³ вибраний із групи, що складається з карбоксилу, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу та гетероциклікарбонілу, де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи та метилсульфонілу, або

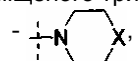
R³ означає (C₁-C₆)алкіл, у разі необхідності заміщений 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з гідроксилу, аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи, ариламіногрупи, гетероциклілу, піридилу та піридиламіногрупи,

де (C₁-C₆)алкіламіногрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи, метилтіогрупи та метилсульфонілу, і де гетероциклілу у разі необхідності може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 1 або 2 метоксигрупами або піридилами, і де ариламіногрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкоксигрупи та трифторметилу, або

R³ означає (C₁-C₆)алкоксигрупу, у разі необхідності заміщену 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи та гетероциклілу, де гетероциклілу у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 (C₁-C₆)алкілами; або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (I), де

R¹ вибраний із групи, що складається з фенілу та моно- або бі циклічного гетероарилу, що містять 5, 6, 9 або 10 кільцевих атомів і до 2 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де феніл і гетероарил може бути заміщений 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₃)алкоксигрупи, галогену, трифторметилу, трифторметоксигрупи, (C₃-C₆)циклоалкілу, фенілу, у разі необхідності заміщеного трифторметилом, і

- , де X означає CH₂, O, S або NR¹⁻¹;

де R¹⁻¹ означає водень або (C₁-C₆)алкіл;

R² вибраний із групи, що складається з водню, фтору, хлору, метилу та метоксигрупи;

R³ вибраний із групи, яка складається з карбоксилу, (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, амінокарбонілу та (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу,

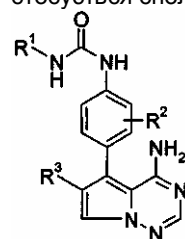
де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи та метилсульфонілу, або

R³ означає (C₁-C₆)алкіл, заміщений аміногрупою, (C₁-C₆)алкіламіногрупою, піридил, або 5- - 6-членний гетероциклілу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де (C₁-C₆)алкіламіногрупа у разі необхідності може бути заміщена 0, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи та метилсульфонілу, і де гетероциклілу у разі необхідності може бути заміщений 0, 1 або 2 (C₁-C₆)алкілами, де (C₁-C₆)алкіл у разі необхідності може бути заміщений 0 або 1 метоксигрупою або піридилом, або

R³ означає (C₁-C₆)алкоксигрупу, у разі необхідності заміщену 0, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з аміногрупи, (C₁-C₆)алкіламіногрупи та 5- - 6-членного гетероциклілу, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню та сірки, де гетероциклілу у разі необхідності може бути заміщений 0, 1, 2 або 3 (C₁-C₆)алкілами;

або її фармацевтично прийнятної солі.

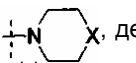
В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ic),



(Ic)

де
R¹ вибраний із групи, що складається з

- фенілу, у разі необхідності заміщеного 1-2 групами, вибраними із групи, що включає

галоген, (C₁-C₄)алкіл, OCF₃, CF₃ і , де X означає CH₂, O, S або NR¹⁻¹, де R¹⁻¹ означає водень або (C₁-C₆)алкіл,

- піридилу, у разі необхідності заміщеного групою CF₃,
- піразолілу, у разі необхідності заміщеного 1-2 групами, вибраними із групи, що включає (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл і феніл, у разі необхідності заміщений групою CF₃,

- ізоксазолілу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₄)алкілом,
- піримід-4-илу, у разі необхідності заміщеного (C₁-C₃)алкоксигрупою

- індазолілу, у разі необхідності заміщеного по атому N(C₁-C₄)алкілом;

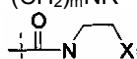
R² означає водень;

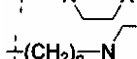
R³ вибраний із групи, що складається з

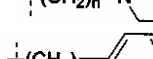
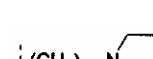
- CO₂R³⁻¹

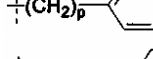
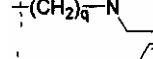
- CONR³⁻²R³⁻³

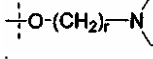
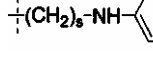
- (CH₂)_mNR³⁻⁴R³⁻⁵

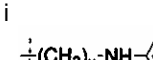
- , де X означає O або NH,

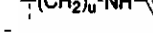
- , де X означає O або NH,





m дорівнює 1, 2 або 3

n дорівнює 1, 2 або 3;

p дорівнює 1, 2 або 3;

q дорівнює 2 або 3;

r дорівнює 2 або 3

s дорівнює 1, 2 або 3;

t дорівнює 0, 1 або 2;

u дорівнює 1, 2 або 3;

R³⁻¹ означає H або (C₁-C₆)алкіл;

R³⁻² і R³⁻³ незалежно вибрані з групи, що

включає H і (C₁-C₆)алкіл;

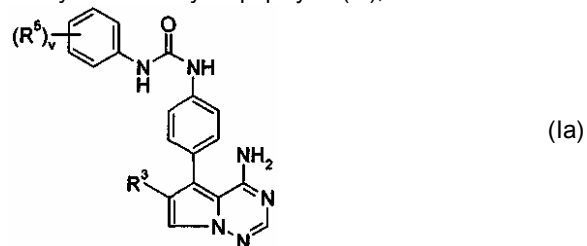
R³⁻⁴ і R³⁻⁵ незалежно вибрані з групи, що

включає H і (C₁-C₆)алкіл;

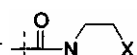
R³⁻⁶ означає CF₃, (C₁-C₄)алкоксигрупу або (C₁-C₄)алкіл;

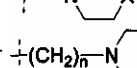
або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ia),



де R³ вибраний із групи, що складається з

- , де X означає O або NH,

- , де X означає O або NH, і

- амінокарбонілу або (C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, заміщеного так, як описано вище;

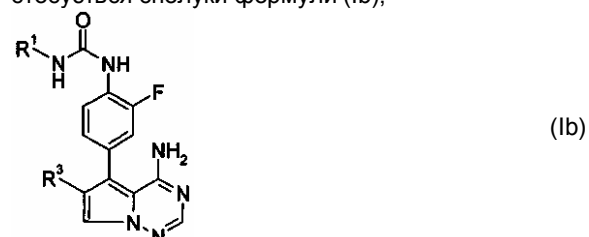
n дорівнює 1, 2 або 3;

R⁵ незалежно вибраний із групи, що складається із фтору, хлору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, трифторметоксигрупи та морфолінової групи; і

v дорівнює 0, 1 або 2;

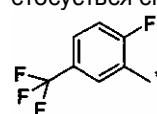
або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ib),



або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ic), у якій R¹ означає



В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ic), у якій R³ означає етоксикарбоніл.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки формули (Ic), у якій R³ означає (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл,

де (C₁-C₆)алкіламінокарбоніл у разі необхідності може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з галогену, аміногрупи, алкіламіногрупи, метоксигрупи та метилсульфонілу, і де ариламіногрупа у разі необхідності може бути заміщена 1 або 2 метоксигрупами або трифторметилами.

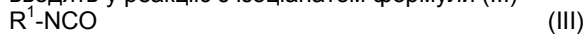
В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки, описаної у прикладах розділу робочих прикладів цієї заявки.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується сполуки, здатної піддаватися метаболізму або гідролізу в сполуку формули (I) при фізіологічних умовах. Вони включають наприклад, складноефірні та амідні похідні (які можна гідролізувати на відповідні кислоти, спирти та аміни), а також складні ортоєфіри та складні ефіри амінів (які можна гідролізувати на відповідні кислоти), ацеталі та напівацеталф (які можна гідролізувати на відповідні кетопохідні, наприклад, оксогрупа 4-оксопіримідинового кільцевого фрагмента).

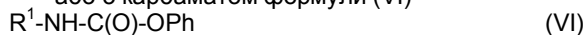
В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується способу одержання сполуки формули (I), у якому сполуку формули (II)



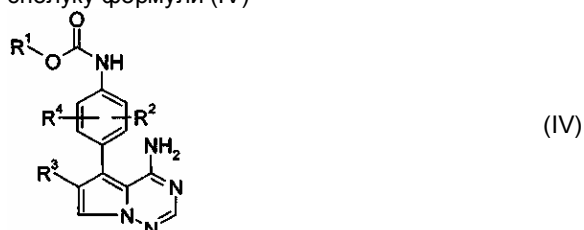
де R^2 , R^3 і R^4 мають зазначені вище значення, вводять у реакцію з ізоціанатом формули (III)



або 3 карбаматом формули (VI)



де R^1 має зазначені вище значення; або сполуку формули (IV)



де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 мають зазначені вище значення, вводять у реакцію з аміном формули (V)



де R^1 має зазначені вище значення.

Одержання сполук, що відповідають цьому винаходу, можна проілюструвати за допомогою наведених нижче схем синтезу. Якщо спеціально не зазначено іншого, то положення замісників, таких як R^1 - R^3 , є такими, як зазначено вище.

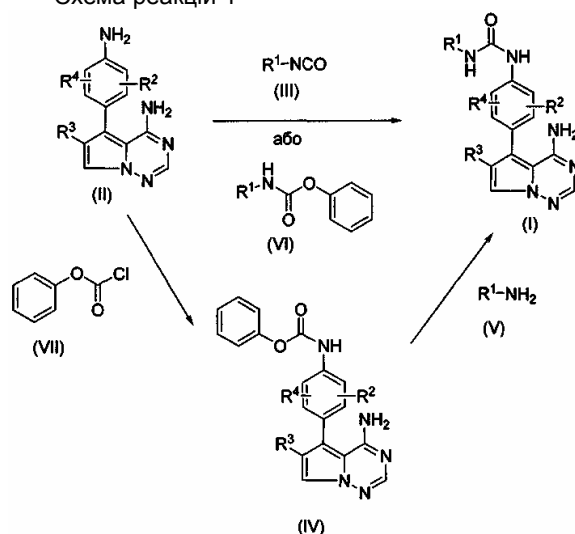
Методики одержання піролотриазинів також розкриті в опублікованих заявці на патент США №10/289010 (публікація №US 2003-0186982 A1), у патенті США №6670357 (заявці на патент США №10/036293), а також в WO 2003/042172, WO 2004/009542, WO2004/009601, WO 2004/009784 і WO 2004/013145, які у всій своїй повноті включені до цього винаходу шляхом посилання.

Загальні методики одержання сполук, що відповідають цьому винаходу

Сполуки формули (I), що відповідають цьому винаходу, можна легко одержати з відповідних амінів формули (II) за зрозумілими методиками, як це показано на наведених нижче схемах реакцій, або за методиками, добре відомими фахівцям у цій галузі техніки. У цих схемах реакцій, якщо спеціально не зазначено іншого, значення R^1 - R^3 , R^{3-2} , R^{3-3} , R^{3-4} , R^4 і є такими, як описані вище.

Схема реакцій 1 ілюструє загальну методику одержання сполук формули (I) з відповідних амінів формули (II) за стандартними методиками одержання сечовини. На цій схемі сполуку формули (II) вводять у реакцію або з ізоціанатом формули (III), або, більш прийнятно, з карбаматом формули (VI), звичайно в інертному розчиннику, і прямо одержують сполуку формули (I). Альтернативно, амін формули (II) можна спочатку обробити хлорформіатом формули (VII) в інертному розчиннику та одержати проміжний карбамат формули (IV). Сполуку формули (IV) потім вводять у реакцію з аміном формули (V) в інертному розчиннику та одержують сполуку формули (I).

Схема реакцій 1



Більш спеціальний приклад методики, наведеної на схемі реакцій 1, поданий нижче на схемі реакцій 2. На цій схемі амін формули (II-1) [формули (II), у якій R^3 означає CO_2Et] використовують як вихідну речовину, що реагує з ізоціанатом (III), карбаматом (VI) або у дві стадії з використанням (VII), а потім (V), і одержують сполуку формули (I-1) [формули (I), у якій R^3 означає CO_2Et]. Потім сполуку формули (I-1) можна використати як вихідну речовину для одержання інших сполук формули (I), як це показано, наприклад, нижче на схемі реакцій 3.

Схема реакцій 2

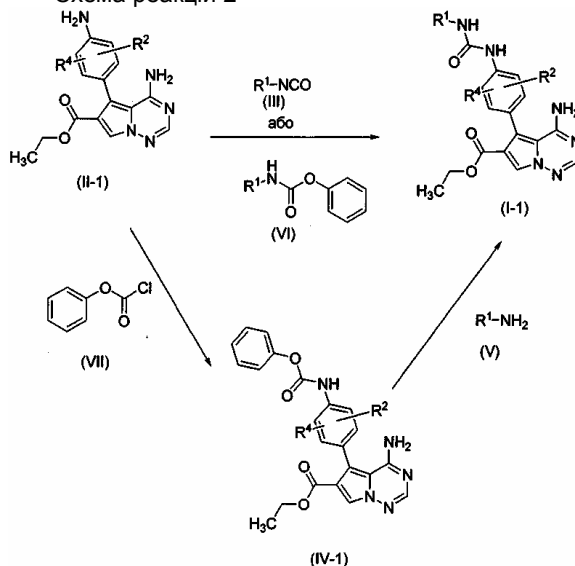
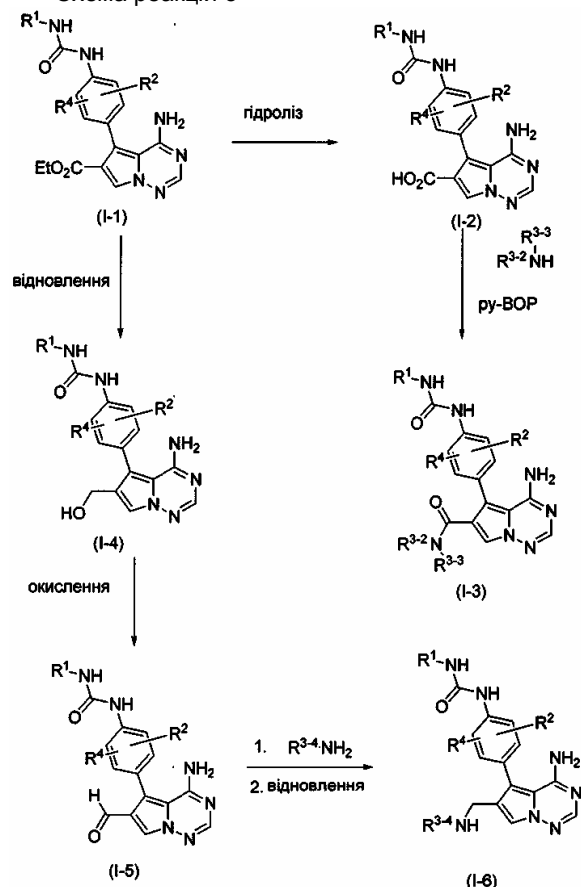


Схема реакцій 3 ілюструє одержання сполук формули (I), де R^3 означає різні замісники, з використанням як вихідної речовини сполуки формули (I-1), у якій R^3 означає CO_2Et . Наприклад, гідроліз (I-1) у водному лужному або кислому середовищі дає карбонову кислоту формули (I-2). Сполучення цієї кислоти з аміном формули (R^{3-2})(R^{3-3}) NH дає амід формули (I-3).

Відновлення складного ефіру формули (I-1) відновлюючим реагентом, таким як ДІБАГ, дає спирт формули (I-4). Окислення спирту за допомогою стандартних реагентів, таких як

періодинан Десса-Мартіна, дає альдегід формули (I-5). Перетворення альдегіду на амін формули (I-6) проводиться за допомогою послідовності реакцій відновлюючого амінування. У цій послідовності первинний амін формули $R^{3,4}$ -NH₂ додають до сполуки формули (I-5) у присутності оцтової кислоти, та проміжний імін не виділяють, а селективно відновлюють таким реагентом, як триацетоксиборогідрид натрію, і одержують амін формули (I-6).

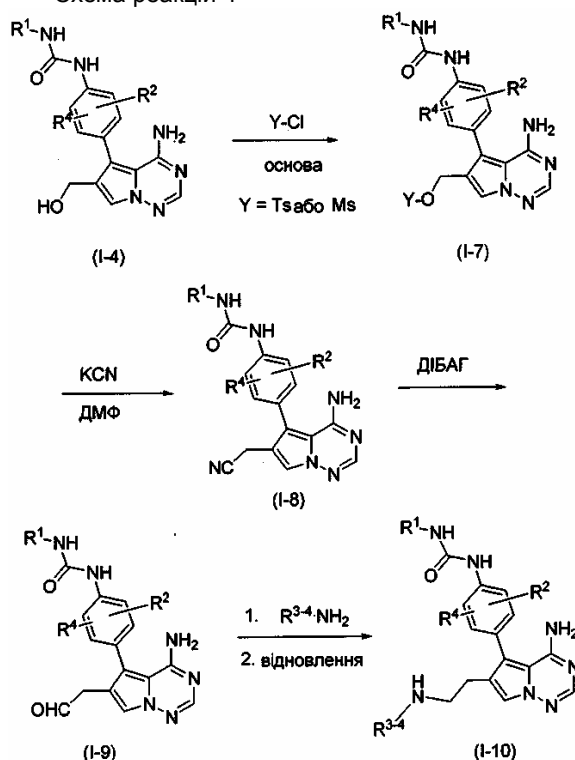
Схема реакцій 3



Спирт формули (I-4) потім використовують на схемі реакцій 4 і альдегід формули (I-5) потім використовують на схемі реакцій 5, які наведені нижче.

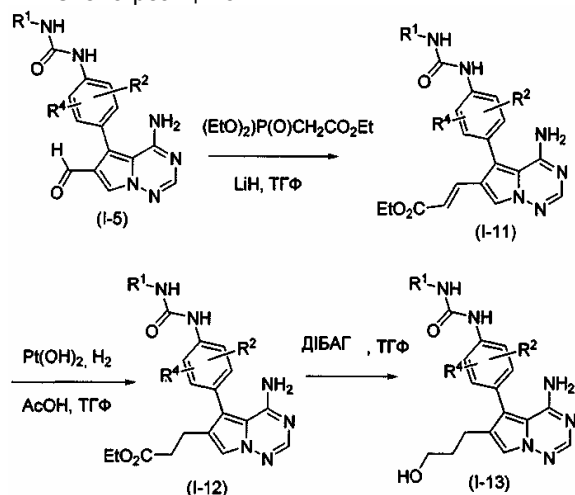
На схемі реакцій 4 спирт перетворюють на гомологічний альдегід за стандартними методиками, а саме, шляхом перетворення на тозилат або мезилат за допомогою тозил- або мезилхлориду, відповідно, та основи, такої як піридин або Et₃N, і одержують проміжний продукт формули (I-7). Реакція (I-7) із джерелом ціаніду, наприклад, KCN або NaCN, у полярному розчиннику, такому як ДМФ, дає нітрil формули (I-8). Селективне відновлення за допомогою ДІБАГ з гідролітичною обробкою дає альдегід формули (I-9). Альдегід формули (I-9) перетворюють на сполуку формули (I-10) [(I, у якій R^3 означає $(R^{3,4})NHCH_2CH_2CH_2$], за допомогою послідовності реакцій відновлюючого амінування, описаної для одержання (I-6) на схемі реакцій 3.

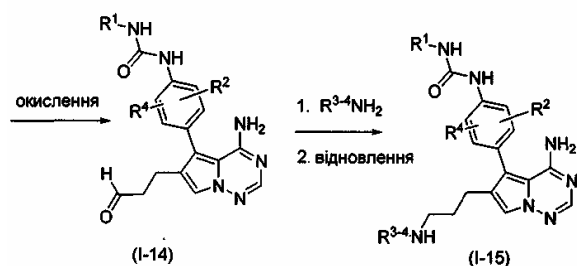
Схема реакцій 4



Альдегід формули (I-5) використовують як вихідну речовину для одержання додаткових сполук формули (I), як це показано нижче на схемі реакцій 5. Реакція типу Ведсворта-Еммонса сполуки (I-5) з фосфоновим ефіром і сильною основою, такою як LiH, дає ненасичений складний ефір формули (I-11); відновлення цього ефіру в насичену сполуку формули (I-12) проводять шляхом гідратування з використанням оксиду платини в оцтовій кислоті як каталізаторі. Після відновлення складного ефіру в спирт формули (I-13) проводять окиснення в сполуку формули (I-14), що містить ще 2 атоми вуглецю гомолог альдегіду формули (I-5). Відновлююче амінування сполуки (I-14), описане вище на схемах реакцій 3 і 4, дає сполуку формули (I-15) [формули (I), у якій R^3 означає $(R^{3,4})NHCH_2CH_2CH_2$].

Схема реакцій 5

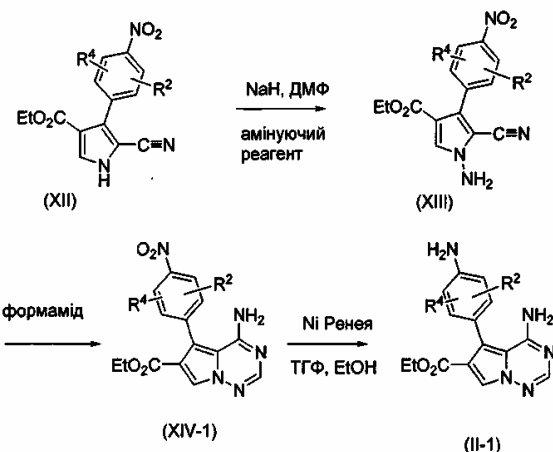
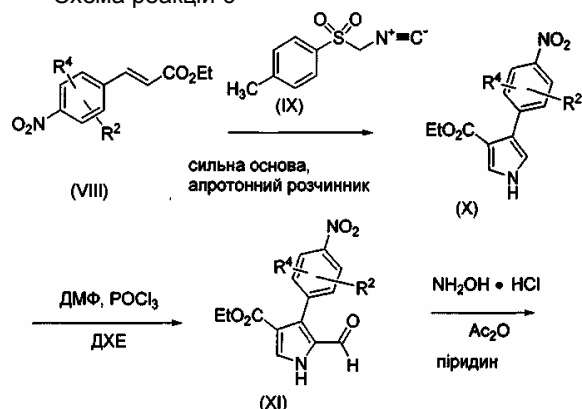




Загальні методики одержання проміжних продуктів

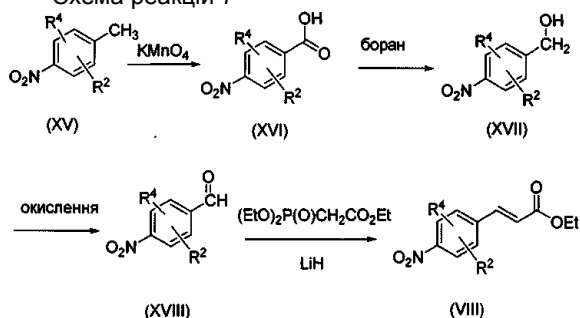
Одержання основного проміжного продукту (II-1), зазначеного вище як вихідна речовина для схеми реакцій 2, проводять так, як це показано нижче на схемі реакцій 6. 4-Нітроцінамат формули (VIII) вводять у реакцію з ізоціанідним реагентом формули (IX) у присутності сильної основи, такої як гексаметилдисилазид літію (ГМДСЛ), в апротонному розчиннику, такому як ТГФ, і одержують заміщений пірол формули (X). Формілювання сполуки (X) в умовах проведення реакції Вільсмайєра (наприклад, з використанням ДМФ, POCl_3) дає 2-форміліпірол формули (XI). Альдегід (XI) перетворюють на нітрil формули (XII) відповідно до реакції з гідроксиламінігдрохлоридом з одержанням проміжного оксиму, який дегідрують *in situ* у нітрil формули (XII) за допомогою такого реагенту, як оцтовий ангідрид. Нітрil формули (XII) потім N-амінують за допомогою сильної основи, такої як NaH, і амініуючого реагенту, такого як $(\text{Ph})_2\text{P}(\text{O})\text{-O-NH}_2$, і одержують N-амінонітрil формули (XIII). Реакція сполуки (XIII) з формамідом $[\text{HC}(\text{O})\text{NH}_2]$ дає проміжний піролотриазин формули (XIV-1). Селективне відновлення нітрогрупи фенільного кільця проводять на кінцевій стадії з використанням каталізатора, такого як нікель Ренея в ТГФ, і одержують проміжний продукт (II-1). Відновлення за таких самих умов використовують для перетворення додаткових сполук загальної формули (XIV), отриманих так, як показано нижче на схемах реакцій 8-11, на відповідні проміжні продукти формули (II).

Схема реакцій 6



Цинамати формули (VIII) або є в продажу, або їх одержують, як це показано на схемі реакцій. 7. У цій послідовності реакцій заміщений нітротолуол формули (XV) окисляють таким реагентом, як перманганат калію, з одержанням відповідної кислоти формули (XVI); цю кислоту відновлюють у спирт формули (XVII) відновлюючим реагентом, таким як боран, і потім окисляють в альдегід формули (XVIII) з використанням реагенту, такого як періодинан Десса-Нартіна. Реакція типу Ведсворта-Еммонса сполуки (XVIII) з використанням $(\text{Et})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ і сильної основи, такої як LiH, дає цинамат формули (VIII).

Схема реакцій 7

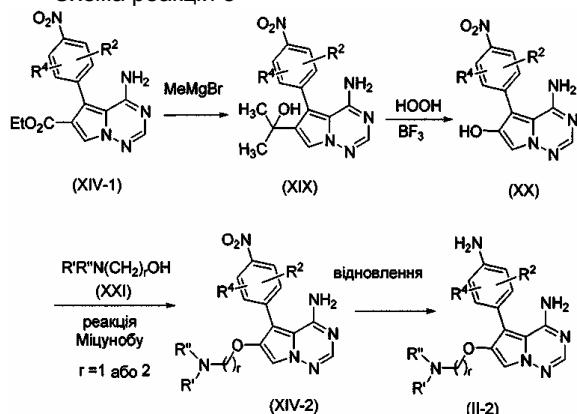


Застосування проміжного продукту (XIV-1) для одержання проміжного продукту формули (II-2) показане нижче на схемі реакцій 8. Сполуку формули (XIV-1) вводять у реакцію з надлишком метилованого реагенту Грин'єра та одержують третинний спирт формули (XIX). Цю сполуку піддають окисному перегрупуванню та гідролізу за допомогою пероксиду водню та кислоти Льюїса, такої як BF_3 , і одержують гідроксисполуку формули (XX). Реакція сполуки (XX) із заміщеним спиртом формули (XXI) при умовах проведення реакції Міцунобу, наприклад, з використанням ДЕАД (діетилазодикарбоксилат), ТФФ, дає проміжний продукт формули (XIV-2). Відновлення нітрогрупи сполуки формули (XIV-2), описане при одержанні сполуки формули (II-1) на схемі реакцій 6, дає проміжний продукт формули (II-2) [формули (II), у якій R^3 означає $\text{R}'\text{R}''\text{N}(\text{CH}_2)_r\text{O-}$ і R' і R'' є такими, як описано для схеми реакцій 8].

Сполуку формули (II-2) можна використати для одержання сполуки формули (I) [у якій R^3 означає групу формули $\text{R}'\text{R}''\text{N}(\text{CH}_2)_r\text{O-}$ і R' і R'' є такими, як описано для схеми реакцій 8] за

допомогою послідовності реакцій, зазначеної на схемі реакцій 1.

Схема реакцій 8



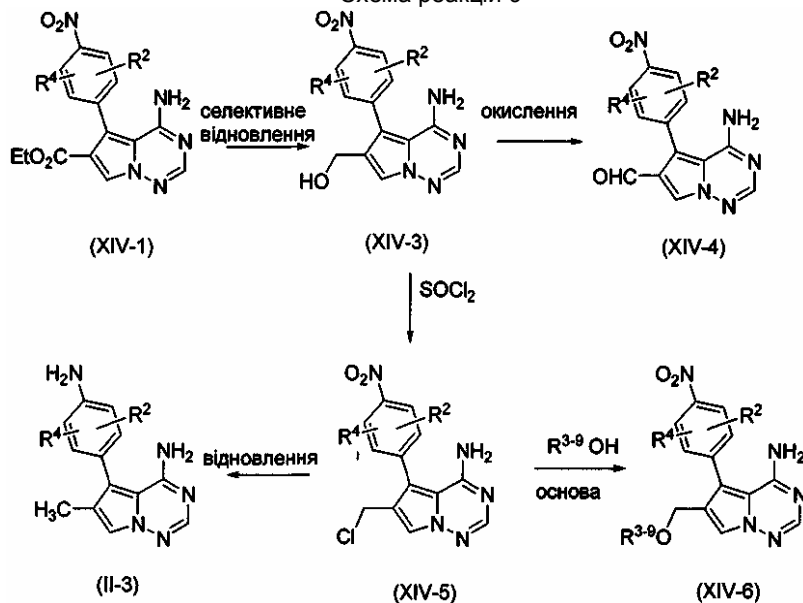
де
R', R'' незалежно вибрані з групи, що включає
H і (C₁-C₆)алкіл
або

R' і R'' можуть бути зв'язані один з одним з
утворенням 5- або 6-членного гетероциклічного

кільця, що містить ще атом N, O або S і у разі
необхідності можуть бути заміщені (C₁-C₆)алкілом.

Сполуку формули (XIV-1), отриману, як це
показано вище на схемі реакцій 6, використовують
для одержання численних інших проміжних
продуктів формул (IV-3)-(XIV-7), як це показано
нижче на схемі реакцій 9. Наприклад, селективне
відновлення складноєфірної групи в сполучі
формули (XIV-1) з використанням, наприклад,
ДІБАГ у ТГФ, дає сполучу формули (XIV-3).
Окислення спирту (XIV-3) в альдегід формули
(XIV-4) проводять за стандартною методикою,
такою як використання періодинану - реагенту
Десса-Мартіна в метилехлориді. Сполуку
формули (XIV-3) також можна перетворити на
відповідний хлорид формули (XIV-5) за
допомогою, наприклад, тіонілхлориду.
Відновлення нітрогрупи та хлору в сполучі
формули (XIV-5) з використанням Ni Ренея, дає
проміжний продукт формули (II-3). Реакція сполучу
формули (XIV-5) зі спиртом формули R³⁻⁹-OH і
основою, такою як гідрид натрію, дає простий ефір
формули (XIV-6).

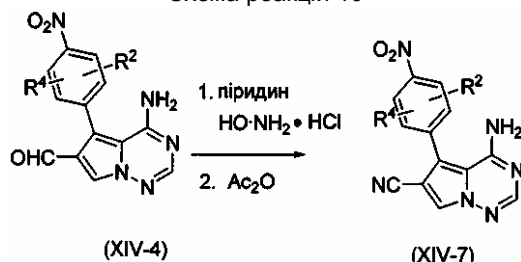
Схема реакцій 9

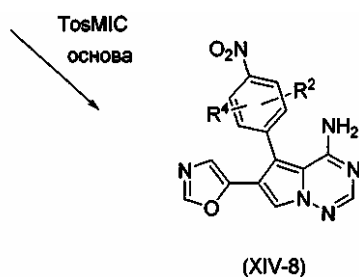


Як показано вище на схемі реакцій 9, сполучу
формули (XIV-4) також можна використати для
одержання нітрилу формули (XIV-7) за
двостадійною методикою: шляхом реакції з
гідроксиамінгідрохлоридом і піридином з
подальшою дегідратацією проміжного оксиму з

використанням оцтового ангідриду. Альдегід
формули (XIV-4) також можна перетворити на
проміжний ізоксазол формули (XIV-8) за реакцією
з тозилметилізоціанидом (TosMIC) у присутності
основи, такої як карбонат калію, у протонному
розчиннику, такому як метанол.

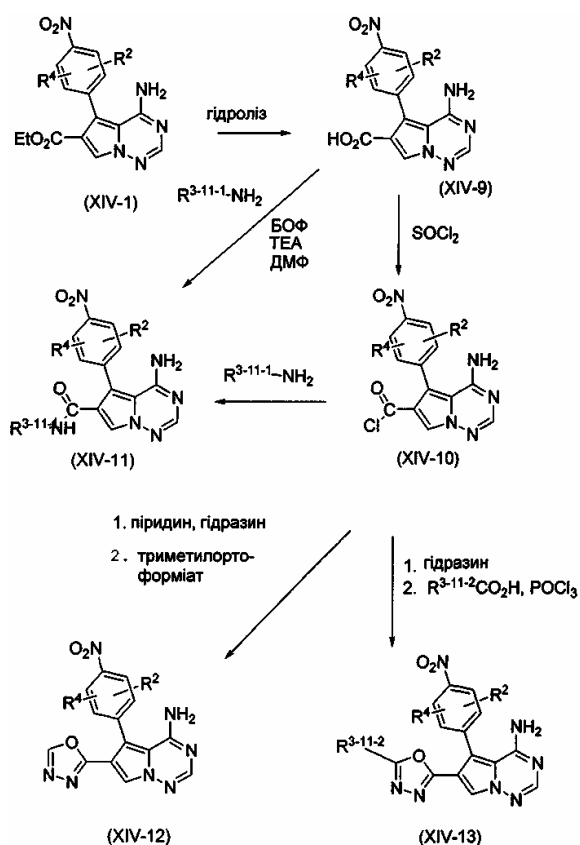
Схема реакцій 10





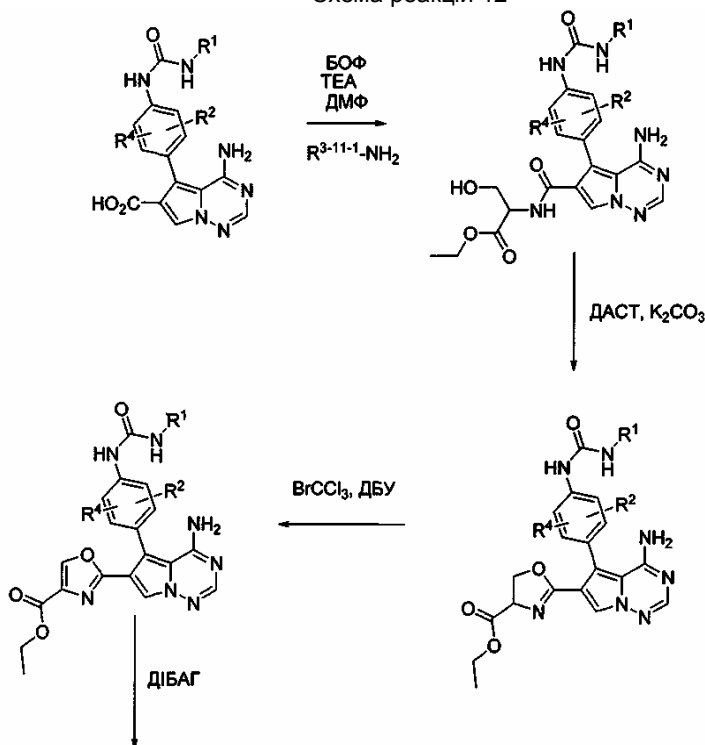
Проміжний продукт формули (XIV-1) також можна використати для одержання інших амідів і гетероциклів, як це показано на схемі реакцій 11. Після гідролізу сполуки (XIV-1) при стандартних умовах у відповідну кислоту формули (XIV-9) перетворення в амід формули (XIV-11) проводять або безпосередньо з використанням аміну формули $R^{3-11-1}-NH_2$, БОФ і основи, такої як TEA, або шляхом попереднього перетворення на хлорангідрид кислоти формули (XIV-10), який потім вводять у реакцію з аміном формули $R^{3-11-1}-NH_2$. Хлорангідрид кислоти формули (XIV-10) також використовують для одержання оксадіазолів формул (XIV-12) і (XIV-13) за реакцією або з 1) гіdraзином і триметилортоформіатом з одержанням оксадіазолу формули (XIV-12), або з 2) гіdraзином, карбоною кислотою формули $R^{3-11-2}-CO_2H$ і дегідратуючим реагентом, таким як $POCl_3$, з одержанням заміщеного оксадіазолу формули (XIV-13).

Схема реакцій 11



Проміжні продукти формул (XIV-1)-(XIV-13) після цього можна у разі необхідності відновити та одержати відповідні аміни формули (II) і, у свою чергу, сполуки формули (I).

Схема реакцій 12



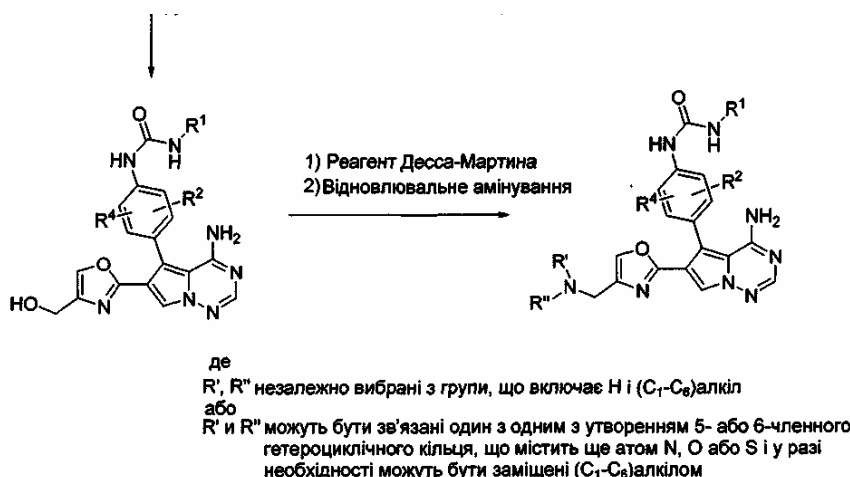
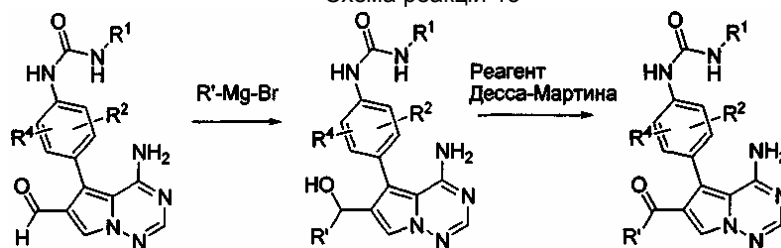


Схема реакцій 13



де
R', R'' незалежно вибрані з групи, що включає
заміщений (C₁-C₆)алкіл та (C₃-C₆)циклоалкіл

Також слід розуміти, що вихідні речовини наявні в продажу або легко синтезуються за стандартними методиками, добре відомими у цій галузі техніки. Такі методики включають, але не обмежуються тільки ними, перетворення, зазначені в цьому винаході.

Якщо не зазначено іншого, то реакції звичайно проводять в інертних органічних розчинниках, які не змінюються в умовах проведення реакції. До них належать прості ефіри, такі як діетиловий ефір, 1,4-діоксан і тетрагідрофуран, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрачлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан, трихлоретан і тетрачлоретан, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан, і фракції мінерального масла, спирти, такі як метанол, етанол і ізопропанол, ніторметан, диметилформамід і ацетонітрил. Також можна використовувати суміші цих розчинників.

Реакції звичайно проводять при температурі в діапазоні від 0 до 150°C, більш прийнятно - від 0 до 70°C. Реакції можна проводити при атмосферному, підвищеному або зниженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5бар). Звичайно їх проводять при атмосферному тиску на повітрі або в інертному газі, звичайно азоті.

Проліки, що відповідають цьому винаходу, звичайно можна приготувати відповідно до звичайних методик, добре відомих у цій галузі техніки.

Наприклад, гідроксигрупи можна перетворити на складноефірні групи за реакцією сполук із

хлорангідридами або ангідридами карбонових кислот у стандартних умовах. Гідроксигрупу також можна перетворити на карбоксильну групу за реакцією сполук із хлорформіатами у стандартних умовах.

Солі сполук, зазначених у цьому винаході, можна одержати шляхом виділення сполук у вигляді гідрохлоридів, які одержують обробкою вільної основи безводним HCl у підходящому розчиннику, такому як ТГФ. Звичайно необхідні солі сполуки, що відповідає цьому винаходу, можна одержати in situ під час остаточного виділення та очищення сполуки за методиками, добре відомими у цій галузі техніки. Необхідну сіль також можна одержати відповідно до окремої реакції очищеної сполуки у формі її вільної основи з підходящою органічною або неорганічною кислотою з виділенням солі, що утворилася в такий спосіб. Ці методики є загальноприйнятими та повинні бути очевидними для фахівця в цій галузі техніки.

Крім того, для нестійких або реакційноздатних груп сполуки, що відповідає цьому винаходу, при використанні кожної із зазначених вище методик може знадобитися введення та відщиплення захисних груп. Захисні групи звичайно можна ввести та видалити звичайними способами, добре відомими в цій галузі техніки (див., наприклад, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)).

Для застосування як активних сполук, сполуки, що відповідають цьому винаходу, більш прийнятно виділяти в більш-менш чистому вигляді, тобто

більш-менш вільними від залишків, що утворилися при синтезі. Ступінь чистоти можна визначити за методиками, відомими хіміку або фармацевту (див., зокрема, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo). Більш прийнятним є, якщо чистота сполук становить більше 99% (мас/мас), а у разі необхідності можна використовувати сполуки чистотою, що становить більше 95%, 90% або 85%.

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, мають несподіваним корисним фармакологічним і фармакокінетичним спектром активності. Тому вони придатні для застосування як лікарські засоби для лікування та/або профілактики порушень у людей і тварин.

Внаслідок своєї антипроліферативної здатності сполуки, що відповідають цьому винаходу, окремо або в комбінації з іншими активними компонентами, є застосовними для лікування та/або профілактики гіперпроліферативних порушень у ссавців. Показання, опосередковані гіперпроліферативними порушеннями, означають протікання захворювань або патологічних станів, прогресування яких принаймні частково зумовлено проліферацією.

Цей винахід також стосується способу застосування сполук або композицій, описаних у цьому винаході, для лікування або Запобігання, або для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики гіперпроліферативних порушень у ссавців. Цей спосіб включає введення пацієнту, який потребує цього (або ссавцю), включаючи людину, кількості сполуки, її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або композиції, що відповідає цьому винаходу, яка є ефективною для лікування або Запобігання порушенню.

Цей винахід також стосується способу застосування сполук, що відповідають цьому винаходу, у якості профілактичних або хіміопереджувальних засобів для профілактики у ссавців гіперпроліферативних порушень, описаних у цьому винаході. Цей спосіб включає введення ссавцю, який потребує цього, включаючи людину, кількості сполуки, що відповідає цьому винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі чи складного ефіру, що є ефективною для затримки або ослаблення виникнення порушення.

Гіперпроліферативні захворювання включають, але не обмежуються тільки ними, солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, травного тракту, сечових шляхів, очей, печінки, шкіри, голови та шиї, щитовидної залози, парашитовидної залози і їх віддалених метастазів. Ці порушення також включають лімфоми, саркоми та лейкози.

Цей винахід також стосується способу застосування сполук, що відповідають цьому винаходу, у якості профілактичних або хіміопереджувальних засобів для профілактики у ссавців гіперпроліферативних порушень, описаних у цьому винаході. Цей спосіб включає

введення ссавцю, який потребує цього, включаючи людину, кількості сполуки, що відповідає цьому винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, яка є ефективною для затримки або ослаблення виникнення порушення.

Приклади раку молочної залози включають, але не обмежуються тільки ними, інвазивну карциному з епітелію проток, інвазивну долькову карциному, преінвазивну карциному з епітелію проток і преінвазивну долькову карциному.

Приклади раку дихальних шляхів включають, але не обмежуються тільки ними, дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легенів, а також аденому бронха та плевролегеневу бластоми.

Приклади раку головного мозку включають, але не обмежуються тільки ними, гліому стовбура мозку та гіпофальмічну гліому, астроцитому мозочка та головного мозку, медуллобластоми, епендимому, а також пухлину гіпофіза, нейроектодерми та шишкоподібної залози.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, але не обмежуються тільки ними, рак передміхурової залози та тестикулярний рак. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, але не обмежуються тільки ними, рак ендометрію, шийки матки, яєчників, піхви та вульви, а також саркому матки.

Пухлини травного тракту включають, але не обмежуються тільки ними, рак заднього проходу, ободової кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, шлунка, підшлункової залози, прямої кишки, тонкої кишки та слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають, але не обмежуються тільки ними, рак сечового міхура, полового члена, нирок, ниркової лоханки, сечоводу та сечівника.

Типи раку очей включають, але не обмежуються тільки ними, внутрішньоочну меланому та ретингалуому.

Приклади раку печінки включають, але не обмежуються тільки ними, гепатоцелюлярну карциному (гепатоцелюлярні карциноми у фіброламельярній формі та без неї), холангіокарциному (карциному внутріпечінкової жовчної протоки) і змішану гепатоцелюлярну холангіокарциному.

Типи раку шкіри включають, але не обмежуються тільки ними, плоскоклітинну карциному, саркому Капоші, злоякісну меланому, рак шкірних клітин Меркеля та немеланомний рак шкіри.

Типи раку голови та шиї включають, але не обмежуються тільки ними, рак гортані/підглоткової ділянки/носоглотки/ротоглоткової ділянки та рак губи і порожнини рота.

Лімфоми включають, але не обмежуються тільки ними, пов'язану зі СНІД лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, ходжкінську лімфому та лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуються тільки ними, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, лімфосаркому та рабдіоміосаркому.

Лейкози включають, але не обмежуються тільки ними, гострий мієлолейкоз, гострий лімфогалузний лейкоз, хронічний лімфоблейкоз, хронічний мієлолейкоз і волосатоклітинний лейкоз.

Ці порушення добре охарактеризовані у людей, але при аналогічній етіології можуть спостерігатися і в інших ссавців, і їх можна лікувати за допомогою сполук і/або фармацевтичних композицій, що відповідають цьому винаходу.

Аналіз, описаний у цій заявці, є однією з методик, за допомогою якої можна визначити активність сполуки при лікуванні порушень, описаних у цьому винаході.

В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується лікарського засобу, що містить принаймні одну сполуку, що відповідає цьому винаходу. В іншому варіанті здійснення цей винахід стосується лікарського засобу, що містить принаймні одну сполуку, що відповідає цьому винаходу, разом з одними або більшою кількістю фармакологічно безпечних інертних наповнювачів або носіїв, наприклад, гідроксипропілцелюлози, а також її застосування в зазначених вище цілях.

Активний компонент може діяти системно і/або місцево. Для цього його можна вводити підходящим способом, наприклад, перорально, парентерально, пульмонально, назально, сублінгвально, лінгвально, трансбукально, ректально, черезшкірно, кон'юнктивально, у вухо або у вигляді імплантату.

При таких шляхах введення активний компонент можна вводити в підходящій формі застосування. Огляд форм застосування наведений у публікації Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

Застосовні пероральні лікарські форми включають лікарські форми, з яких активний компонент виділяється швидко та/або в модифікованій формі, такі як, наприклад, таблетки (таблетки без покриття або з покриттям, наприклад, з ентросолубільним покриттям), капсули, таблетки з покриттям із цукру, гранули, округлі гранули, порошки, емульсії, суспензії, розчини та аерозолі. Такі фармацевтичні композиції пролонгованої дії описані в публікації Part 8, Chapter 91 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

Парентеральне введення можна проводити з виключенням стадії усмокування (внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, внутрішньохребтово або внутрішньопоперечно). Застосовні парентеральні лікарські форми включають препарати для ін'єкції та вливання у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів і стерильних порошків. Такі парентеральні фармацевтичні композиції описані в публікації Part 8, Chapter 84 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo.

В одному варіанті здійснення цей винахід стосується внутрішньовенного (ВВ) введення активної сполуки, наприклад, у вигляді болюсної

ін'єкції (тобто у вигляді однієї дози, наприклад, за допомогою шприца), вливання протягом невеликого проміжку часу (наприклад, протягом до 1 год.) або вливання протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом більше 1 год.). Введення також можна проводити шляхом періодичного дозування. Об'єм, що вводиться, може змінюватись залежно від умов і звичайно становить від 0,5 до 30 або від 1 до 20 мл для болюсної ін'єкції, від 25 до 500 або від 50 до 250 мл для вливання протягом невеликого проміжку часу та від 50 до 1000 або від 100 до 500 мл для вливання протягом тривалого періоду часу.

Лікарські форми повинні бути стерильними та апірогенними. Вони можуть бути засновані на водних розчинниках або сумішах водних і органічних розчинників. Прикладами є етанол, поліетиленгліколь (ПЕГ) 300 або 400, водні розчини, що містять циклодекстрини або емульгатори, такі як лецитин, Pluronic F68®, Solutol HS15® або Cremophor®. Більш прийнятними є водні розчини.

Розчини, призначені для внутрішньовенного введення, звичайно є ізотонічними та забезпечують нормальний водний баланс організму наприклад, що мають значення рН від 3 до 11, від 6 до 8 або близько 7,4.

Як упаковку для ВВ розчинів можна використовувати скляні або пластмасові контейнери, наприклад, закупорені гумовими пробками флакони. Вони можуть містити об'єми рідин, що дорівнюють від 1 до 1000 або від 5 до 50 мл. Для введення пацієнтові розчин можна взяти безпосередньо із флакона. Для цього може бути більш прийнятним приготування активного компонента у твердій формі (наприклад, у вигляді ліофілізату) і його розчинення шляхом додавання розчинника у флакон безпосередньо перед введенням.

Розчини для вливання більш прийнятно упаковувати в контейнери, виготовлені зі скла або пластмаси, наприклад, флакони або м'які контейнери, такі як пакети. Вони можуть містити об'єми рідин, що дорівнюють від 1 до 1000, від 50 до 500 мл.

Форми, придатні для інших шляхів введення, включають, наприклад, інгаляційні фармацевтичні форми (включаючи ті, що застосовуються в порошкових інгаляторах, розпилювачах), назальні краплі/розчини, аерозолі; таблетки або капсули, які вводять лінгвально, сублінгвально або трансбукально, суппозиторії, препарати для вух і очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосйони, що підлягають збовтуванню, мікстури), ліпофільні суспензії, мазі, креми, молочко, пасти, розпорошені порошки та імплантати.

Активні компоненти можна переводити в зазначені вище лікарські форми за методикою, що сама по собі є відомою. Її здійснюють із використанням інертних нетоксичних фармацевтично прийнятних наповнювачів. До них, зокрема, належать носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори (наприклад, додецилсульфат натрію),

диспергувальні реагенти (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та натуральні біополімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як оксиди заліза), і агенти, що змінюють смак і/або запах.

При введенні людям у випадку перорального введення рекомендується вводити дози, що становлять від 0,001 до 100 мг/кг або від 0,01 до 20 мг/кг. У випадку парентерального введення, такого як, наприклад, внутрішньовенне або назальне, що проводять крізь слизові оболонки, трансбукальне або інгаляційне, рекомендується вводити дози, що становлять від 0,001 до 0,60 мг/кг, більш прийнятно - від 0,01 до 30 мг/кг.

Незважаючи на зазначене вище в деяких випадках може знадобитися відхилення від зазначених кількостей, а саме, залежно від маси тіла, шляху введення, індивідуальної реакції на активний компонент, способу приготування та часу або інтервалу між введеннями. Зокрема, у деяких випадках можна використовувати кількість, меншу, ніж зазначена мінімальна, а в інших випадках буде перевищена зазначена максимальна кількість. У випадку введення більш значних кількостей може виявитися доцільним їх поділ на кілька розділених доз, які вводять протягом доби.

У наведених нижче методиках досліджень і прикладах, якщо не зазначено іншого, значення, наведені у відсотках і частинах, є масовими. Співвідношення кількостей розчинників, співвідношення змішування та концентрації для розчинів рідина/рідина є об'ємними.

А. Приклади

Загальні методики синтезу

Якщо не зазначено іншого, то вираз "концентрують при зниженому тиску" означає використання роторного випарника Buchi при тиску, що дорівнює приблизно 15 мм рт.ст.

Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводять із використанням пластинок Whatman® зі скляною підкладкою, попередньо покритих силікагелем 60A F-254 250 мкм. Візуалізацію пластинок проводять за допомогою однієї або більшої кількості таких методик: (а) освітлення ультрафіолетовим випромінюванням, (б) обробка парами йоду, (с) занурення пластинки в 10% розчин фосфорномолібденової кислоти в етанолі з подальшим нагріванням і/або (д) занурення пластинки в розчин сульфату церію з подальшим нагріванням. Хроматографію на колонці (флеш-хроматографію) проводять із використанням силікагелю 230-400 меш EM Science®.

"Блок струшування" означає застосування струшуючого пристрою моделі BTS3000 виробництва фірми J=Kem Scientific при швидкості 150-180 обертів/хв.

Спектри протонного (^1H) ядерного магнітного резонансу (ЯМР) знімають на спектрометрі Varian 400 Mercury Plus (400 МГц) з використанням Me_4Si (δ 0,00) або залишкового протонованого розчинника (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) в якості стандарту. Спектри вуглецю (^{13}C) ЯМР знімають на спектрометрі Varian 400 Mercury

Plus (400 МГц) (100 МГц) з використанням розчинника (CDCl_3 δ 77,0; $\text{d}_3\text{-MeOD}$; δ 49,0; $\text{d}_6\text{-DMSO}$ δ 39,5) в якості стандарту.

ВЕРХ - мас-спектри з електророзпиленням (ВЕРХ EP-NC) для характеризування знімають за допомогою системи ВЕРХ Gilson, що має детектор зі змінною довжиною хвилі, встановлений на 254 нм, колонки YMC pro C-18 (2×23 мм, 120 Å) і мас-спектрометру з іонною пасткою Finnigan LCQ з іонізацією електророзпиленням. Спектри сканують у діапазоні 120-1200 ат.од. маси з використанням змінного часу пробігу іонів відповідно до кількості іонів у джерелі. Використовують такі елюенти А: 2% ацетонітрилу у воді з додаванням 0,02% ТФК і В: 2% води в ацетонітрилі з додаванням 0,018% ТФК. Елюювання в градієнтному режимі від 10% В до 95% протягом 3,5 хв. при швидкості потоку, що дорівнює 1,0 мл/хв., використовують при початковому часі витримування 0,5 хв. і кінцевому часі витримування при 95% В - 0,5 хв. Повний час експерименту дорівнює 6,5 хв.

Препаративну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), якщо вона необхідна, проводять за допомогою приладу Gilson 215 Liquid Handler з насосом Gilson 322 і детектором Gilson UV-VIS-155, установленим на довжину хвилі 254 нм, або з насосом Shimadzu LC-8A і детектором Shimadzu SPD-10A, установленим на довжину хвилі 220 нм, в обох випадках з колонкою YMC Pac Pro 18 (150×20 мм). Елюентом А є ацетонітрил з додаванням 0,01% трифтороцтової кислоти та елюентом В є вода з додаванням 0,01% трифтороцтової кислоти. Звичайно використовують градієнтний режим від 10% А/90% В до 90% А/10% В протягом 15-25 хв. Збирають необхідні фракції та розчинник вилучають у вакуумі та одержують кінцеву сполуку у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

Для поділу енантімерів можна використовувати ВЕРХ із застосуванням хіральної колонки. Умови проведення аналізу при використанні колонки Chiralcel OD-H® (4,6×150 мм) і приладу Shimadzu ВЕРХ є такими. 30% Елюенту А=гексан (0,1% Et_3N) і 70% елюенту В=1:1 MeOH-EtOH (0,1% Et_3N) протягом 15 хв. при швидкості потоку, що дорівнює 1,0 мл/хв., детектування в УФ-зоні при довжині хвилі, що дорівнює 235 нм. Умови препаративного поділу при використанні колонки Chiralcel OD® (20×150 мм) і приладу Gilson 215 ВЕРХ є такими. 30% Елюенту А=гексан (0,1% Et_3N) і 70% елюенту В=1:1 MeOH-EtOH (0,1% Et_3N) протягом 15 хв. при швидкості потоку, що дорівнює 1,0 мл/хв., детектування в УФ-зоні при довжині хвилі, що дорівнює 235 нм, з використанням приблизно 75 мг речовини при одному інжектуванні.

Використовують середовища для вирощування RPMI, які випускає фірма GIBCO®.

Назви за номенклатурою ІЮПАК (Міжнародний союз теоретичної та прикладної хімії), утворені за допомогою програмного забезпечення ACD/Name Version 7,0, що випускається Advanced Chemistry Development (U.S.A.).

Абревіатури та скорочення

¹H-ЯМР - спектроскопія протонного ядерного магнітного резонансу
³¹P-ЯМР - спектроскопія ядерного магнітного резонансу фосфору-31
 AcOH - оцтова кислота
 (Ac)₂O - оцтовий ангідрид
 атм. - атмосфера
 br - широкий
 БОФ - бензотриазол-1-ілокси-
 трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат
 Bu - бутил
 АЦН - ацетонітрил
 Ac₂O - оцтовий ангідрид
 AcOH - оцтова кислота
 Celite® - торговельна назва діатомової землі,
 що випускається компанією
 Celite Corp.
 CD₃CN - ацетонітрил-d₃
 CD₃OD - метанол-d₄
 d - дублет
 ДХЕ - дихлоретан
 ДХМ - дихлорметан
 dd - подвійний дублет
 ДІБАГ - діізобутилалюмінійгідрид
 ДМФ - N,N-диметилформамід
 ДМСО - диметилсульфоксид
 ДМСО-d₆ - диметилсульфоксид-d₆
 екв. - еквівалент(и)
 ЕР-NC - мас-спектрометрія
 електророзпиленням
 Et₃N - триетиламін
 Et₂O - діетиловий ефір
 EtOAc - етилацетат
 EtOH - етанол
 ФБС - фетальна бичача сироватка
 г - грам(и)
 год - година(и)
 ВЕРХ - вискоєфективна рідинна
 хроматографія
 Гц - герц
 J - константа спин-спінової взаємодії ЯМР
 л - літр(літри)
 РХМС - рідинна хроматографія-мас-
 спектрометрія
 ГМДСЛ - гексаметилдисилазид літію
 М - концентрація в молях
 Me - метил
 MeOH - метанол
 мг - міліграм(и)
 МГц - мегагерц
 хв - хвилина(хвилини)
 мл - мілілітр
 ммоль - мілімоль
 РХСТ - рідинна хроматографія середнього
 тиску
 МС - мас-спектрометрія
 Ms - метансульфоніл
 н. - нормальна концентрація
 нМ - концентрація в наномолях
 Рг - пропіл
 ру-БОФ - бензотриазол-1-іл-
 окситрипіролідінфосфонійгексафторфосфат
 q - кватет
 Ni Реня - нікель Реня
 R_f - коефіцієнт утримання в ТШХ

сегнетова сіль - тартрат калію-натрію

RPMI - Roswell Park Memorial Institute

ЧУ - час утримання

КТ - кімнатна температура

s - синглет

t- триплет

TEA - триетиламін

ТФК - трифтороцтова кислота

ТГФ - тетрагідрофуран

ТШХ - тонкошарова хроматографія

TosMIC - тозилметилізоціанид

ТФФ - трифенілфосфін

Ts - п-толуолсульфоніл

об./об. - відношення об'єму до об'єму

об./об./об. - відношення об'єму до об'єму до

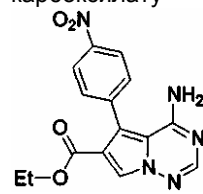
об'єму

мкл - мікролітр

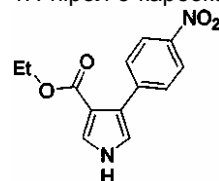
мкм - мікромметр

Одержання проміжних продуктів

Проміжний продукт А: Одержання етил-4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату

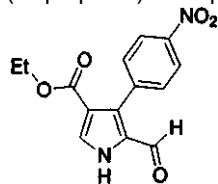


Стадія 1: Одержання етил-4-(4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату



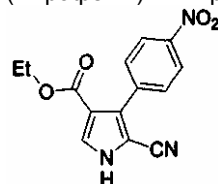
До 1М розчину гексаметилдисилазиду літію в ТГФ (102,4мл, 102,4ммоль), охолодженого до -77°C, краплями протягом 30хв. додають 1-[(ізоціанометил)сульфоніл]-4-метилбензол (20,0г, 102,4ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (100мл). Розчин перемішують ще 15хв. і потім краплями додають етил-(2Е)-3-(4-нітрофеніл)акрилат (22,66г, 102,4ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (250мл) протягом 1год. Реакційній суміші дають нагрітися до КТ протягом 17год. До реакційної суміші додають насичений водний розчин NaHCO₃ (200мл), а потім EtOAc (500мл). Розчин переносять у ділительну лійку, і органічний шар відокремлюють і промивають за допомогою H₂O (100мл). Водні шари піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×150мл). Об'єднані органічні шари збирають, сушать (MgSO₄), концентрують на силікагелі та очищають за допомогою хроматографії на колонці (від 100% CH₂Cl₂ до 95:5об./об. CH₂Cl₂-EtOAc) і одержують 16,65г зазначеної вище сполуки у вигляді оранжевої/жовтої твердої речовини (63,98ммоль, вихід 62%). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11,78 (br s, 1 H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 4,18-4,13 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,21 (t, J=7,1Гц, 3H); РХМС ЧУ=2,90хв.; ТШХ R_f=0,47 (95:5об./об. CH₂Cl₂-EtOAc).

Стадія 2: Одержання етил-5-форміл-4-(нітрофеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилату



До розчину ДХЕ (100мл) додають ДМФ (14,96мл, 194,4ммоль) і охолоджують у бані із солі з льодом. Коли повільно додають POCl_3 (18,12мл, 194,4ммоль), утворюється білий осад. Розчину дають нагрітися до КТ при енергійному перемішуванні протягом 30хв. Завись повторно охолоджують у бані із солі з льодом. Етил-4-(4-нітрофеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилат (46,00г, 176,8ммоль) додають у вигляді суспензії в ДХЕ (500мл). Реакцію проводять при охолодженні в бані із солі з льодом протягом 1год. і потім реакційній суміші дають нагріватися при КТ протягом 17год. До реакційної суміші додають ацетат натрію (79,75г, 972,2ммоль) у воді (600мл) і розчин нагрівають при 80°C протягом 1год. Після охолодження до КТ розчин переносять у ділильну лійку та органічний шар відокремлюють, а водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою CH_2Cl_2 (2×150мл). Об'єднані органічні шари збирають, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують досуха. Неочищену речовину нагрівають зі зворотним холодильником у толуолі (2л) і до гарячого розчину додають гексани (200мл). Розчину дають повільно остудитися та протягом наступних 2 днів утворюються кристали. Кристали збирають, промивають за допомогою Et_2O (500мл) і сушать у вакуумі та одержують 25,53г зазначеної вище сполуки у вигляді золотавих голок (88,57ммоль, вихід 50%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,94 (br s, 1H), 9,29 (d, $J=0,8\text{Гц}$, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,81 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 4,12-4,06 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 1,15-1,11 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); PXMC $\text{CHU}=2,75\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,16$ (95:5об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc}$).

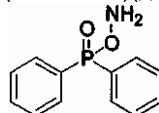
Стадія 3: Одержання етил-5-ціано-4-(нітрофеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилату



До розчину піридину (400мл) додають етил-5-форміл-4-(нітрофеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилат (24,55г, 85,17ммоль), а потім гідроксиламінгідрохлорид (6,51г, 93,7ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 2год., додають оцтовий ангідрид (17,68мл, 187,4ммоль) і розчин нагрівають при 80°C протягом 17год. Після охолодження до КТ реакційну суміш частково концентрують у вакуумі та потім розбавляють за допомогою EtOAc (300мл) і H_2O (300мл). Розчин переносять у ділильну лійку та органічний шар відокремлюють, а водні шари піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні шари збирають, сушать

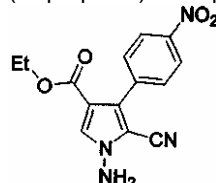
(Na_2SO_4), фільтрують і концентрують досуха. Неочищену речовину після цього розтирають із $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1:1об./об., 300мл). Тверду речовину збирають, промивають за допомогою Et_2O (150мл) і сушать у вакуумі та одержують 18,94г зазначеної вище сполуки у вигляді пухкої білої твердої речовини (66,40ммоль, вихід 78%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 13,24 (br s, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 4,16-4,10 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,18-1,15 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); PXMC $\text{CHU}=2,97\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,20$ (95:5об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc}$).

Стадія 4: Одержання (аміноокси)(дифеніл)фосфіноксиду



До гідроксиламінгідрохлориду (15,86г, 228,2ммоль) в H_2O (35мл), охолодженого в бані із солі з льодом, додають 7,1н NaOH (27,4мл, 194,4ммоль), а потім 1,4-діоксан (100мл). Розчин енергійно перемішують протягом 15хв. і потім хлордифенілфосфіноксид (20,00г, 84,52ммоль) додають у вигляді розчину в 1,4-діоксані (100мл). Розчин перемішують ще 15хв. і утворюється білий осад, який відфільтровують. Тверду речовину суспендують в 0,25н NaOH (250мл) при перемішуванні в бані із солі з льодом протягом 1год. Потім тверду речовину збирають, промивають за допомогою H_2O (100мл) і ретельно сушать у вакуумі та одержують 7,09г зазначеної вище сполуки у вигляді білої порошкоподібної твердої речовини (30,4ммоль, вихід 36%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 7,72-7,67 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 6H); ^{31}P -ЯМР (DMCO-d_6) δ 23,11 (br s, 1P).

Стадія 5: Одержання етил-1-аміно-5-ціано-4-(нітрофеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилату



До розчину ДМФ (625мл) додають етил-5-ціано-4-(нітрофеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилат (17,97г, 63,00ммоль), а потім NaNH , 60% дисперсія в мінеральному маслі (3,02г, 75,59ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 15хв. і потім додають (аміноокси)(дифеніл)фосфіноксид (17,63г, 75,59ммоль), і розчин нагрівають при 80°C протягом 17год. Після охолодження до КТ додають насичений водний розчин NaHCO_3 (500мл), а потім EtOAc (400мл) і переносять у ділильну лійку та органічний шар відокремлюють, а водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×200мл). Об'єднані органічні шари збирають, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують досуха. Неочищену речовину після цього розтирають із сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-гексани}$ (1:1об./об. 400мл). Тверду речовину збирають, промивають гексанами (100мл), сушать у вакуумі, суспендують в EtOAc і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 15хв. і потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі і потім сушать у

вакуумі та одержують 14,15г зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої порошкоподібної речовини (47,12ммоль, вихід 75%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,29-8,27 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 6,71 (brs, 2H), 4,14-4,09 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,17 -1,14 (t, J=7,1Гц, 3H); РХМС ЧУ=2,91хв.; ТШХ R_f = 0,30 (95:5об./об. CH_2Cl_2 -EtOAc).

Стадія 6: Одержання цільової сполуки

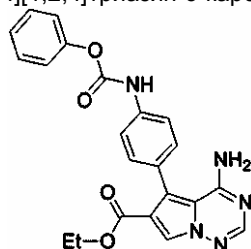
До розчину формаміду (74,9мл, 1,88 моль) додають етил-1-аміно-5-ціано-4-(нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилат (14,15г, 47,12ммоль). Розчин нагрівають при 195°C протягом 2год. і потім йому дають остигнутися до КТ протягом 17год. Кристалічну тверду речовину збирають і промивають за допомогою EtOAc (2×100мл) і потім за допомогою H_2O (100мл). Тверду речовину сушать у вакуумі та одержують 10,20г зазначеної вище сполуки у вигляді бронзової кристалічної твердої речовини (31,16ммоль, вихід 66%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,27-8,25 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 5,52 (brs, 1H), 4,10-4,05 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,11-1,07 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[M+H]^+$ =328; РХМС ЧУ=2,51хв.; ТШХ R_f =0,20 (3:1об./об. CH_2Cl_2 -EtOAc).

Проміжний продукт В: Одержання етил-4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



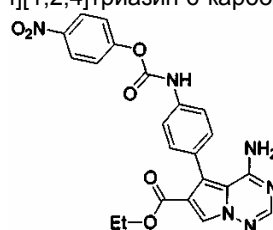
Нікель Реня поміщають у колбу, що містить 20мл абсолютного EtOH. Каталізатор розтирають із абсолютним EtOH (3×20мл). У колбу з каталізатором додають суспензію етил-4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (4,0г, 12,2ммоль) в абсолютному EtOH (600мл)/ТГФ (200мл). Колбу відкачують і заповнюють воднем (3×) і потім реакційну суміш приміщують в атмосферу водню (1атм.) і перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують крізь шар Celite® і промивають великою кількістю суміші EtOH/ТГФ (3:1) і одержують 3,60г зазначеної вище сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (вихід 96%) ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (brs, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,0Гц, 2H), 5,31 (br s, 2H), 4,07 (q, J=7,4Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[M+H]^+$ =298; РХМС ЧУ=1,64хв.; ТШХ R_f =0,30 (ацетон/ CH_2Cl_2 1:3).

Проміжний продукт С: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[(феноксикарбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



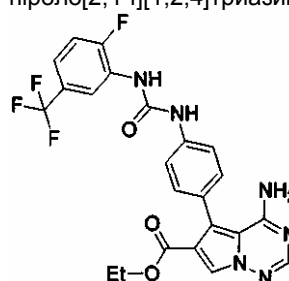
При перемішуванні до розчину проміжного продукту В (1,0г, 3,4ммоль) у ТГФ (33мл) додають піридин (0,33мл, 4,0ммоль), потім фенілхлорформіат (0,42мл, 3,4ммоль) при -40°C. Осаджується деяка кількість твердої речовини. Суміш перемішують при КТ протягом 2год. Потім додають додаткову кількість фенілхлорформіату (0,02мл, 0,10ммоль) і суміш перемішують при КТ протягом ще півгодини. Реакційну суміш фільтрують, промивають водою (3×5мл) і сумішшю EtOAc-гексани (9:1об./об.) (3×5мл) і одержують зазначену вище сполуку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (600мг, 43%). Фільтрат концентрують у вакуумі та додатково очищають за допомогою хроматографії на колонці (від 30:70:1 до 80:20:1об./об./об. EtOAc-гексани- NH_4OH) і одержують додаткову кількість цільової сполуки (570мг, 40%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 5,07 (br s, 1H), 4,06 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,08 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[M+H]^+$ =418; РХМС ЧУ=2,81хв.

Проміжний продукт D: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-(нітрофенокси)карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту С, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-нітрофенілхлорформіату замість фенілхлорформіату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=9,3Гц, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,9Гц, 2H), 4,07 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,09 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[M+H]^+$ =463; РХМС ЧУ=3,29хв.

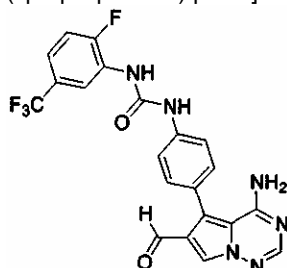
Проміжний продукт Е: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



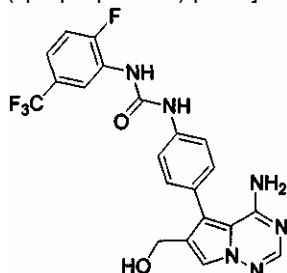
До суспензії проміжного продукту С (210мг, 0,45ммоль) у ТГФ:ДМФ 4:1 (8мл) додають Et_3N (0,20мл, 1,4ммоль) і 2-фтор-5-(трифторметил)анілін (0,18мл, 1,36ммоль). Цю суміш перемішують при КТ до завершення реакції, а потім реакційну суміш випарюють досуха та очищають за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/ H_2O) і

одержують продукт у вигляді жовтої твердої речовини (80мг, 35%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,97 (d, $J=4,0\text{Гц}$, 1H), 8,62 (d, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,6-7,3 (m, 5H), 4,10 (q, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 1,11 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=503$; РХМС ЧУ=3,50хв.; ТШХ $R_f=0,40$ (3:1 об./об. CH_2Cl_2 -ацетон).

Проміжний продукт F: Одержання N-[4-(4-аміно-6-форміліпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Стадія 1: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини

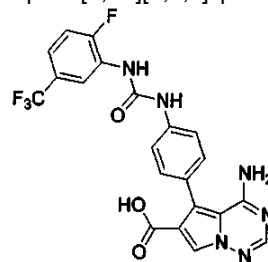


До розчину ТГФ (8,0мл) додають проміжний продукт E (80,0мг, 0,16ммоль), а потім ДІБАГ (0,8мл, 0,8ммоль, 1,0М розчин у ТГФ). Реакційну суміш перемішують при КТ, трьома порціями додаючи ДІБАГ (2,4мл, 2,4ммоль, 1,0М розчин у ТГФ), доки ВЕРХ не вкаже на завершення реакції. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і реакцію зупиняють насиченим водним розчином сегнетової солі. Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc (4х). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і випарюють і одержують неочищене масло, яке очищають за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/ H_2O), і одержують жовту тверду речовину (40,0мг, 55%). ^1H -ЯМР (CD_3CN) δ 8,61 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,42-7,32 (m, 4H), 4,50 (s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=461$; РХМС ЧУ=2,87хв.

Стадія 2: Одержання цільової сполуки N-[4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини (40,0мг, 0,09ммоль) розчиняють у ТГФ (5,0мл) і до неї додають періодинан-реагент Десса-Мартина (44,0мг, 0,10ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ, доки ВЕРХ не вкаже на завершення реакції. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і промивають насиченим водним розчином $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1:1 (3х). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2х). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і випарюють

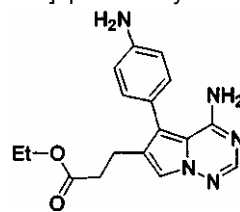
і одержують неочищене масло, яке очищають за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/ H_2O), і одержують жовту тверду речовину (35,0мг, 88%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 9,76 (s, 1H), 8,61 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,46 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,30 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=459$; РХМС ЧУ=2,95хв.

Проміжний продукт G: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти

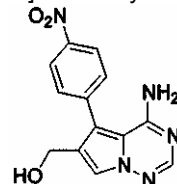


До розчину проміжного продукту E (720,0мг, 1,433ммоль) в 5мл MeOH і 3мл ТГФ додають 1М NaOH (3,58мл, 3,58ммоль) і реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 12год. Реакційну суміш охолоджують і піддають розподілу між CHCl_3 і сульфатним буфером з рН2. Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують і одержують коричневу тверду речовину (623мг, вихід 92%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,17 (bs, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,98 (d, $J=2\text{Гц}$, 1H), 8,62 (dd, $J=2\text{Гц}$, 8Гц, 1H), 8,07 (3, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,32 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 5,0 (bs, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=475,2$; РХМС ЧУ=2,56хв.; ТШХ $R_f=0,26$ (1:1:0,02 об./об./об. ТГФ: CH_2Cl_2 :MeOH).

Проміжний продукт H: Одержання етил-3-[4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]пропаноату



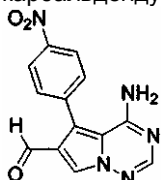
Стадія 1: Одержання [4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]метанолу



До розчину ТГФ (10мл) додають проміжний продукт A (500мг, 1,53ммоль), а потім ДІБАГ (3мл, 3ммоль, 1,0М розчин у толуолі). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1год. Додають додаткову кількість ДІБАГ (1,5мл, 1,5ммоль, 1,0М розчин у толуолі) і перемішують при КТ протягом ще 1год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і реакцію зупиняють насиченим водним розчином сегнетової солі. Реакційну суміш

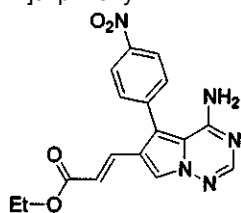
екстрагують за допомогою EtOAc (4×). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і випарюють та одержують неочищену тверду речовину (435мг, 100%), яку прямо використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (d, $J=9,2\text{Гц}$, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, $J=9,3\text{Гц}$, 2H), 5,07 (t, $J=5,5\text{Гц}$, 1H), 4,38 (d, $J=5,2\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=286$; РХМС ЧУ=0,59хв.

Стадія 2: Одержання 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбальдегіду



До розчину ТГФ (80мл) додають 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-іл]метанол (435мг, 1,53ммоль), а потім періодинан - реагент Десса-Мартіна (4мл, 1,89ммоль, 15мас.% в CH_2Cl_2). Реакційну суміш перемішують при КТ, доки ВЕРХ не вкаже на завершення реакції (5год.). Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і промивають насиченим водним розчином $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1об./об.) (3×). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і випарюють і одержують неочищену жовту тверду речовину (433мг, 100%), яку прямо використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=284$; РХМС ЧУ=2,48хв.

Стадія 3: Одержання етил-(2Е)-3-[4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-іл]акрилату



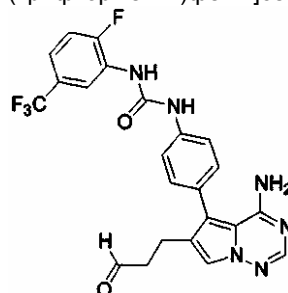
До суспензії гідриду літію (68мг, 4,0ммоль) у ТГФ (5мл) в атмосфері N_2 додають триетилфосфоноацетат (498мг, 2,22ммоль). Суміш перемішують при КТ протягом 30хв. і до реакційної суміші додають суспензію 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбальдегіду (433мг, 1,53ммоль) у ТГФ (15мл). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год. Потім її охолоджують до КТ, повільно додають водний розчин NaHCO_3 , а потім EtOAc. Органічний шар збирають і водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари сушать (Na_2SO_4) і випарюють і одержують неочищену жовту тверду речовину, яку очищають за допомогою хроматографії на колонці (від 10:90 до 90:10об./об. EtOAc-гексани) і одержують цільову сполуку (480мг, 89%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,42 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,43 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 6,36 (d, $J=16\text{Гц}$, 1H), 4,16 (q,

$J=7,1\text{Гц}$, 2H), 1,23 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=354$; РХМС ЧУ=3,12хв.

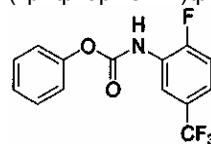
Стадія 4: Одержання цільової сполуки

Суспензію PtO_2 (16мг, 0,070ммоль) в оцтовій кислоті (0,5мл) додають до суспензії етил-(2Е)-3-[4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-іл]акрилату (144мг, 0,408ммоль) в оцтовій кислоті (2мл) в атмосфері N_2 . Колбу відкачують і заповнюють воднем (3×), і реакцію проводять в атмосфері водню (1атм.) протягом 1 дня. Додають додаткову кількість PtO_2 (50мг, 0,22ммоль) в оцтовій кислоті (0,5мл) і реакцію проводять в атмосфері H_2 протягом ще 1 дня. Реакційну суміш фільтрують крізь шар Celite і промивають за допомогою MeOH. Її випарюють досуха, розбавляють за допомогою EtOAc і промивають водним розчином Na_2CO_3 . Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×). Органічну фазу сушать (Na_2SO_4), фільтрують і випарюють досуха та одержують зазначену вище сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (120мг, вихід 90%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,84 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 4,06 (q, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 2,82 (t, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 2,48 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 1,18 (t, $J=7,8\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=326$; РХМС ЧУ=1,20хв.

Проміжний продукт І: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(3-оксопропіл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини

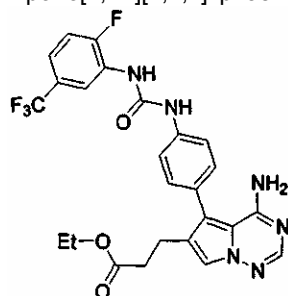


Стадія 1: Одержання феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату



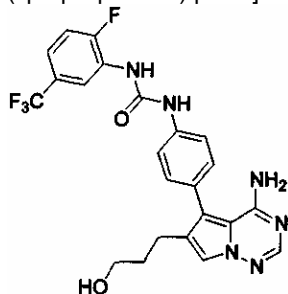
При перемішуванні до розчину 2-фтор-5-(трифторметил)аніліну (3,00г, 16,7ммоль) у ТГФ (80мл) додають піридин (2,71мл, 33,5ммоль), а потім фенілхлорформіат (3,15мл, 25,1ммоль) при КТ. Осаджується деяка кількість твердої речовини. Суміш перемішують при КТ протягом ночі. До реакційної суміші додають воду та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний розчин промивають водою (2×) і сушать над MgSO_4 і потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі та очищають за допомогою хроматографії на колонці (від 10:90 до 30:70об./об. EtOAc-гексани) і одержують цільову сполуку (3,1г, 62%). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,36 (br s, 1H), 8,15 (d, $J=7,1\text{Гц}$, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H); ТШХ $R_f=0,39$ (9:1об./об. гексани-EtOAc).

Стадія 2: Одержання етил-3-(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)пропаноату



До розчину ТГФ (2,0мл) додають проміжний продукт Н (80мг, 0,25ммоль), а потім феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамат (74мг, 0,25ммоль) і триетиламін (34мкл, 0,25ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C і їй дають повільно нагрітися до КТ протягом ночі. Розчин концентрують у вакуумі досуха та потім очищають за допомогоюю хроматографії на колонці (від 5:95 до 50:50об./об. EtOAc-гексани) і одержують цільову сполуку (66мг, 50%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 4,06 (q, J=7,0Гц, 2H), 2,84 (t, J=7,5Гц, 2H), 2,50 (t, J=7,4Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,0Гц, 3H); МС [M+H]⁺=531; РХМС ЧУ=3,29хв.

Стадія 3: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(3-гідроксипропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини

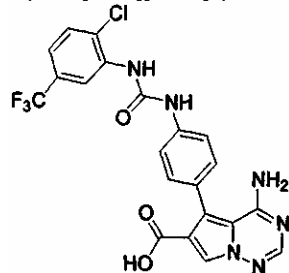


До розчину ТГФ (6мл) додають етил-3-(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)пропаноат (62мг, 0,12ммоль), а потім ДІБАГ (0,6мл, 0,6ммоль, 1,0М розчин у толуолі). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1год. Додають додаткову кількість ДІБАГ (1,2мл, 1,2ммоль, 1,0М розчин у толуолі) і перемішують при КТ протягом ще 1год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і реакцію зупиняють насиченим водним розчином сегнетової солі. Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc (4×). Об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄), фільтрують і випарюють досуха та одержують неочищену жовту тверду речовину (56мг, 98%), яку прямо використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,6Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 3,50 (t, J=7,1Гц, 2H), 2,61 (t, J=7,8Гц, 2H), 1,77 -1,65 (m, 2H); МС [M+H]⁺=489; РХМС ЧУ=2,50хв.

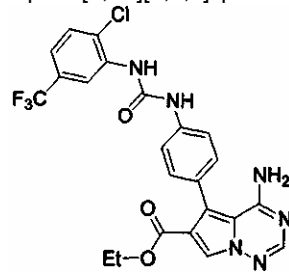
Стадія 4: Одержання цільової сполуки

До розчину ТГФ (5мл) додають N-{4-[4-аміно-6-(3-гідроксипропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовину (55мг, 0,11ммоль), а потім періодинан-реагент Десса-Мартіна (0,29мл, 0,14ммоль, 15мас.% в CH₂Cl₂). Реакційну суміш перемішують, доки ВЕРХ не вкаже на завершення реакції (2год.). Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і промивають насиченим водним розчином NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 1:1 (3×). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари сушать (Na₂SO₄) фільтрують і випарюють і одержують неочищену жовту тверду речовину (53мг, 96%), яку використовують без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62-7,28 (m, 6H), 2,71 (t, J=7,5Гц, 2H), 2,41 (t, J=7,4Гц, 2H); МС [M+H]⁺=487; РХМС ЧУ=2,62хв.

Проміжний продукт J: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



Стадія 1: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



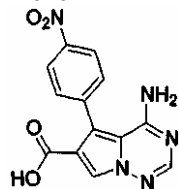
До розчину ДХЕ (5мл) додають проміжний продукт В (300мг, 1,01ммоль), а потім 2-хлор-1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (0,32мл, 2,12ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері N₂ при КТ протягом 1год. і потім до реакційної суміші додають 2н водний розчин HCl (0,50мл, 1,01ммоль), а потім ДМФ (5мл). Розчин нагрівають при 80°C протягом 1год. Після охолодження до КТ розчин розбавляють за допомогою EtOAc, переносять у ділільну лійку та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари збирають, сушать, концентрують і очищають за допомогоюю хроматографії на колонці (95:5об./об. CH₂Cl₂-NeOH). Отримані фракції, що містять продукт, концентрують і розтирають із CH₂Cl₂ і гексанами. Продукт відфільтровують і

сушать у вакуумі та одержують 408мг зазначеної вище сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,79ммоль, вихід 78%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,56 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,34 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 5,10 (brs, 1H), 4,09 (q, $J=7,0\text{Гц}$, 2H), 1,12 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=519$; РХМС $\text{ЧУ}=3,58\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,26$ (95:5об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NeOH}$).

Стадія 2: Одержання цільової сполуки

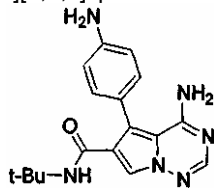
До розчину MeOH (20мл) і ТГФ (50мл) додають етил-4-аміно-5-[4-[(2-хлор-5-(трифторметил)феніл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (381мг, 0,73ммоль), а потім 1н водний розчин NaOH (7,34мл, 7,34ммоль). Потім реакційну суміш нагрівають в атмосфері N_2 при 60°C протягом 17год. Після охолодження до КТ розчин частково випарюють на ротаторному випарнику і потім обробляють за допомогою 1н HCl (7,34мл, 7,34ммоль). Утворюється осад, який збирають і промивають водою та одержують 324мг зазначеної вище сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,66ммоль, вихід 90%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 12,29 (br s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 7,55 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 5,05 (br s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=491$; РХМС $\text{ЧУ}=3,15\text{хв.}$; ТШХ $R_f<0,1$ (5:4:1 06./06./06. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc-MeOH}$).

Проміжний продукт К: Одержання 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти

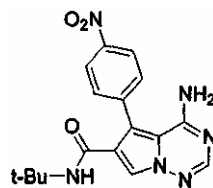


Суспензію проміжного продукту А (1,04г, 3,18ммоль) в EtOH (10мл), ТГФ (5мл) і 1н NaOH (5,56мл, 5,56ммоль) перемішують при 80°C протягом 6год. Гомогенний розчин охолоджують до КТ і обробляють краплями за допомогою 1н HCl (5,56мл). Реакційну суміш концентрують у вакуумі та отриману тверду речовину розтирають із водою та одержують зазначену вище сполуку у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. МС $[\text{M}+\text{H}]^+=300,2$; РХМС $\text{ЧУ}=1,37\text{хв.}$

Проміжний продукт L: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)-N-(трет-бутил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду

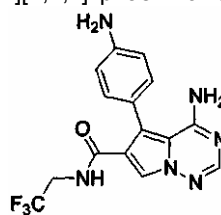


До розчину толуолу (10мл) додають 2М триметилалюміній у гексанах (1,37мл, 2,75ммоль), а потім 2-метилпропан-2-амін (0,14мл, 1,37ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 15хв. і потім додають проміжний продукт А (300мг, 0,92ммоль). Розчин нагрівають при 110°C протягом 17год. Після охолодження до КТ повільно додають 1н HCl до припинення виділення бульбашок. Додають EtOAc, а потім обережно додають водний розчин NaHCO_3 . Розчин переносять у ділільну лійку, органічну фазу збирають, а водну фазу піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc ($3\times 20\text{мл}$). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), концентрують і очищають за допомогою хроматографії на колонці (50:45:5об./об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOAc/MeOH}$) і одержують 181мг зазначеної вище сполуки (0,51ммоль, вихід 56%). ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,25 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,39 (s, 1H), 1,25 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=355$; РХМС $\text{ЧУ}=2,42\text{хв.}$

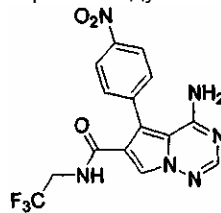
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 6,69 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,04 (br s, 1H), 1,14 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=325$; РХМС $\text{ЧУ}=1,38\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,15$ (95:5об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NeOH}$).

Проміжний продукт М: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



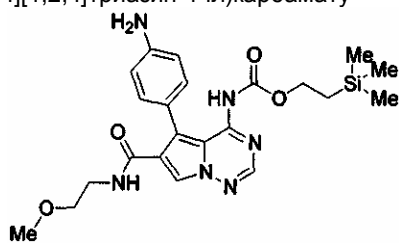
До розчину тіонілхлориду (15мл) додають проміжний продукт К (495мг, 1,73ммоль) і нагрівають при 50°C протягом 3год. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрують досуха, вилучаючи ТГФ. Реакційну суміш після

цього розбавляють 2,2,2-трифторетиламінідгидрохлоридом (587мг, 4,33ммоль) і триетиламіном (1,15мл, 8,66ммоль) у ТГФ (8мл) і перемішують при КТ протягом ночі. Розчин досуха випарюють на роторному випарнику, розбавляють за допомогою EtOAc (50мл), переносять у ділильну лійку та промивають водою (50мл). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (4×20мл), сушать (MgSO₄) фільтрують і концентрують досуха. Потім її розтирають із EtOAc/MeOH. Продукт збирають і одержують 490мг зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 74%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,77 (t, J=6,2Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,9Гц, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H); МС [M+H]⁺=381,1; РХМС ЧУ=2,33хв.).

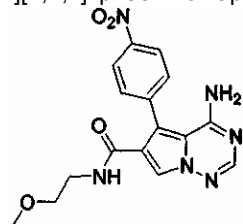
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H); МС [M+H]⁺=351,2; РХМС ЧУ=1,14хв.

Проміжний продукт N: Одержання 2-(триметилсиліл)етил-(5-(4-амінофеніл)-6-((2-метоксіетил)аміно)карбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамату



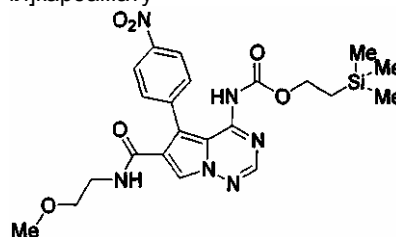
Стадія 1: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду (проміжний продукт L, стадія 1), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метоксіетанаміну замість 2-метилпропан-2-аміну. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,22 (d, J=8,7Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (t, J=5,6Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,9Гц, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 2H); МС [M+H]⁺=357; РХМС ЧУ=1,83хв.

Стадія 2: Одержання 2-(триметилсиліл)етил[6-((2-метоксіетил)аміно)карбоніл]-5-(4-

нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамату

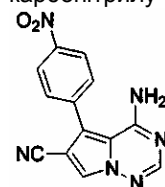


До розчину ДМФ (100мл) додають 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід (4,03г, 11,3ммоль), а потім 60мас.% NaH у мінеральному маслі (1,13г, 28,3ммоль). Розчин перемішують протягом 15хв. і потім додають 4-нітрофеніл 2-(триметилсиліл)етилкарбонат (3,52г, 12,4ммоль). Розчин перемішують в атмосфері N₂ протягом 2год. До реакційної суміші додають MeOH до припинення виділення бульбашок і потім додають EtOAc (50мл). Розчин переносять у ділильну лійку та промивають за допомогою 1н NaOH (20мл) і водою (20мл). Органічну фазу збирають, сушать (Na₂SO₄) і очищують за допомогою хроматографії на колонці та одержують 3,60г зазначеної вище сполуки (7,15ммоль, вихід 63%). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,38 (d, J=8,5Гц, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,5Гц, 2H), 5,87-5,86 (m, 1H), 4,17 (t, J=8,3Гц, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,36 (t, J=5,0Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 0,93 (t, J=8,1Гц, 2H), -0,01 (s, 9H); МС [M+H]⁺=501; РХМС ЧУ=3,17хв.

Стадія 3 Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(триметилсиліл)етил[6-((2-метоксіетил)аміно)карбоніл]-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)карбамату замість проміжного продукту А. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,04 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,3Гц, 2H), 5,36 (br s, 2H), 3,99 (t, J=8,3Гц, 2H), 3,29-3,25 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 0,88-0,84 (m, 2H), -0,01 (s, 9H); МС [M+H]⁺=471; РХМС ЧУ=3,04хв.

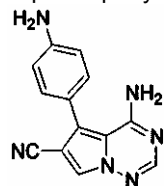
Проміжний продукт O: Одержання 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонітрилу



До розчину піридину (8,75мл) додають 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбальдегід (проміжний продукт Н, стадія 2) (500мг, 1,77ммоль), а потім гідроксиламінідгидрохлорид (135мг, 1,94ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 1год., додають оцтовий ангідрид (366мл, 3,88ммоль) і розчин нагрівають при 80°C протягом 17год. Після охолодження до КТ реакційну суміш частково випарюють на роторному випарнику і потім розбавляють за допомогою EtOAc (50мл) і H₂O

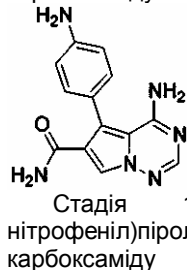
(50мл). Розчин переносять у ділительну ліжку, і органічний шар відокремлюють, а водні шари піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×25мл). Об'єднані органічні шари збирають, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують досуха та одержують коричневу тверду речовину. Показано, що вона являє собою суміш сполуки 1:1 цільової сполуки та N-[6-ціано-5-(4-нітрофеніл)-піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]-ацетаміду. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 4H), 1,74 (s, 3H); МС [M+H]⁺=281,2, 323,0; РХМС ЧУ=2,48хв.

Проміжний продукт Р: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонітрилу

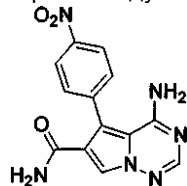


Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту О замість проміжного продукту А. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,33 (d, J=9,0Гц, 2H); МС [M+H]⁺=251,3; РХМС ЧУ=0,40хв.

Проміжний продукт Q: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



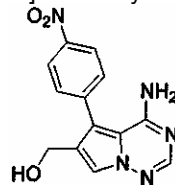
Суміш проміжного продукту О (80мг, 0,29ммоль) у сірчаній кислоті (1мл) перемішують при КТ протягом ночі. Реакцію повільно зупиняють насиченим розчином бікарбонату натрію до припинення виділення газу. Потім реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3×5мл) і ТГФ (3×5мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують досуха та одержують коричневу тверду речовину. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,22 (d, J=9,0Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,6Гц, 2H); МС [M+H]⁺=299,1; РХМС ЧУ=1,15хв.

Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-

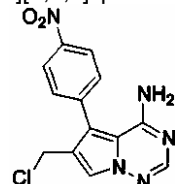
f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (br s, 2H), 7,53 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,33 (d, J=9,0Гц, 2H); МС [M+H]⁺=269,3; РХМС ЧУ=0,19хв.

Проміжний продукт R: Одержання [4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]метанолу



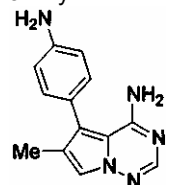
До розчину ТГФ (10мл) додають проміжний продукт А (500мг, 1,53ммоль), а потім ДІБАГ (3мл, 3ммоль, 1,0М розчин у толуолі). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1год. Додають додаткову кількість ДІБАГ (1,5мл, 1,5ммоль, 1,0М розчин у толуолі) і продовжують перемішування при КТ протягом ще 1год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і реакцію зупиняють насиченим водним розчином сегнетової солі. Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc (4×). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і випарюють і одержують неочищену тверду речовину (435мг, 100%), яку прямо використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J=9,2Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,3Гц, 2H), 5,07 (t, J=5,5Гц, 1H), 4,38 (d, J=5,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=286; РХМС ЧУ=0,59хв.

Проміжний продукт S: Одержання 6-(хлорметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Суміш проміжного продукту R (522мг, 1,83ммоль) у тіонілхлориді (10мл) перемішують при 50°C протягом 1год. Потім її концентрують досуха та одержують коричневу тверду речовину. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=8,9Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,9Гц, 2H), 4,70 (s, 2H); МС [M+H]⁺=304,3; РХМС ЧУ=2,44хв.

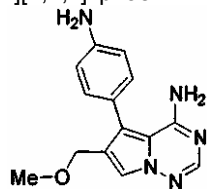
Проміжний продукт T: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



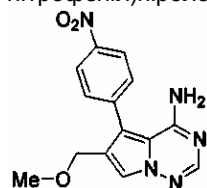
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту S замість проміжного продукту А. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,86 (d,

$J=8,5\text{Гц}$, 2H), 2,11 (s, 3H); МС $[M+H]^+=240,3$; РХМС ЧУ=1,06хв.

Проміжний продукт U: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Стадія 1: Одержання 6-(метоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

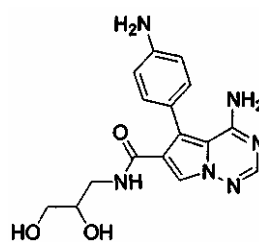


До розчину тіонілхлориду (20мл) додають проміжний продукт R (873мг, 3,06ммоль) і нагрівають зі зворотним холодильником в атмосфері N_2 протягом 2год. Після охолодження до КТ реакційну суміш досуха випарюють на роторному випарнику, вилучаючи CH_2Cl_2 . Потім реакційну суміш розбавляють за допомогою MeOH (20мл) і потім додають 60мас.% NaH у мінеральному маслі (489мг, 12,2ммоль). Розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 6год. Після охолодження до КТ розчин досуха випарюють на роторному випарнику, розбавляють за допомогою EtOAc (50мл), переносять у ділильну ліжку та промивають водою (50мл). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc ($4 \times 20\text{мл}$), сушать ($MgSO_4$), фільтрують і очищають за допомогою хроматографії на колонці (95:5об./об. CH_2Cl_2 :MeOH). Отримані чисті фракції поєднують, випарюють і розтирають із сумішшю CH_2Cl_2 /діетиловий ефір. Продукт збирають і одержують 470мг зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,57ммоль, вихід 51%). 1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ 8,30 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,21 (s, 3H); МС $[M+H]^+=300$; РХМС ЧУ=2,07хв.; ТШХ $R_f=0,54$ (95:5об./об. CH_2Cl_2 -NeOH).

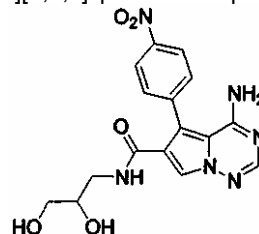
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-(метоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту А. 1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 6,64 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,19 (s, 3H); МС $[M+H]^+=270$; РХМС ЧУ=0,26хв.; ТШХ $R_f=0,30$ (95:5об./об. CH_2Cl_2 -NeOH).

Проміжний продукт V: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-N-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду

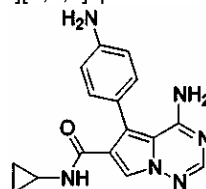


До розчину проміжного продукту К (550мг, 1,84ммоль), 3-аміно-1,2-пропандіолу (251мг, 2,76ммоль), триетиламіну (1,0мл, 7,4ммоль) і ДМФ (20мл) додають ру-БОФ (1051мг, 2,02ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та залишок розтирають спочатку з водою, а потім з 30% водним розчином етанолу та одержують 318мг зазначеної вище сполуки у вигляді жовтогарячої/жовтої твердої речовини (вихід 47%). МС $[M+H]^+=373,2$; РХМС ЧУ=1,21.

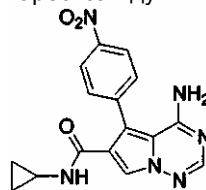
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-N-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. 1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (t, $J=6\text{Гц}$, 1H) 7,02 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,05 (bs, 1H), 4,75 (bs, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,38-3,43 (m, 1H), 3,36-3,16 (m, 3H), 3,03-2,85 (m, 1H). МС $[M+H]^+=343,2$; РХМС ЧУ=1,02хв.

Проміжний продукт W: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)-N-циклопропілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



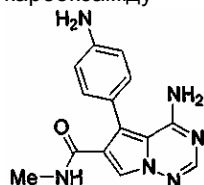
Методику, яка використовувалась для одержання 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-(4-

нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду (проміжний продукт L, стадія 1), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклопропіламіну замість 2-метилпропан-2-аміну. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,93 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,58 (s, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 0,62-0,54 (m, 2H), 0,46-0,41 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=339,2$; РХМС ЧУ=1,40хв.

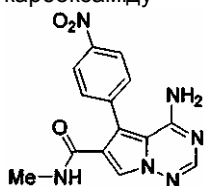
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-N-циклопропіл-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,33 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 0,34-0,24 (m, 2H), 0,067-0,032 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=309,3$; РХМС ЧУ=0,23хв.

Проміжний продукт Х: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)-N-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-N-метил-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



До розчину тіонілхлориду (10мл) додають проміжний продукт К (300мг, 1,00ммоль) і нагрівають при 50°C протягом 3год. Після охолодження до КТ реакційну суміш досуха випарюють на роторному випарнику, вилучаючи ТГФ. Потім реакційну суміш розбавляють за допомогою 2М метиламіну в ТГФ (40мл) і перемішують при КТ протягом ночі. Розчин досуха випарюють на роторному випарнику, розбавляють за допомогою EtOAc (50мл), переносять у ділільну лійку та промивають водою (50мл). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc ($4 \times 20\text{мл}$), сушать (Na_2SO_4), фільтрують і досуха випарюють на роторному випарнику. Потім її розтирають із сумішшю EtOAc/MeOH. Продукт збирають і одержують 240мг зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (240мг, (вихід 76%). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,62 (d, $J=4,6\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=313,2$; РХМС ЧУ=0,58хв.).

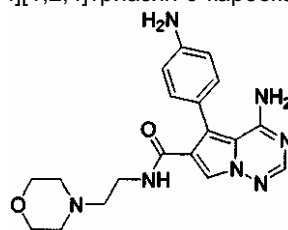
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В,

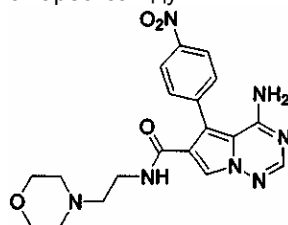
використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

4-аміно-N-метил-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,00 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 6,61 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,19-4,12 (m, 1H), 2,59 (d, $J=4,6\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=281,3$; РХМС ЧУ=1,03хв.

Проміжний продукт Y: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Стадія 1: Одержання 4-аміно-N-(2-морфолін-4-ілетил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду

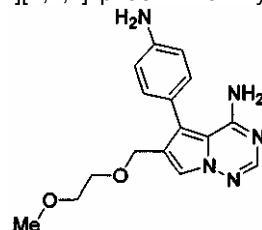


Методику, яка використовувалась для одержання 4-аміно-N-метил-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду (проміжний продукт Х, стадія 1), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-морфолін-4-іл-етиламіну замість метиламіну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,34 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,39 (t, $J=6,6\text{Гц}$, 2H), 2,49-2,40 (m, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=412,2$; РХМС ЧУ=0,28хв.

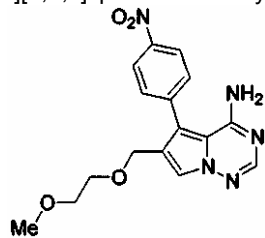
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-N-(2-морфолін-4-ілетил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,04 (br s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 6,85 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=382,3$; РХМС ЧУ=0,17хв.

Проміжний продукт Z: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-[(2-метоксіетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Стадія 1: Одержання 6-[(2-метоксіетокси)метил]-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

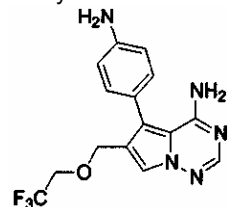


Методику, яка використовувалась для одержання 6-(метоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (проміжний продукт У, стадія 1), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метоксіетанолу замість метанолу. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,35 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,33 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=344,1$; РХМС ЧУ=2,14хв.

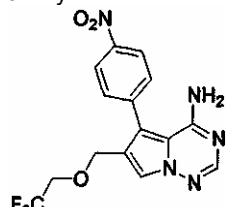
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-[(2-метоксіетокси)метил]-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,17 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,57-3,47 (m, 4H), 3,32 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=314,3$; РХМС ЧУ=0,25хв.

Проміжний продукт АА: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-[(2,2,2-трифторетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Стадія 1: Одержання 5-(4-нітрофеніл)-6-[(2,2,2-трифторетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

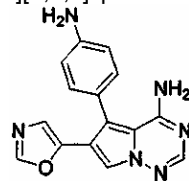


Методику, яка використовувалась для одержання 6-(метоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (проміжний продукт У, стадія 1), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,2-трифторетанолу замість метанолу. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,36 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=368,3$; РХМС ЧУ=2,68хв.

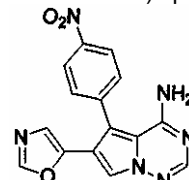
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 5-(4-нітрофеніл)-6-[(2,2,2-трифторетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,93-3,72 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=338,2$; РХМС ЧУ=1,69хв.

Проміжний продукт АВ: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Стадія 1: Одержання 5-(4-нітрофеніл)-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

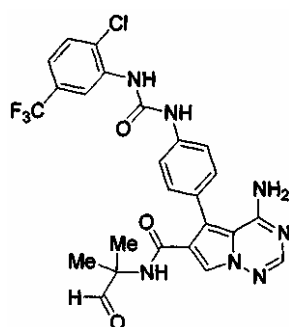


До розчину 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбальдегіду (проміжний продукт Н, стадія 2) (692мг, 2,44ммоль) додають тозилметилізоціанід (477мг, 2,44ммоль) і карбонат калію (338мг, 2,44ммоль) в MeOH. Розчин перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчин сушать і розбавляють за допомогою EtOAc (50мл) і ТГФ (50мл). До реакційної суміші додають воду (50мл). Розчин переносять у ділильну ліжку та органічний шар відокремлюють і промивають розсолем (50мл). Водні шари піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2x50мл). Об'єднані органічні шари збирають, сушать (Na_2SO_4), концентрують на силікагелі та очищають за допомогою хроматографії на колонці (від 100% CH_2Cl_2 до 95:5об./об. CH_2Cl_2 -EtOAc) і одержують 310мг зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 39%). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,70 (s, 1H), 8,31 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,75 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=323,2$; РХМС ЧУ=2,57хв.

Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 5-(4-нітрофеніл)-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,45 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=293,2$; РХМС ЧУ=1,23хв.

Проміжний продукт АС: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[(2-хлор-5-(трифторметил)феніл)аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(1,1-диметил-2-оксоетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



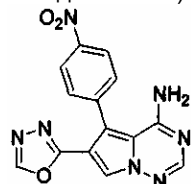
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F (стадія 2), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

4-аміно-5-{4-[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду замість N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,1Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,53 (d, J=9,1Гц, 2H), 7,35 (dd, J=8,8,1,6Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6Гц, 2H), 3,30 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=560,1$; РХМС ЧУ=3,36хв.

Проміжний продукт AD: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Стадія 1: Одержання 5-(4-нітрофеніл)-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



До розчину тіонілхлориду (5мл) додають проміжний продукт К (183мг, 0,613ммоль) і нагрівають при 50°C протягом 3год. Після охолодження до КТ реакційну суміш досуха випарюють на роторному випарнику, вилучаючи ТГФ. Потім реакційну суміш розбавляють піридином (5мл), додають гідразин (100мг, 3,15ммоль) і перемішують при КТ протягом ночі. Розчин досуха випарюють на роторному випарнику, розбавляють триметоксиметаном (10мл) і перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 5год. Розчин досуха випарюють на роторному випарнику та очищають за допомогою ВЕРХ і одержують цільову сполуку (27мг, 14%); ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, J=9,1Гц, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,9Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=324,2$; РХМС ЧУ=2,07хв.

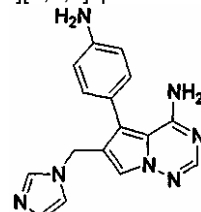
Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В,

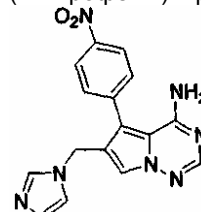
використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

5-(4-нітрофеніл)-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,66 (d, J=8,9Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=294,2$; РХМС ЧУ=0,21хв.

Проміжний продукт AE: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-імідазол-1-ілметилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну



Стадія 1: Одержання 6-імідазол-1-ілметил-5-(4-нітрофеніл)-піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну



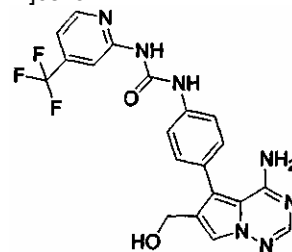
Методику, яка використовувалась для одержання

6-(метоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (проміжний продукт U, стадія 1), використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням імідазолу замість метанолу. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 8,22 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,14 (s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=336,0$; РХМС ЧУ=0,25хв.

Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-імідазол-1-іл метил-5-(4-нітрофеніл)-піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну замість проміжного продукту А. МС $[\text{M}+\text{H}]^+=306,0$; РХМС ЧУ=1,02хв.

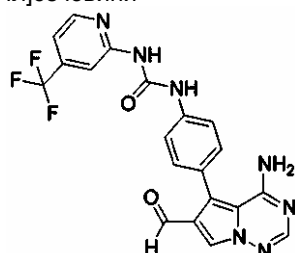
Проміжний продукт AF: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Сполуку прикладу 51 (0,25г, 0,515ммоль) суспендують у ТГФ (5мл) і обробляють 1М розчином ДІБАГ у ТГФ (2мл, 2,06ммоль). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. і реакцію зупиняють насиченим розчином NH_4Cl . Суміш перемішують

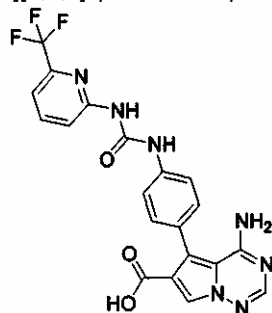
протягом 1 год. Суміш переносять у ділильну лійку та неочищений продукт екстрагують за допомогою EtOAc. Потім органічний шар промивають водою та насиченим розчином NaCl. Потім органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Потім решту твердої речовини розтирають із EtOAc і фільтрують та одержують 0, 22г продукту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (0,496, вихід 96%). 1H -ЯМР (DMCO) δ 11,66 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,53 (d, J=8,7Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, J=6,6Гц, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 4,95 (t, J=5,2Гц, 1H), 4,37 (d, J=5,1Гц, 2H); МС $[M+H]^+$ =444,0; РХМС ЧУ=2,3хв.

Проміжний продукт AG: Одержання N-[4-(4-аміно-6-форміліпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Проміжний продукт AF (1,9г, 4,29ммоль) суспендують у ТГФ (20мл) і обробляють періодинамом Десса-Мартіна (2,0г, 4,71ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та реакцію зупиняють насиченим розчином $NHCO_3$ з додаванням $Na_2S_2O_2$. Суміш перемішують протягом 1 год., потім переносять у ділильну лійку. Неочищений продукт екстрагують за допомогою EtOAc і промивають водою та насиченим розчином NaCl. Потім органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Потім решту твердої речовини розтирають із EtOAc і фільтрують та одержують 1,8г продукту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (4,08, вихід 95%). 1H -ЯМР (DMCO) δ 10,05 (bs, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,52 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,35 (d, J=5,8Гц, 1H); МС $[M+H]^+$ =442,0; РХМС ЧУ=2,81хв.

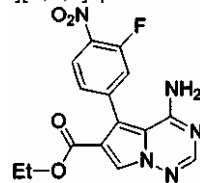
Проміжний продукт АН: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



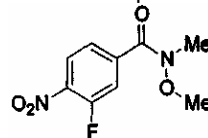
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту G,

використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 144 замість проміжного продукту Е. 1H -ЯМР (DMCO) δ 10,29 (bs, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,0Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,6Гц, 2H); МС $[M+H]^+$ =458,1; РХМС ЧУ=2,51хв.

Проміжний продукт AI: Одержання етил-4-аміно-5-(3-фтор-4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату

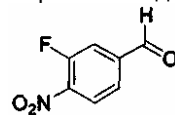


Стадія 1: Одержання 3-Фтор-N-метокси-N-метил-4-нітробензаміду



До розчину CH_2Cl_2 (1л) додають 3-фтор-4-нітробензойну кислоту (100г, 540ммоль) і ЕДКІ (і-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид) (155,3г, 810ммоль), а потім NMM (N-метилморфолін) (178мл, 1,62 моль) і N-метоксиметанамінгідрохлорид (79,0г, 810ммоль). Розчин перемішують в атмосфері N_2 при КТ протягом 17 год. Потім реакційну суміш розбавляють за допомогою 1н HCl (1л), переносять у ділильну лійку та розділяють. Органічну фазу промивають за допомогою 1н NaOH (2×500мл) і водою (250мл). Всі водні шари піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×500мл). Органічні шари поєднують, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 102,3г зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (448ммоль, вихід 83%). 1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ 8,22-8,18 (t, J=8,0Гц, 1H), 7,79-7,76 (d, J=11,5Гц, 1H), 7,60-7,58 (d, J=8,3Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (s, 3H); МС $[M+H]^+$ =229,1; РХМС ЧУ=2,27хв.

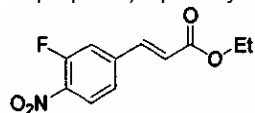
Стадія 2: Одержання етил-3-фтор-4-нітробензальдегіду



До розчину ТГФ (800мл), охолодженому в бані із солі з водою та льодом, додають 3-фтор-N-метокси-N-метил-4-нітробензамід, а потім додають 1М ДІБАГ у ТГФ за допомогою краплинної лійки протягом 30хв. Розчин перемішують в атмосфері N_2 протягом 1 год. Потім реакційну суміш обережно розбавляють за допомогою 1н HCl (500мл) і EtOAc (500мл), переносять у ділильну лійку та розділяють. Органічну фазу промивають за допомогою 1н HCl (3×250мл), 1н NaOH (2×250мл) і водою (250мл). Всі водні шари піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×250мл). Органічні шари поєднують, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі та одержують 67г зазначеної вище сполуки (396ммоль, вихід

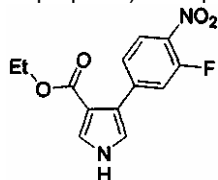
88%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,36-8,32 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,06-8,03 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,95-7,93 (d, $J=9,1$ Гц, 1H).

Стадія 3: Одержання етил-(2E)-3-(3-фтор-4-нітрофеніл)акрилату



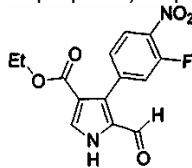
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту Н, стадія 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-3-фтор-4-нітробензальдегіду замість 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-6-карбальдегіду. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,17-8,13 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,04-8,01 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 7,79-7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71-7,67 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,24-4,18 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,29-1,25 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); РХМС ЧУ=3,18.

Стадія 4: Одержання етил-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату



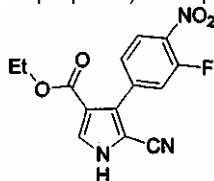
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту А, стадія 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-(2E)-3-(3-фтор-4-нітрофеніл)акрилату замість (2E)-3-(4-нітрофеніл)акрилату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 8,10-8,06 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,74-7,71 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 1H), 4,18-4,13 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,25-1,21 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); РХМС ЧУ=3,05хв.

Стадія 5: Одержання етил-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-5-форміл-1H-пірол-3-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту А, стадія 2, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату замість етил-4-(4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,99 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,17-8,13 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,52-7,50 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,13-4,07 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,16-1,13 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); РХМС ЧУ=2,92.

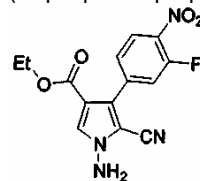
Стадія 6: Одержання етил-5-ціано-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту А, стадія 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-5-форміл-1H-пірол-3-карбоксилату замість 5-форміл-4-(нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,22-8,18 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74-7,71 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,51-7,50 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,16-4,10 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,18-1,15 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадія 7: Одержання етил-1-аміно-5-ціано-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату



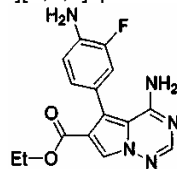
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту А, стадія 5, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-5-ціано-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату замість етил-5-ціано-4-(нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилату.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,23-8,21 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,49-7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,72 (s, 2H).

Стадія 8: Одержання цільової сполуки

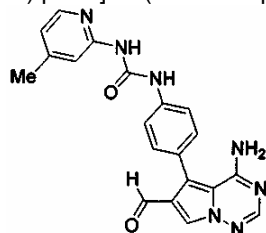
До розчину EtOH (75мл) додають етил-1-аміно-5-ціано-4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-1H-пірол-3-карбоксилат (1,68г, 5,28ммоль) і формамідинацетат (5,49г, 52,8ммоль). Розчин нагрівають при 80°C протягом 17год. Після охолодження до КТ розчин обробляють водою та утворюється осад, який відфільтровують і промивають додатково кількістю води. Потім тверду речовину суспендують у ДХМ і Et₂O. Тверду речовину збирають і промивають за допомогою Et₂O і одержують 1,22г оранжево-жовтої твердої речовини (3,52ммоль, вихід 67%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,18-8,14 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,63 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,41-7,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,12-4,07 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,13-1,10 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); МС [M+H]⁺=346,2; РХМС ЧУ=2,77хв.

Проміжний продукт АJ: Одержання етил-4-аміно-5-(4-аміно-3-фторфеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-6-карбоксилату



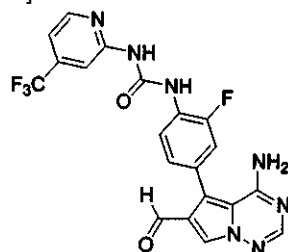
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту 2 замість проміжного продукту А. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,04-7,01 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,11-4,06 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,15-1,11 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); МС [M+H]⁺=316,1; РХМС ЧУ=2,16хв.

Проміжний продукт АК: Одержання N-[4-(4-аміно-6-форміліпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини



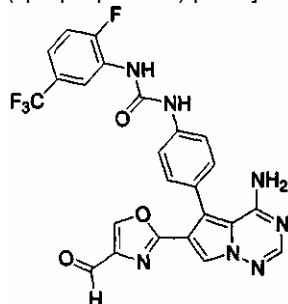
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 258 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,26 (b, 1H), 8,15-8,14 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,45-7,43 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=388,1$; РХМС ЧУ=2,09хв.

Проміжний продукт AL: Одержання N-[4-(4-аміно-6-форміліпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-2-фторфеніл]-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 242 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,16 (s, 1H), 10,13-10,08 (brs, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, J=5,3Гц, 1H), 8,34-8,29 (t, J=8,6Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,48-7,45 (d, J=11,2Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J=5,7Гц, 1H), 7,29-7,27 (d, J=8,1Гц, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=459,9$; РХМС ЧУ=2,96хв.

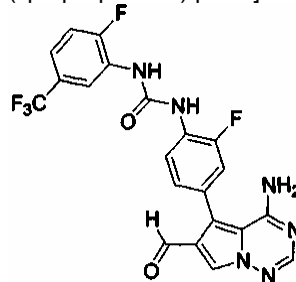
Проміжний продукт AM: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(4-форміл-1,3-оксазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 237 замість

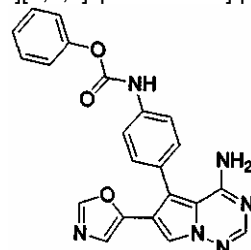
проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,79 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63-8,61 (d, J=7,5Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=526,1$; РХМС ЧУ=2,93хв.

Проміжний продукт AN: Одержання N-[4-(4-аміно-6-форміліпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-2-фторфеніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



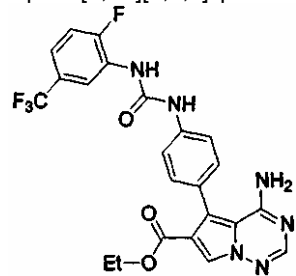
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 249 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, J=7,1Гц, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,27-7,25 (d, J=9,4Гц, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=477,1$; РХМС ЧУ=3,07хв.

Проміжний продукт АО: Одержання феніл {4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}карбамату



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту C, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту В. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,54 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=413,1$; РХМС ЧУ=2,51хв.

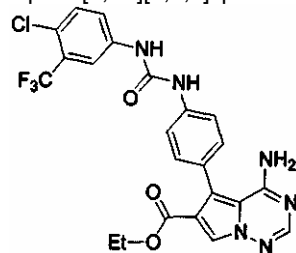
Приклад 1: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



До розчину ДХЕ (2мл) додають проміжний продукт В (75мг, 0,25ммоль), а потім 1-фтор-2-

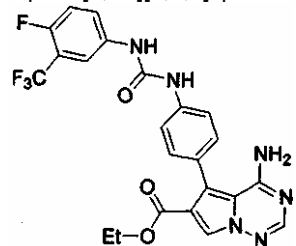
ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (52мг, 0,25ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 2год. Розчин концентрують у вакуумі досуха та потім очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О з додаванням 0,1% ТФК). Отримані фракції переносять у ділільну лійку, розбавляють за допомогою EtOAc (20мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (20мл) і Н₂О (20мл). Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують досуха та одержують 30мг зазначеної вище сполуки (0,060ммоль, вихід 24%) ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,95 (d, J=2,3Гц, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 1H), 4,11-4,06 (q, J=6,9Гц, 2H), 1,13-1,10 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=503; РХМС ЧУ=3,22хв.; ТШХ R_f=0,15 (95:5 0б./0б. CH₂Cl₂-MeOH).

Приклад 2: Одержання етил-4-аміно-5-[4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-хлор-4-ізоціанато-2-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолу та з проведенням очищення за допомогою хроматографії на колонці (5:4:1об./об./об. CH₂Cl₂-EtOAc-NeOH). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,22 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 4,10-4,05 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,12-1,09 (t, J=7,0Гц, 3H); МС [M+H]⁺=519; РХМС ЧУ=3,06хв.; ТШХ R_f=0,48 (5:4:1об./об./об. CH₂Cl₂-EtOAc-NeOH).

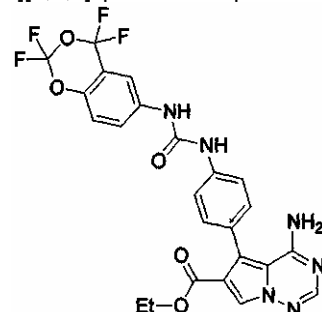
Приклад 3: Одержання етил-4-аміно-5-[4-[[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



До розчину ТГФ (1мл) додають проміжний продукт С (55мг, 0,13ммоль), а потім 4-фтор-3-(трифторметил)анілін (30мкл, 0,24ммоль) і триетиламін (55мкл, 0,40ммоль). Реакційну суміш перемішують при 40°C протягом 48год. Розчин концентрують у вакуумі досуха та потім очищують

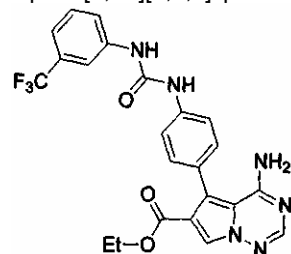
за допомогою препаративної ВЕРХ (10-100% АЦН/Н₂О з додаванням 0,1% ТФК). Отримані фракції поєднують, концентрують у вакуумі, розбавляють за допомогою EtOAc (5мл) і промивають насиченим водним розчином MgCO₃ (5мл). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (5мл). Органічні шари поєднують, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують досуха, одержуючи 37мг зазначеної вище сполуки (0,074ммоль, вихід 56%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (del, J=6,4, 2,7Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,57 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,26 (t, J=8,7Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=503; РХМС ЧУ=3,02хв.

Приклад 4: Одержання етил-4-аміно-5-[4-[[[2,2,4,4-тетрафтор-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



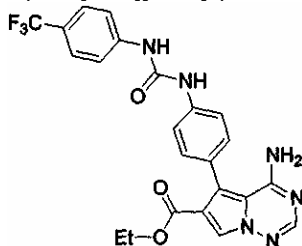
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту D замість проміжного продукту C і 2,2,4,4-тетрафтор-4Н-1,3-бензодіоксин-6-аміну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 2,2Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,17 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,2Гц, 3H); МС [M+H]⁺=547; РХМС ЧУ=3,29хв.

Приклад 5: Одержання етил-4-аміно-5-[4-[[[3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



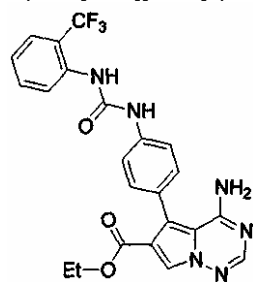
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,93 (brs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,48 (t, J=8,0Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,2Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,3Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,3Гц, 3H); МС [M+H]⁺=485; РХМС ЧУ=3,43хв.

Приклад 6: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



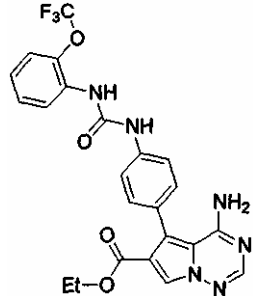
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,60-7,55 (m, 4H), 7,36 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 4,14 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,16 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=485$; РХМС ЧУ=3,47хв.

Приклад 7: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[2-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,56 (m, 4H), 7,37 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,30 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 1H), 4,11 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 1,16 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=485$; РХМС ЧУ=2,80хв.

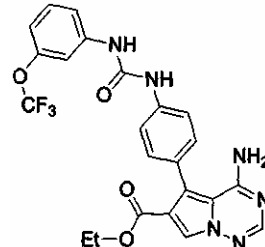
Приклад 8: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[2-(трифторметокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(трифторметокси)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,26 (del, $J=8,5$, 2,1Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,14-7,07

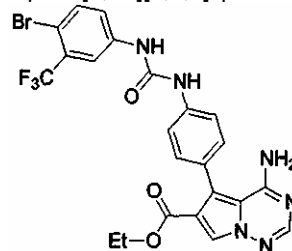
(m, 1H), 4,08 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,16 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=501$; РХМС ЧУ=3,07хв.

Приклад 9: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



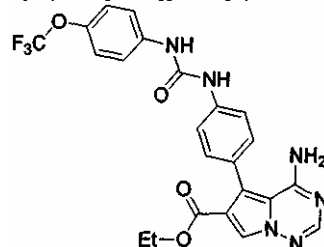
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-(трифторметокси)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,56 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,39-7,28 (m, 5H), 4,10 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 1,57 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=501$; РХМС ЧУ=3,08хв.

Приклад 10: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-бром-3-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-бром-3-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,36 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 4,08 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,16 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=563$; РХМС ЧУ=3,19хв.

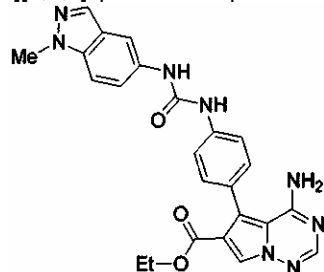
Приклад 11: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-(трифторметокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(трифторметокси)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 7,54 (d, $J=6,8\text{Гц}$, 2H), 7,35 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,20 (d, $J=8,8\text{Гц}$,

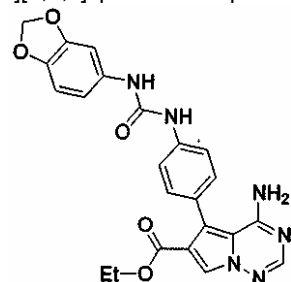
2H), 4,10 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,14 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[M+H]^+=501$; РХМС ЧУ=3,11хв.

Приклад 12: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((1-метил-1H-індазол-5-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



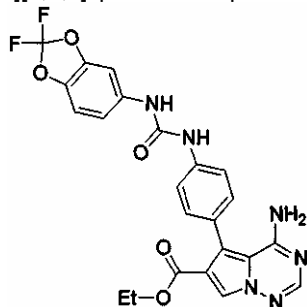
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-метил-1H-індазол-5-аміну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, J=5,6Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,36 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,07 (q, J=7,2Гц, 2H), 4,00 (b, 3H), 1,09 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[M+H]^+=471$; РХМС ЧУ=2,90хв.

Приклад 13: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((1,3-бензодіоксол-5-іламіно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



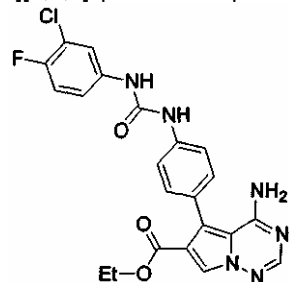
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1,3-бензодіоксол-5-аміну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,35 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,13 (t, J=1,4Гц, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,76 (d, J=1,2Гц, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,08 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[M+H]^+=461$; РХМС ЧУ=3,04хв.

Приклад 14: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



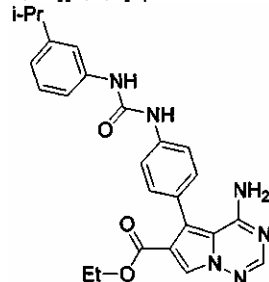
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-аміну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,12 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,7, 2,1Гц, 1H), 6,92 (br s, 1H), 4,09 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,15 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[M+H]^+=497$; РХМС ЧУ=3,44хв.

Приклад 15: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((3-хлор-4-фторфеніл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



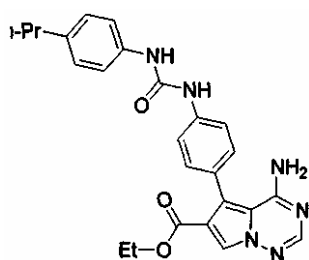
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-хлор-4-фтораніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, J=6,3, 2,4Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17 (t, J=9,2Гц, 1H), 4,09 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[M+H]^+=469$; РХМС ЧУ=3,37хв.

Приклад 16: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((3-ізопропілфеніл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



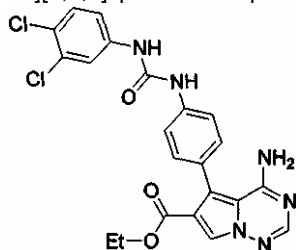
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-ізопропіланіліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,92 (d, J=7,2Гц, 1H), 4,15 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[M+H]^+=459$; РХМС ЧУ=3,07хв.

Приклад 17: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((4-ізопропілфеніл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



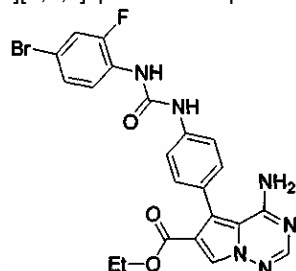
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-ізопропіланіліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,18 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,15 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=459$; РХМС $\text{CH}_2=3,09\text{хв}$.

Приклад 18: Одержання етил-4-аміно-5-[4-
 ({[(3,4-
 дихлорфеніл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,
 1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3,4-дихлораніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,57 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,44-7,29 (m, 4H), 6,92 (s, 2H), 4,15 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,16 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=485$; PXMС $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$ 3.14хв.

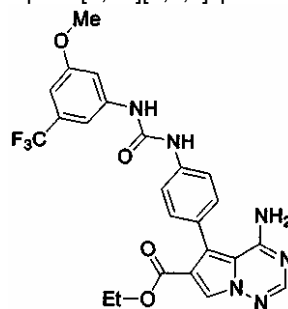
Приклад 19: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((4-бром-2-фторфеніл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-бром-2-фтораніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,42-7,27 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,15 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=513$; РХМС $\chi_{\text{У}}=3,42\chi_{\text{В}}$.

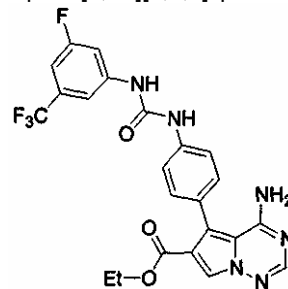
Приклад 20: Одержання етил-4-аміно-5-{4-
[({3-метокси-5-

(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}
піроло[2, 1-f][1, 2, 4]триазин-6-карбоксилату



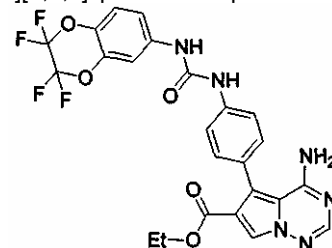
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-метокси-5-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 4,10 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); $\text{MS } [\text{M}+\text{H}]^+=515$; $\text{PXMC } \text{CH}_2=3,11\text{хв}$.

Приклад 21: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[{3-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно]феніл} піроло[2, 1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-фтор-5-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J=10,9Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,05 (d, J=9,1Гц, 1H), 4,15 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503$; РХМС $\text{CHU} = 3,56\text{хв}$.

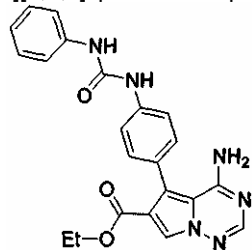
Приклад 22: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методикою, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-аміну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ¹H-AMNP (CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (t, J=1,3Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,6Гц,

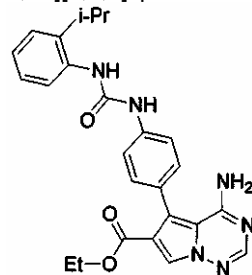
2H), 7,20 (d, J=1,3Гц, 2H), 4,12 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,15 (t, J=7,2Гц, 3H); МС [M+H]⁺=547; РХМС ЧУ=3,66хв.

Приклад 23: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[(анілінокарбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату

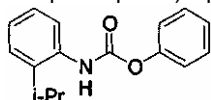


Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,03 (t, J=7,4Гц, 1H), 4,15 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,15 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=417; РХМС ЧУ=2,53хв.

Приклад 24: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[2-(ізопропілфеніл)аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Стадія 1: Одержання феніл(2-ізопропілфеніл)карбамату



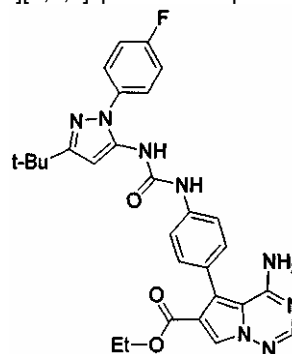
При перемішуванні до розчину 2-ізопропіланіліну (200мг, 1,5ммоль) у ТГФ (9мл) при КТ додають піридин (0,24мл, 3,0ммоль), потім фенілхлорформіат (0,28мл, 2,2ммоль). Осаджується деяка кількість твердої речовини. Суміш перемішують при КТ протягом 4,5год. До реакційної суміші додають воду та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний розчин промивають водою (5мл) і сушать над MgSO₄ і потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі та кристалізують із суміші EtOAc-гексани (1:9об./об.) і одержують цільову сполуку (130мг, 34%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,9Гц, 2H); ТШХ R_f=0,33 (9:1об./об. гексани-EtOAc).

Стадія 2: Одержання цільової сполуки

До розчину ТГФ (1,5мл) додають феніл(2-ізопропілфеніл)карбамат (43мг, 0,17ммоль), а потім проміжний продукт В (50мг, 0,17ммоль) і триетиламін (23мкл, 0,17ммоль). Реакційну суміш

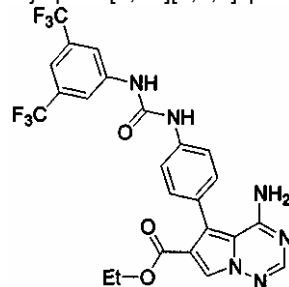
перемішують при 50°C протягом 36год. Розчин концентрують у вакуумі досуха та потім очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (10-100% АЦН/H₂O з додаванням 0,1% ТФК). Отримані фракції поєднують і концентрують у вакуумі. Додають EtOAc (5мл) і промивають насиченим водним розчином Na₂CO₃ (5мл). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (5мл). Органічні шари поєднують, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують досуха та одержують 19мг зазначеної вище сполуки (0,042ммоль, вихід 25%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,09 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=459; РХМС ЧУ=3,31хв.

Приклад 25: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-нл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-аміну замість 2-ізопропіланіліну. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (dd, J=9,1, 5,0Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,37 (t, J=8,8Гц, 2H), 7,28 (d, J=9,1Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,05 (brs, 1H), 4,02 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,08 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=557; РХМС ЧУ=3,12хв.

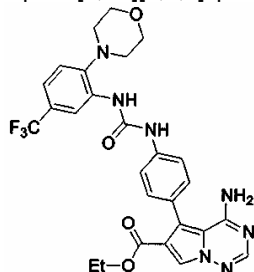
Приклад 26: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[3,5-біс(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3,5-біс(трифторметил)аніліну замість 2-ізопропіланіліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,11 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,07 (q, J=7,1Гц, 2H),

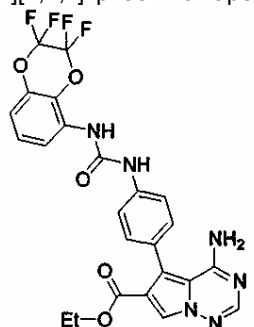
1,14 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=553; РХМС ЧУ=3,40хв.

Приклад 27: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[[2-морфолін-4-іл-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



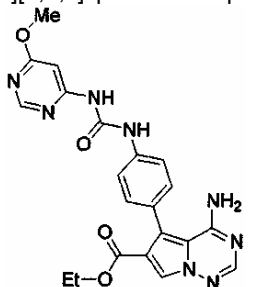
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-морфолін-4-іл-5-(трифторметил)аніліну замість 2-ізопропіланіліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,42-7,29 (d, J=8,7Гц, 4H), 4,08 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,98-3,93 (m, 4H), 2,98-2,89 (m, 4H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=570; РХМС ЧУ=3,18хв.

Приклад 28: Одержання етил-4-аміно-5-{4-(((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл)аміно)карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



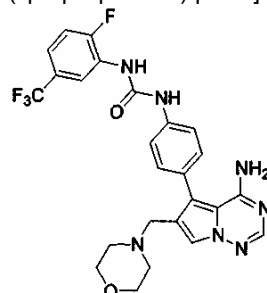
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-аміну замість 2-ізопропіланіліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,10 (d, J=8,0Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,23 (t, J=8,2Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,2Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=547; РХМС ЧУ=3,27хв.

Приклад 29: Одержання етил-4-аміно-5-{4-((6-метоксипіримідин-4-іл)аміно)карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



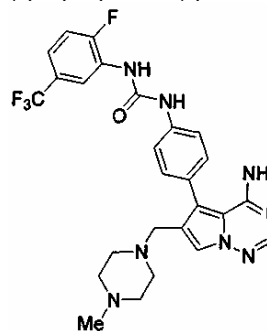
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-метоксипіримідин-4-аміну замість 2-ізопропіланіліну. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,09 (d, J=1,1Гц, 1H), 4,07 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=449; РХМС ЧУ=2,94хв.

Приклад 30: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(морфолін-4-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



До розчину проміжного продукту F (40,0мг, 0,08ммоль) в CH₂Cl₂ (3,0мл) додають AcOH (0,03мл, 0,46ммоль) і морфолін (0,01мл, 0,11ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1год., а потім додають триацетоксиборогидрид натрію (49,0мг, 0,23ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ до завершення реакції. Реакційну суміш розбавляють за допомогою CH₂Cl₂, переносять у ділильну лійку та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×). Водну фазу піддають зворотній екстракції за допомогою CH₂Cl₂ (2×). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і випарюють і одержують неочищене масло, яке очищають за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O), і одержують цільову сполуку (30мг, 70%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,0Гц, 2H), 3,65-3,62 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,40-2,36 (m, 4H); МС [M+H]⁺=530; РХМС ЧУ=2,22хв.; ТШХ R_f=0,27 (1:3об./об. ацетон: CH₂Cl₂).

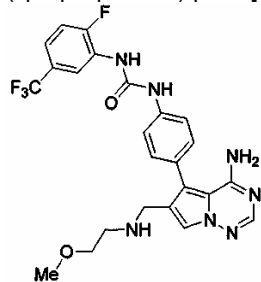
Приклад 31: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

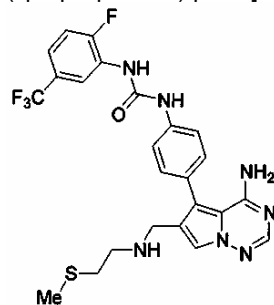
1-метилпіперазину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою препаративної ТШХ (20:180:1об./об. MeOH-CH₂Cl₂-NH₄OH). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,32 (m, 4H); МС [M+H]⁺=543; РХМС ЧУ=2,15хв.; ТШХ R_f=0,23 (20:180:1об./об. MeOH-CH₂Cl₂-NH₄OH).

Приклад 32: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((2-метоксіетил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метоксіетанаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою РХСТ (Analogix) з використанням 0-15% MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61-8,59 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,41-7,39 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,35-7,33 (d, J=8,9Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,48-3,46 (t, J=5,1Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,91-2,89 (t, J=5,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=518; РХМС ЧУ=2,26хв.; ТШХ R_f=0,30 (15:85об./об. MeOH-CH₂Cl₂).

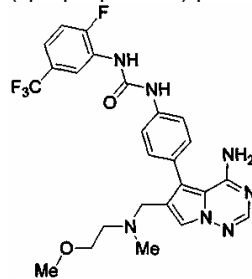
Приклад 33: Одержання N-{4-[4-аміно-6-((2-(метилтіо)етил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(метилтіо)етанаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою РХСТ (Analogix) з використанням 0-15% MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62-8,60 (d, J=7,7Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,42-7,40 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,35-7,33 (d, J=8,8Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,75-2,72 (t, J=6,5Гц, 2H), 2,58-2,55 (t,

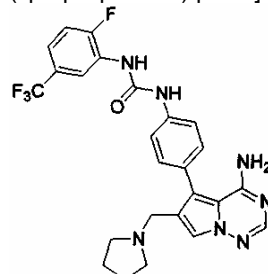
J=6,6Гц, 2H), 1,99 (s, 3H); МС [M+H]⁺=534; РХМС ЧУ=2,36хв.; ТШХ R_f=0,50 (15:85об./об. MeOH-CH₂Cl₂).

Приклад 34: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((2-метоксіетил)(метил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



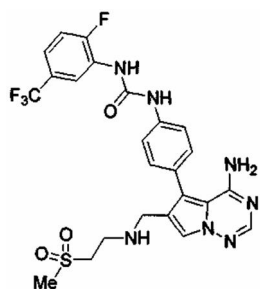
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метокси-N-метилетанаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою РХСТ (Analogix) з використанням 0-15% MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61-8,59 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,40-7,38 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,35-7,32 (d, J=8,9Гц, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,47-3,44 (t, J=5,4Гц, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,79-2,77 (t, J=5,4Гц, 2H), 2,39 (s, 3H); МС [M+H]⁺=532; РХМС ЧУ=2,69хв.; ТШХ R_f=0,16 (15:85об./об. MeOH-CH₂Cl₂).

Приклад 35: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(піролідин-1-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



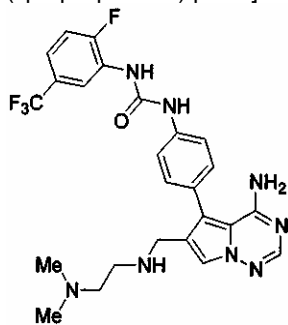
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням піролідину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою РХСТ (Analogix) з використанням 0-15% MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62-8,60 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,39-7,37 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,35-7,33 (d, J=8,8Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 4H); МС [M+H]⁺=514; РХМС ЧУ=2,69хв.; ТШХ R_f=0,10 (15:85об./об. MeOH-CH₂Cl₂).

Приклад 36: Одержання N-{4-[4-аміно-6-((2-(метилсульфоніл)етил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



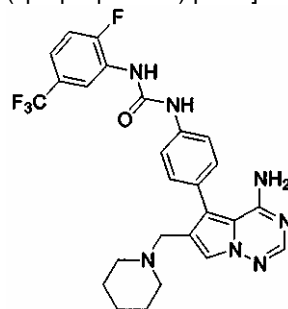
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(метилсульфоніл)етанамінгідрохлориду замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою РХСТ (Analox) з використанням 0-15% MeOH-CH₂Cl₂. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62-8,60 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,42-7,40 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,35-7,33 (d, J=8,9Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22-3,19 (t, J=6,5Гц, 2H), 3,03-2,99 (t, J=6,7Гц, 2H), 2,96 (s, 3H); МС [M+H]⁺=566; РХМС ЧУ=2,25хв.; ТШХ R_f=0,21 (15:85об./об. MeOH-CH₂Cl₂).

Приклад 37: Одержання N-{4-[4-аміно-6-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



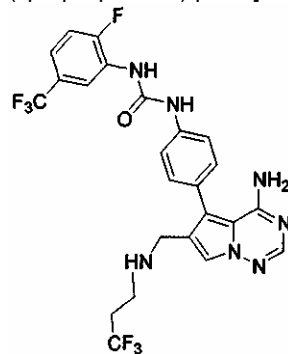
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N,N-диметилетан-1,2-діаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,0Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,61 (t, J=6,5Гц, 2H), 2,37 (t, J=6,9Гц, 2H), 2,17 (s, 6H); МС [M+H]⁺=531; РХМС ЧУ=1,96хв.

Приклад 38: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(піперидин-1-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



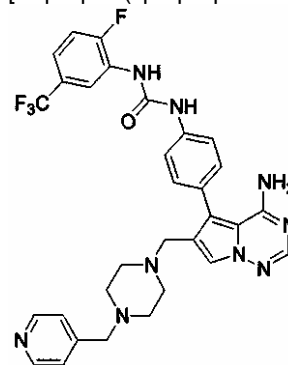
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням піперидину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,63 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,37 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,8Гц, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,36-2,27 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,40-1,35 (m, 2H); МС [M+H]⁺=528; РХМС ЧУ=2,34хв.

Приклад 39: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N42-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



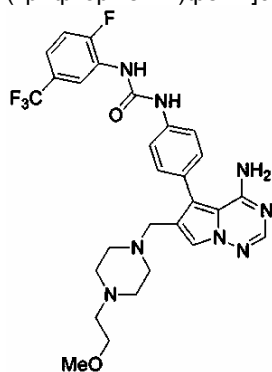
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3,3,3-трифторпропан-1-аміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,3Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,39 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,34 (d, J=7,4Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,74 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H); МС [M+H]⁺=556; РХМС ЧУ=2,41хв.

Приклад 40: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



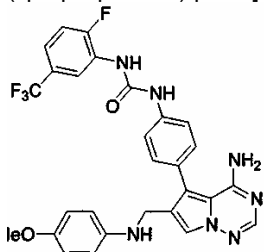
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(піридин-4-ілметил)піперазину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,3Гц, 1H), 8,43 (dd, J=4,6, 1,6Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,41-7,31 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32-3,29 (m, 4H); МС [M+H]⁺=620; РХМС ЧУ=2,32хв.

Приклад 41: Одержання N-[4-(4-аміно-6-[[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]метил]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(2-метоксіетил)піперазину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=7,1Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,3Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,48 (t, J=5,3Гц, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,58-2,38 (m, 10H); МС [M+H]⁺=587; РХМС ЧУ=2,55хв.

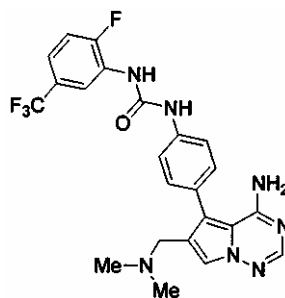
Приклад 42: Одержання N-[4-(4-аміно-6-[[4-(метоксифеніл)аміно]метил]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-метоксіаніліну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,1Гц, 2H), 6,70 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,56 (d, J=8,9Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); МС [M+H]⁺=566; РХМС ЧУ=2,93хв.

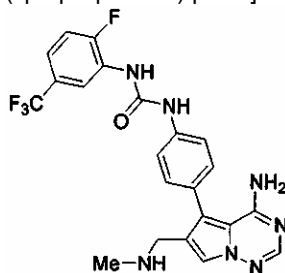
Приклад 43: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]метил]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл)феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини

138



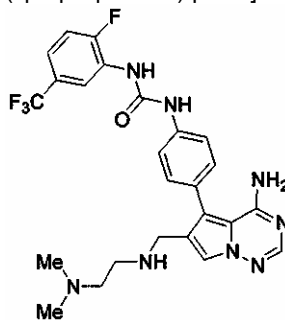
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N-метилметанаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,37 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,4Гц, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,18 (s, 6H); МС [M+H]⁺=488; РХМС ЧУ=2,55хв.

Приклад 44: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]метил]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл)феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням метанаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,5Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); МС [M+H]⁺=474; РХМС ЧУ=2,55хв.

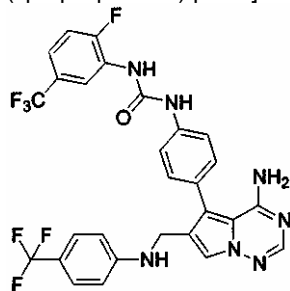
Приклад 45: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[[3-(диметиламіно)пропіл]аміно]метил]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл)феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N,N-диметилетан-1,2-діаміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,60 (d,

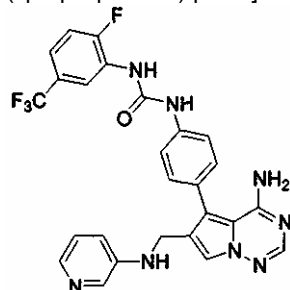
$J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,43 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,35 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,04 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 2,94 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,00-1,89 (m, 2H); МС $[M+H]^+=545$; РХМС ЧУ=2,28хв.

Приклад 46: Одержання N-{4-[4-аміно-6-((4-(трифторметил)феніл)аміно)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



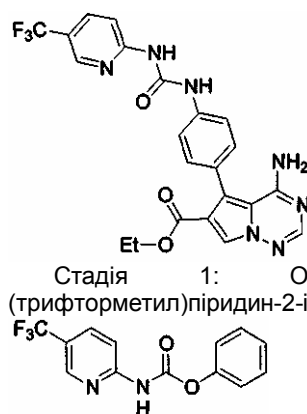
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(трифторметил)аніліну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,68 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,43 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,36-7,27 (m, 4H), 6,61 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 4,67 (s, 2H); МС $[M+H]^+=604$; РХМС ЧУ=3,31хв.

Приклад 47: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(піридин-3-іламіно)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням піридин-3-аміну замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 7,82 (d, $J=2,9\text{Гц}$, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=5,5, 1,6\text{Гц}$, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,41 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 7,33 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,09 (dd, $J=8,3, 4,8\text{Гц}$, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,24 (s, 2H); МС $[M+H]^+=537$; РХМС ЧУ=2,08хв.

Приклад 48: Одержання етил-4-аміно-5-4-[[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату

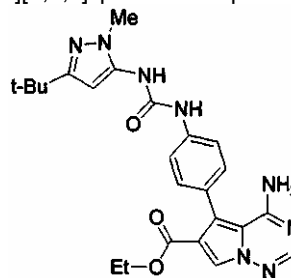


Розчин 5-(трифторметил)піридин-2-аміну (100мг, 0,617ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (159,5мг, 215мкл, 1,234ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ обробляють фенілхлорформіатом (106мг, 85мкл, 0,68ммоль) і перемішують протягом 3год. при КТ. Розчин розбавляють за допомогою EtOAc і двічі промивають за допомогою 1н HCl і 1 раз розсолем. Органічний шар сушать (Na₂SO₄) і концентрують і одержують білу тверду речовину. Розтирання з 10% EtOAc у гексанах дає 120мг (69%, 0,42ммоль) зазначеної вище сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,99 (d, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H).

Стадія 2: Одержання цільової сполуки

Суміш проміжного продукту В (57,9мг, 0,195ммоль) і триетиламіну в 2мл ТГФ нагрівають при 55°C і одержують мутний розчин. Феніл[5-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамат (50мг, 0,177ммоль) додають у вигляді твердої речовини та суміш перемішують протягом ночі. Через 16год. твердий осад фільтрують, промивають етилацетатом і сушать та одержують 66мг (77%, 0,14ммоль) зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 1H), 4,11-4,06 (q, $J=6,9\text{Гц}$, 2H), 1,13-1,10 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); МС $[M+H]^+=486,0$; РХМС ЧУ=3,36хв.; ТШХ R_f=0,46 (100% EtOAc).

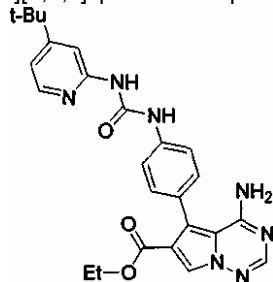
Приклад 49: Одержання етил-4-аміно-5-4-[[[3-трет-бутил-1-метил-1Н-піразол-5-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 48, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-трет-бутил-1-метил-1Н-піразол-5-аміну замість 5-(трифторметил)піридин-2-аміну та 3

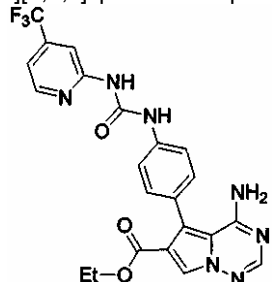
проведенням очищення шляхом перекристалізації (EtOAc/EtOH). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11-8,04 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,30 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,14-5,01 (bs, 1H), 4,03 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,09 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=477,2$; РХМС ЧУ=2,60хв.

Приклад 50: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((4-трет-бутилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 48, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-трет-бутилпіридин-2-аміну замість 5-(трифторметил)піридин-2-аміну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н $_2$ O). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J=5,7\text{Гц}$), 8,12 (s, 1H), 8,11-8,10 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 5,01-5,18 (bs, 1H), 4,07 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,08 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=474,2$; РХМС ЧУ=2,63хв.; ТШХ $R_f=0,27$ (3:7об./об. ТГФ- CH_2Cl_2).

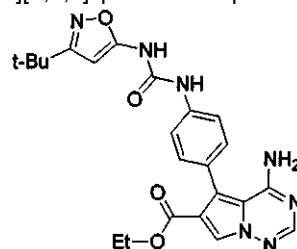
Приклад 51: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((4-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 48, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(трифторметил)піридин-2-аміну замість 5-(трифторметил)піридин-2-аміну та з проведенням очищення за допомогою флеш-хроматографії (1:3об./об. ТГФ- CH_2Cl_2). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, $J=6,9\text{Гц}$, 2H), 7,48-7,30 (m, 3H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,06 (q, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,11 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=486,1$; РХМС ЧУ=3,33хв.; ТШХ $R_f=0,27$ (3:7об./об. ТГФ- CH_2Cl_2).

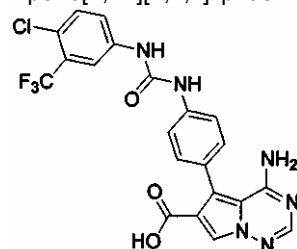
Приклад 52: Одержання етил-4-аміно-5-[4-(((3-трет-бутилпіридин-5-

іл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



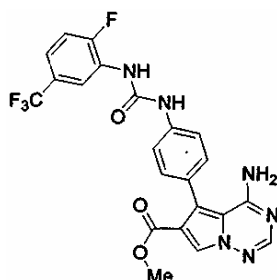
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 48, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-трет-бутилзоксазол-5-аміну замість 5-(трифторметил)піридин-2-аміну та з проведенням очищення шляхом промивання осаду, що утворився під час реакції (1:1об./об. EtOAc-гексани). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,0-8,1 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,32 ($J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,2-5,0 (bs, 1H), 4,07 (q, $J=6,9\text{Гц}$, 2H), 1,25 (ms, 9H), 1,09 (t, $J=6,9\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=464,2$; РХМС ЧУ=3,25хв.; ТШХ $R_f=0,33$ (3:7об./об. ТГФ- CH_2Cl_2).

Приклад 53: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-хлор-3-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



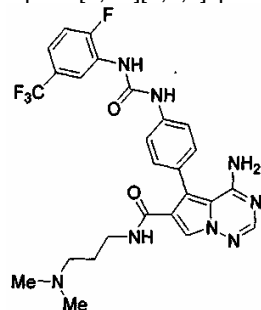
До розчину MeOH (1,5мл) додають етил-4-аміно-5-[4-(((4-хлор-3-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксилат, сполуку прикладу 2 (22мг, 0,042ммоль), ТГФ (3,0мл) і 1N NaOH (0,42мл, 0,42ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 65°C протягом 17год. Після охолодження до КТ реакційну суміш фільтрують крізь шар Celite®/силікагель, елюючи за допомогою 85:15об./об. CH_2Cl_2 -NeOH. Фільтрат концентрують у вакуумі досуха, розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 , сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі досуха та одержують 3,8мг зазначеної вище сполуки (0,0077ммоль, вихід 18%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,18 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,59-7,57 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 7,53-7,51 (d, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 7,34-7,32 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,06 (br s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=491$; РХМС ЧУ=3,18хв.; ТШХ $R_f=0,20$ (85:15об./об. CH_2Cl_2 -NeOH).

Приклад 54: Одержання метил-4-аміно-5-[4-(((2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



До розчину MeOH (4,0мл) додають проміжний продукт E (30мг, 0,060ммоль), ТГФ (2,0мл) і 1н. NaOH (0,24мл, 0,24ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 2 днів. Розчин переносять у пристрій Biotage Samplet і сушать у вакуумній сушильній шафі. Речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії (Biotage), елюючи за допомогою 5:4:1об./об./об. CH₂Cl₂-EtOAc-NeOH. Чисті фракції поєднують, концентрують у вакуумі досуха та одержують 14мг зазначеної вище сполуки (0,029ммоль, вихід 48%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,63-8,61 (dd, 7,3Гц, 2,4Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,09 (br s, 1H), 3,63 (s, 3H); МС [M+H]⁺=489; РХМС ЧУ=2,85хв.; ТШХ R_f=0,55 (5:4:1об./об./об. CH₂Cl₂-EtOAc-MeOH).

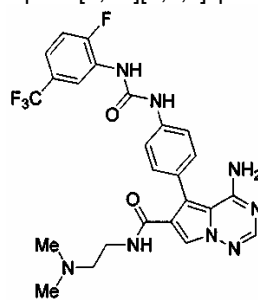
Приклад 55: Одержання 4-аміно-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-{4-([2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно}карбоніл)аміно}феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



До розчину проміжного продукту G (41мг, 0,09ммоль) в 0,5мл ДМФ додають ру-БОФ (32,0мг, 0,13ммоль), N,N-диметилпропан-1,3-діамін (13,25мг, 0,13ммоль) у вигляді розчину в ТГФ, діізопропілетиламін (24,9мг, 0,19ммоль) і 4-диметиламінопіридин (4мг, 0,04ммоль). Через 12год. реакційну суміш розбавляють за допомогою 150мл CH₂Cl₂, промивають водою та розсолон, потім сушать над сульфатом натрію. Цей розчин концентрують і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на колонці (20% ТГФ в CH₂Cl₂) і одержують 25,4мг неочищеної речовини. Розтирання з етилацетатом дає 10,3мг цільового продукту (0,018ммоль, 21 мг). ¹H-ЯМР (MeOD-d₄) δ 8,60 (d, J=8Гц, 1H), 7,97 (3, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J=9Гц, 1H), 7,43 (d, J=9Гц, 2H), 7,33 (d, J=9Гц, 2H), 3,25 (t, J=7Гц, 2H), 2,23 (t, J=7Гц, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,61 (приблизно квінтет, J=7Гц, 2H); МС [M+H]⁺=559,3; РХМС ЧУ=2,63хв.; ТШХ R_f=0,14 (1:2об./об. ТГФ:CH₂Cl₂).

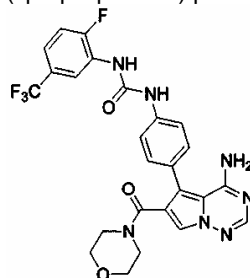
Приклад 56: Одержання 4-аміно-N-[2-(диметиламіно)етил]-5-{4-([2-фтор-5-

(трифторметил)феніл)аміно}карбоніл)аміно}феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



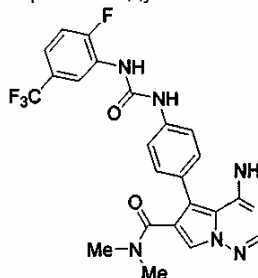
Одержання цієї сполуки описано в прикладі 55, використовують N,N-диметилетан-1,2-діаміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та одержують 23,7мг продукту у вигляді білої твердої речовини (0,044ммоль, вихід 34%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=8Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J=8Гц, 1H), 7,42 (d, J=8Гц, 2H), 7,35 (d, J=8Гц, 2H), 3,90 (t, J=7Гц, 2H), 2,40 (t, J=7Гц, 2H), 2,20 (s, 6H); МС [M+H]⁺=545,2; РХМС ЧУ=2,13хв.; ТШХ R_f=0,31 (1:3:9об./об./об. 2MNH₃ в MeOH:ТГФ:CH₂Cl₂).

Приклад 57: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(морфолін-4-ілкарбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Цю сполуку одержують за такою ж методикою, що описана в прикладі 55, із застосуванням морфоліну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та одержують 7,2мг продукту у вигляді білої твердої речовини (0,013ммоль, 16%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=8Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J=9Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J=9Гц, 2H), 3,26-3,45 (m, 4H), 3,2-3,0 (m, 4H), МС [M+H]⁺=544,6; РХМС ЧУ=2,49хв.; ТШХ R_f=0,34 (1:2об./об. ТГФ:CH₂Cl₂).

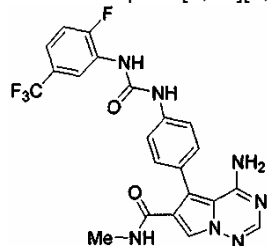
Приклад 58: Одержання 4-аміно-5-{4-([2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно}карбоніл)аміно}феніл]-N,N-диметилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Цю сполуку одержують за такою ж методикою, що описана в прикладі 55, із застосуванням N-

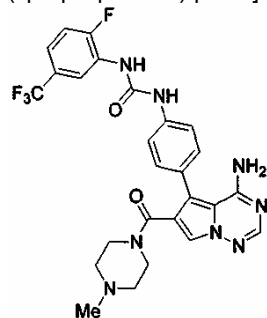
метилметанаміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та одержують 7,0мг продукту у вигляді білої твердої речовини (0,014ммоль, 17%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,61 (d, J=8Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J=9Гц, 1H), 7,38 (d, J=9Гц, 2H), 7,34 (d, J=9Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), МС $[\text{M}+\text{H}]^+=502,2$; РХМС ЧУ=2,54хв.; ТШХ $R_f=0,29$ (1:2об./об. ТГФ:CH₂Cl₂).

Приклад 59: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



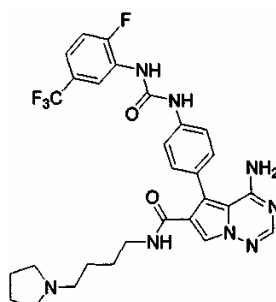
Цю сполуку одержують за такою ж методикою, що описана в прикладі 55, із застосуванням метанаміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та одержують 7мг продукту у вигляді білої твердої речовини (0,14ммоль, вихід 13%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,61 (d, J=8Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J=9Гц, 1H), 7,61 (d, J=9Гц, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J=9Гц, 2H), 2,93 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=488,5$; РХМС ЧУ=2,50хв.; ТШХ $R_f=0,26$ (1:2об./об. ТГФ:CH₂Cl₂).

Приклад 60: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



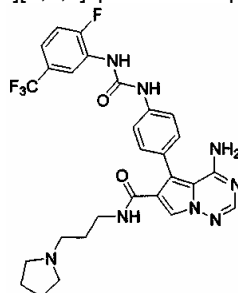
Цю сполуку одержують за такою ж методикою, що описана в прикладі 55, із застосуванням 1-метилпіперазину замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та одержують 6,2мг продукту у вигляді білої твердої речовини (0,011ммоль, вихід 9%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,62-8,59 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J=9Гц, 1H), 7,64 (d, J=9Гц, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J=9Гц, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,13 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=557,0$; РХМС ЧУ=2,13хв.; ТШХ $R_f=0,21$ (1:1об./об. ТГФ:CH₂Cl₂).

Приклад 61: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(4-піролідин-1-ілбутил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



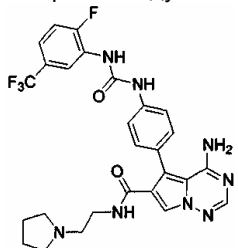
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 55, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-піролідин-1-ілбутан-1-аміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,61 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,3Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,3Гц, 2H), 3,24 (t, J=5,8Гц, 2H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,57 (t, J=5,8Гц, 2H), 1,86-1,78 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 4H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=599$; РХМС ЧУ=2,66хв.

Приклад 62: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(3-піролідин-1-ілпропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



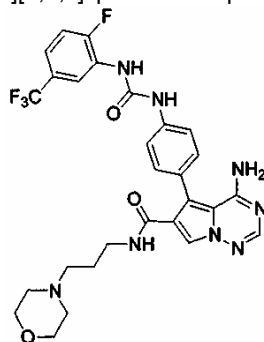
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 55, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-піролідин-1-ілпропан-1-аміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,62 (d, J=7,7Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,2Гц, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=585$; РХМС ЧУ=2,63хв.

Приклад 63: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(2-піролідин-1-ілетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



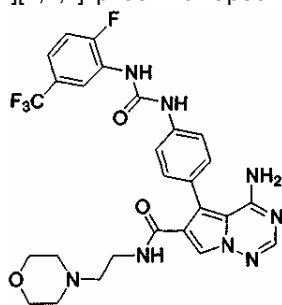
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 55, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-піролідин-1-ілетанаміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,8Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,5Гц, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 6H), 1,82-1,74 (m, 4H); МС [M+H]⁺=571; РХМС ЧУ=2,23хв.

Приклад 64: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 55, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-морфолін-4-ілпропан-1-аміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,7Гц, 2H), 3,64 (t, J=3,6Гц, 4H), 3,26 (t, J=6,1Гц, 2H), 2,43-2,37 (m, 4H), 2,21 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H); МС [M+H]⁺=601; РХМС ЧУ=2,21хв.

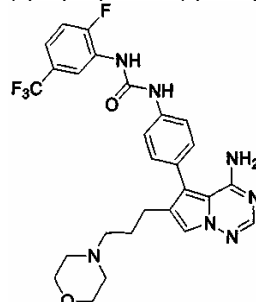
Приклад 65: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(2-морфолін-4-ілетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 55, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-морфолін-4-ілетанаміну замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=7,8Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,2Гц, 2H), 3,60 (t, J=5,0Гц,

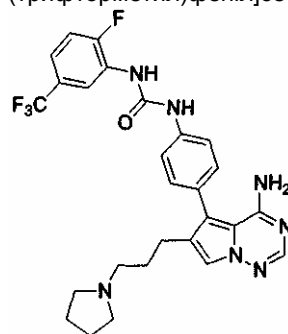
4H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 6H); МС [M+H]⁺=587; РХМС ЧУ=2,21хв.

Приклад 66: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(3-морфолін-4-ілпропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



До розчину проміжного продукту І (53мг, 0,11ммоль) в CH₂Cl₂ (3,0мл) додають АсОН (0,036мл, 0,63ммоль) і морфолін (0,019мл, 0,22ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1год., а потім додають триацетоксисборогідрид натрію (66мг, 0,31ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ до завершення реакції. Реакційну суміш розбавляють за допомогою CH₂Cl₂, переносять у ділільну лійку та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×). Водну фазу піддають зворотній екстракції за допомогою CH₂Cl₂ (2×). Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і випарюють, одержуючи неочищене масло, яке очищають за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О), і одержують цільову сполуку (15мг, 24%). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 3,62 (t, J=5,2Гц, 4H), 2,59 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,38-2,23 (m, 6H), 1,74-1,62 (m, 2H); МС.[M+H]⁺=558; РХМС ЧУ=2,18хв.

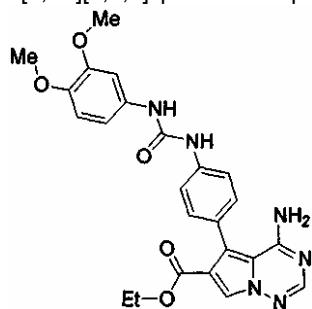
Приклад 67: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(3-піролідин-1-ілпропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іліфеніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням піролідину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂О). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 2,72-2,55 (m, 8H), 1,86-1,70 (m, 6H); МС [M+H]⁺=542; РХМС ЧУ=2,15хв.

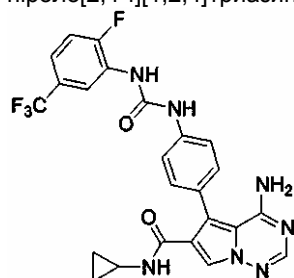
Приклад 68: Одержання етил-4-аміно-5-[4-[[[3,4-

диметоксифеніл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]піроло
о[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



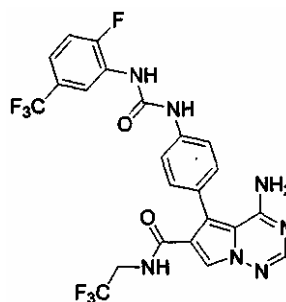
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3,4-диметоксіаніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (d, J=8Гц, 2H), 7,39 (d, J=8Гц, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,95 (d, J=9Гц, 1H), 6,86 (d, J=9Гц, 3H), 4,15 (q, J=7, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,18 (t, J=7Гц, 3H); МС [M+H]⁺=477,1 РХМС ЧУ=2,50хв.

Приклад 69: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл)аміно]феніл} піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



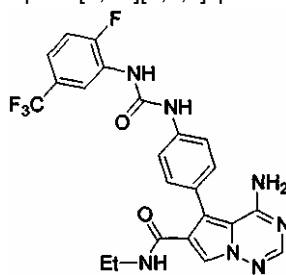
Розчин проміжного продукту G (50мг, 0,105ммоль), циклопропіламіну (11мкл, 0,106ммоль), ру-БОФ (82мг, 0,158ммоль) і триетиламіну (22мкл, 0,158ммоль) перемішують при КТ протягом 15хв. і потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію з використанням 20% ТГФ в CH₂Cl₂ і потім продукт розтирають із 30% водним розчином метанолу та одержують 31,5мг зазначеної вище сполуки (0,061ммоль, вихід 71%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (bd, J=6Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,54 (d, J=8Гц, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J=8Гц, 1H), 5,03 (bs, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 0,62-0,58 (m, 2H), 0,41-0,39 (m, 2H). МС [M+H]⁺=514,2; РХМС ЧУ=3,11хв.; ТШХ R_f=0,33 (2:1об./об. CH₂Cl₂-ТГФ).

Приклад 70: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл)аміно]феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



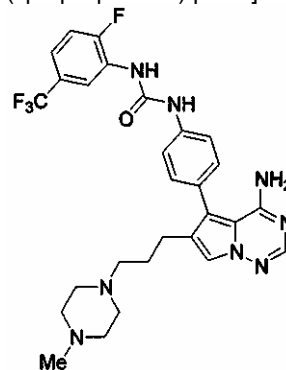
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,2-трифторетанамінгідрохлориду замість циклопропанаміну. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64-8,58 (m, 1H), 8,51 (t, J=6Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J=8Гц, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,28 (d, J=8Гц, 2H), 5,05 (bs, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H). МС [M+H]⁺=556,2; РХМС ЧУ=3,32хв.; ТШХ R_f=0,33 (2:1об./об. CH₂Cl₂-ТГФ).

Приклад 71: Одержання 4-аміно-N-етил-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл)аміно]феніл} піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етанаміну замість циклопропанаміну. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62-8,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, J=9Гц, 2H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J=7Гц, 2H), 1,04 (t, J=7Гц, 3H); МС [M+H]⁺=502,1; РХМС ЧУ=2,68хв.; ТШХ R_f=0,44 (3:2об./об. CH₂Cl₂-ТГФ).

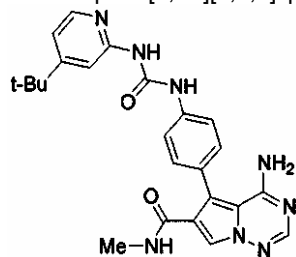
Приклад 72: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

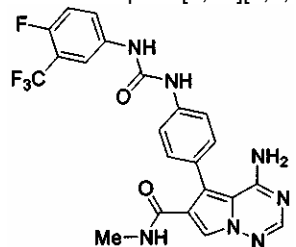
1-метилпіперазину замість морфоліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,1Гц, 2H), 2,79-2,37 (m, 12 H), 2,47 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H); МС [M+H]⁺=571,4; РХМС ЧУ=2,48.

Приклад 73: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-трет-бутилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



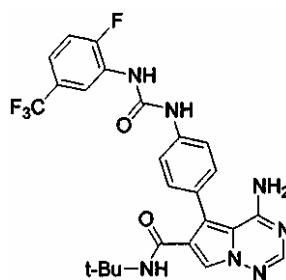
До розчину ДМФ (1мл) додають проміжний продукт X (50мг, 0,18ммоль), а потім феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамат (48мг, 0,18ммоль) і триетиламін (25мкл, 0,18ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі, концентрують досуха та очищають за допомогою ВЕРХ і одержують 22мг зазначеної вище сполуки (0,04ммоль, вихід 26%). ¹Н-ЯМР (ДМСO-d₆) δ 10,9 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,4Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,02 (d, J=5,0Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,29 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,04 (dd, J=5,5, 1,6Гц, 1H), 2,61 (d, J=4,7Гц, 3H), 1,25 (s, 9H); МС [M+H]⁺=459,2; РХМС ЧУ=2,49.

Приклад 74: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-фтор-3-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



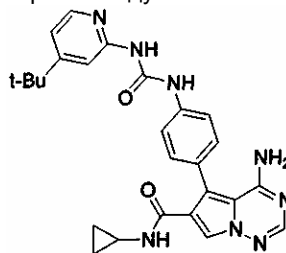
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,91 (dd, J=6,4, 3,0Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,27 (t, J=9,9Гц, 1H), 2,76 (s, 3H); МС [M+H]⁺=488,3; РХМС ЧУ=2,31.

Приклад 75: Одержання 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-[4-(((2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



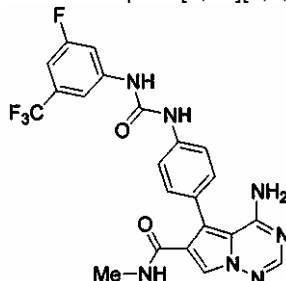
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метилпропан-2-аміну замість циклопропанаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (d, J=5Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,57 (d, J=8Гц, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,34 (d, J=8Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 1,15 (s, 9H); МС [M+H]⁺=530,3; РХМС ЧУ=2,94хв.; ТШХ R_f=0,68 (3:2об./об. CH₂Cl₂-ТГФ).

Приклад 76: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-трет-бутилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-циклопропілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X. ¹Н-ЯМР (CD₃OD) δ 8,22 (d, J=6,3Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (dd, J=5,6, 1,7Гц, 1H), 2,72-2,59 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,42-0,33 (m, 2H); МС [M+H]⁺=485,3; РХМС ЧУ=2,70.

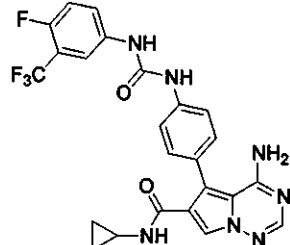
Приклад 77: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹Н-ЯМР (ДМСO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J=11,0Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,1Гц, 1H), 3,11-

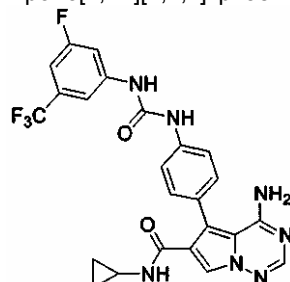
3,08 (m, 1H), 2,62 (d, J=3,4Гц, 3H); МС [M+H]⁺=488,2; РХМС ЧУ=3,05.

Приклад 78: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-([4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



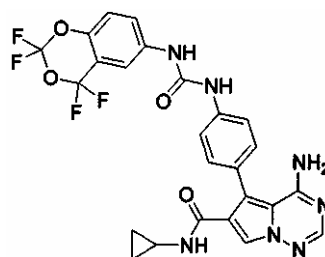
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 7,55 (dd, J=7,8, 2,8Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,91 (t, J=9,8Гц, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 0,39-0,28 (m, 2H), 0,058- -0,027 (m, 2H); МС [M+H]⁺=514,2; РХМС ЧУ=3,11.

Приклад 79: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-([3-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно)карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



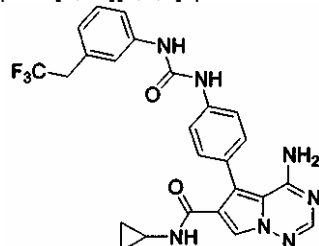
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, J=1,5Гц, 1H), 7,15 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,92 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,6Гц, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 0,24-0,15 (m, 2H), 0,045- -0,021 (m, 2H); МС [M+H]⁺=514,3; РХМС ЧУ=3,19.

Приклад 80: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-([2,2,4-тетрафтор-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл]аміно)карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



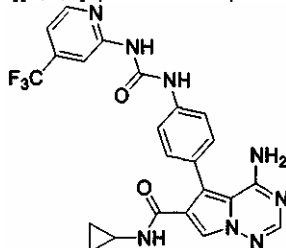
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл(2,2,4,4-тетрафтор-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,02 (d, J=2,5Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (dd, J=9,1, 2,8Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,25 (d, J=9,1Гц, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 2H), 0,42-0,35 (m, 2H); МС [M+H]⁺=558,2; РХМС ЧУ=3,29.

Приклад 81: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-([3-(2,2,2-трифторетил)феніл]аміно)карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[3-(2,2,2-трифторетил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (ацетон-d₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J=4,0Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,89-6,83 (m, 4H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 0,25-0,17 (m, 2H), 0,040- -0,027 (m, 2H); МС [M+H]⁺=510,2; РХМС ЧУ=3,01.

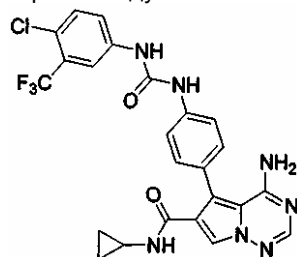
Приклад 82: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-([4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно)карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість

феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,52 (d, $J=5,8\text{Гц}$, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,34 (d, $J=5,0\text{Гц}$, 1H), 7,30 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,44-0,36 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=497,2$; РХМС $\text{ЧУ}=2,94$.

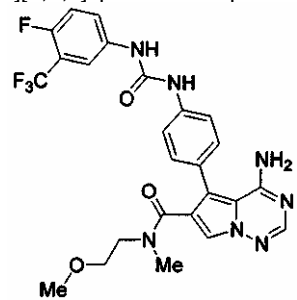
Приклад 83: Одержання 4-аміно-5-{4-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]-N-циклопропілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

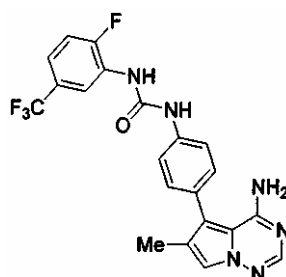
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,11 (d, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,28 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 0,64-0,56 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=530,2$; РХМС $\text{ЧУ}=3,25$.

Приклад 84: Одержання 4-аміно-5-{4-[[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]-N-(2-метоксietил)-N-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метокси-N-метилетанаміну замість циклопропанаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,98-8,91 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 5H), 2,83 (s, 3H-поворотний ізомер A), 2,65 (s, 3H-поворотний ізомер b); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=546,2$; РХМС $\text{ЧУ}=3,04\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,47$ (55:40:5об./об. CH_2Cl_2 -ТГФ-ЕтОН).

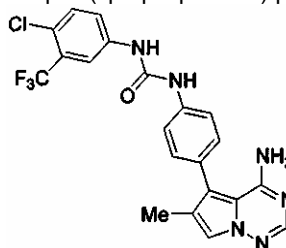
Приклад 85: Одержання N-[4-(4-аміно-6-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту T замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 8,61 (d, $J=2,6\text{Гц}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=445,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,80$.

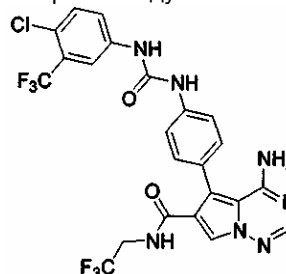
Приклад 86: Одержання N-[4-(4-аміно-6-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту T замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 8,05 (d, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,33 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 2,18 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=461,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,89$.

Приклад 87: Одержання 4-аміно-5-{4-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду

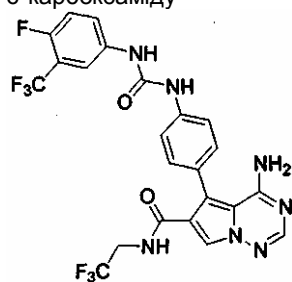


Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту M замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

^1H -ЯМР

(CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (dd, J=8,4, 2,8Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4Гц, 2H), 3,94 (q, J=9,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=572,1; РХМС ЧУ=3,07.

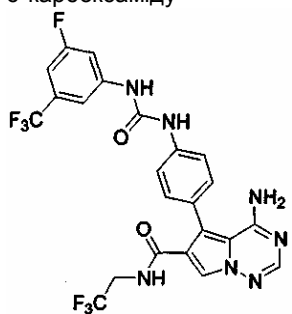
Приклад 88: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-фтор-3-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, J=6,3, 2,7Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,26 (t, J=9,8Гц, 1H), 3,94 (q, J=9,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=556,1; РХМС ЧУ=2,94.

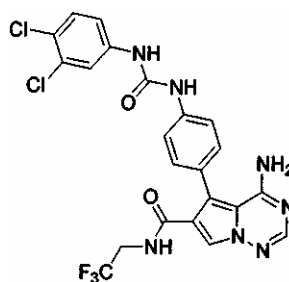
Приклад 89: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

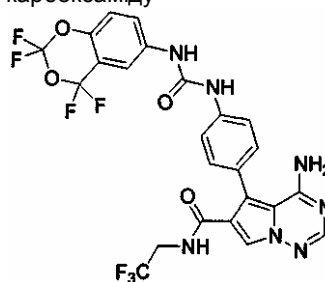
¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 4H), 7,38 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,2Гц, 1H), 3,94 (q, J=9,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=556,1; РХМС ЧУ=3,02.

Приклад 90: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3,4-дихлорфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



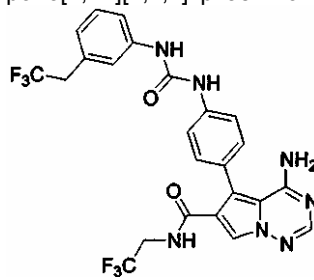
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл(3,4-дихлорфеніл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,31 (dd, J=8,9, 2,5Гц, 1H), 3,94 (q, J=9,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=538,1; РХМС ЧУ=2,97.

Приклад 91: Одержання 4-аміно-5-[4-(((2,2,4-тетрафтор-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл(2,2,4,4-тетрафтор-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, J=9,2, 2,8Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,23 (d, J=9,3Гц, 1H), 3,94 (q, J=9,2Гц, 2H); МС [M+H]⁺=600,0; РХМС ЧУ=3,11.

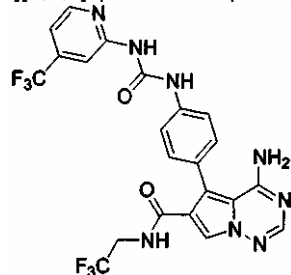
Приклад 92: Одержання 4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-5-[4-(((3-(2,2,2-трифторетил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

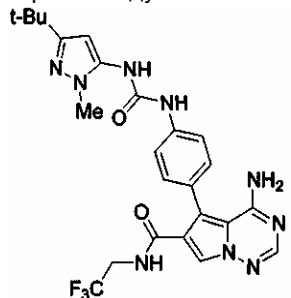
проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-(2,2,2-трифторетил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,46 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,38 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,26 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 3,94 (q, $J=9,2\text{Гц}$, 2H), 3,42 (q, $J=10,2\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=552,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,84$.

Приклад 93: Одержання 4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-5-{4-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



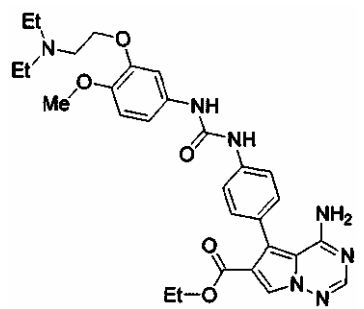
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,54 (d, $J=5,1\text{Гц}$, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,35 (d, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 7,31 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 3,94 (q, $J=9,2\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=539,0$; РХМС $\text{ЧУ}=2,77$.

Приклад 94: Одержання 4-аміно-5-[4-[[3-трет-бутил-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно]карбоніл}амінофеніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



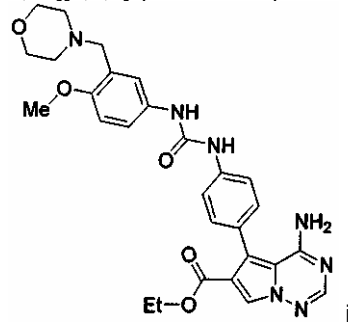
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту М замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл(3-трет-бутил-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,39 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,94 (q, $J=9,2\text{Гц}$, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=530,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,45$.

Приклад 95: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[3-[2-(діетиламіно)етокси]-4-метоксифеніл]аміно]карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



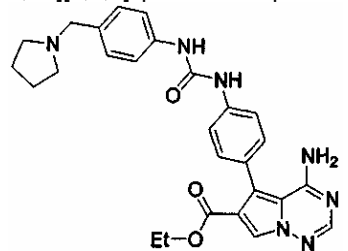
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-[2-(діетиламіно)етокси]-4-метоксианіліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,33 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,91 (d, $J=1,1\text{Гц}$, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,18-2,99 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,18-1,10 (m, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=562,4$; РХМС $\text{ЧУ}=2,57$.

Приклад 96: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-метокси-3-(морфолін-4-ілметил)феніл]аміно]карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-метокси-3-(морфолін-4-ілметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,27 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,89 (d, $J=9,6\text{Гц}$, 1H), 4,08 (q, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 4H), 1,08 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=546,2$; РХМС $\text{ЧУ}=2,47$.

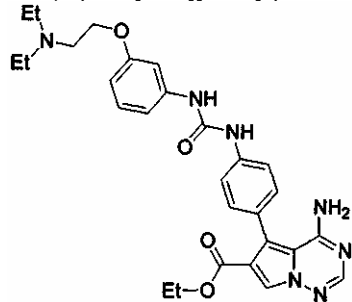
Приклад 97: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-(піролідин-1-ілметил)феніл]аміно]карбоніл}амінофеніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(піролідин-1-іл метил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,07 (s,

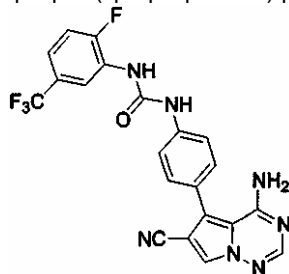
1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,33 (t, J=8,9Гц, 4H), 4,13 (q, J=7,3Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,79-2,70 (m, 4H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,15 (t, J=7,2Гц, 3H); МС [M+H]⁺=500,2; РХМС ЧУ=2,46.

Приклад 98: Одержання етил-4-аміно-5-(4-[[[3-[2-(діетиламіно)етокси]феніл]аміно]карбоніл]аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



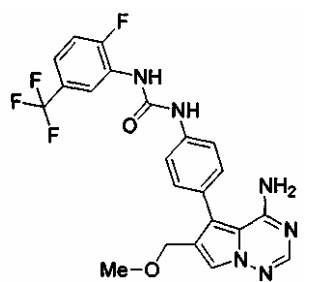
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-[2-(діетиламіно)етокси]аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну та з проведенням очищення за допомогою ВЕРХ (10-90% АЦН/Н₂O). ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,20 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,94 (dd, J=7,9, 2,0Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,4, 1,9Гц, 1H), 4,17-4,03 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 4H), 1,28-1,19 (m, 9H); МС [M+H]⁺=532,4; РХМС ЧУ=2,57.

Приклад 99: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



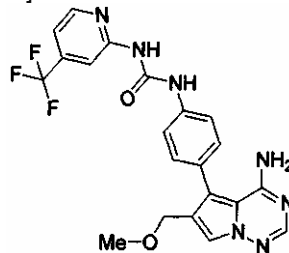
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,62 (d, J=7,0Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,7Гц, 2H); МС [M+H]⁺=456,1; РХМС ЧУ=3,10.

Приклад 100: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



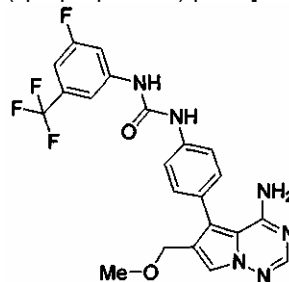
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту U замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); МС [M+H]⁺=475,2; РХМС ЧУ=2,81.

Приклад 101: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту U замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,52 (d, J=5,4Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 3H), 7,43 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,28 (d, J=5,3Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); МС [M+H]⁺=458,1; РХМС ЧУ=2,66.

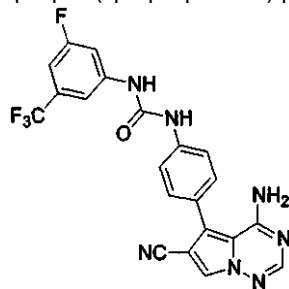
Приклад 102: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 76, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту U замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-фтор-5-

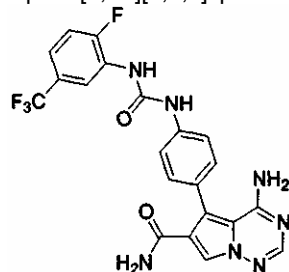
(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,39 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,9Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,20 (s, 3H); МС [M+H]⁺=475,2; РХМС ЧУ=2,88.

Приклад 103: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



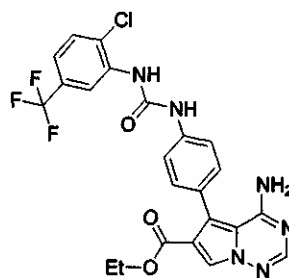
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,9Гц, 1H); МС [M+H]⁺=456,4; РХМС ЧУ=3,26.

Приклад 104: Одержання 4-аміно-5-[4-((2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



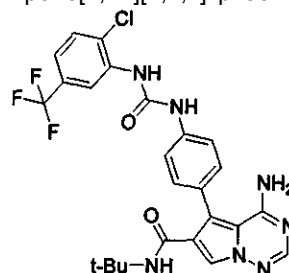
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Q замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 8,61 (d, J=7,9Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,7Гц, 2H); МС [M+H]⁺=474,3; РХМС ЧУ=2,89.

Приклад 105: Одержання етил-4-аміно-5-[4-((2-хлор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



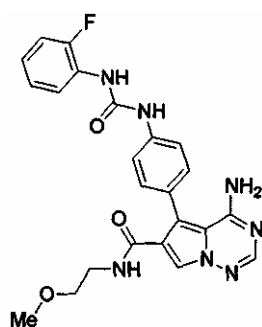
До розчину ДХЕ (5мл) додають проміжний продукт В (300мг, 1,01ммоль), а потім 2-хлор-1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (0,32мл, 2,12ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері N₂ при КТ протягом 1год. і потім до реакційної суміші додають 2н водний розчин HCl (0,50мл, 1,01ммоль), а потім ДМФ (5мл). Розчин нагрівають протягом ще 1год. Після охолодження до КТ розчин розбавляють за допомогою EtOAc, переносять у ділільну лійку та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари збирають, сушать, концентрують і очищають за допомогою хроматографії на колонці (95:5об./об. CH₂Cl₂-NeOH). Отримані фракції, що містять продукт, концентрують і розтирають із CH₂Cl₂ і гексанами. Продукт відфільтровують і сушать у вакуумі та одержують 408мг зазначеної вище сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,79ммоль, вихід 78%). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,6Гц, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,09 (q, J=7,0Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=519; РХМС ЧУ=3,58хв.; ТШХ R_f=0,26 (95:5об./об. CH₂Cl₂-NeOH).

Приклад 106: Одержання 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-[4-((2-хлор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



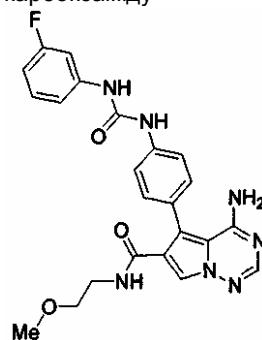
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 105, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту L замість проміжного продукту В. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 1,19 (s, 9H); МС [M+H]⁺=546; РХМС ЧУ=3,09хв.; ТШХ R_f=0,47 (9:1об./об. CH₂Cl₂-NeOH).

Приклад 107: Одержання 4-аміно-5-[4-((2-фторфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



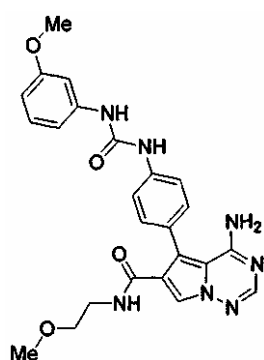
У 40мл колбу, що містить проміжний продукт N (50мг, 0,11ммоль), додають CH_2Cl_2 (2мл). Додають 1-фтор-2-ізоціанатобензол (15мг, 0,11ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 20хв. Потім реакційну суміш нагрівають при 42°C і струшують при цій температурі протягом ночі. Проводять аналіз за допомогою ТШХ із використанням суміші 3:7об./об. EtOAc-гексани, що показує, що витратилася майже вся вихідна речовина SM. У колбу додають ТФК (100мкл). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. РХМС вказує на утворення цільового продукту. Зразок концентрують за допомогою приладу GeneVac і додають ДМСО (2мл). Зразок очищають за допомогою препаративної РХМС і одержують 27,3мг зазначеної вище сполуки (0,059ммоль, вихід 58%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 7,0 (m, 1H) 7,2 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 1H) 7,2 (s, 1H) 7,3 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 2H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,2 (m, 3H) 8,6 (s, 1H) 9,2 (s, 1H). МС $[\text{M}+\text{H}]^+=464$; РХМС ЧУ=2,86хв.

Приклад 108: Одержання 4-аміно-5-[4-((3-фторфеніл)аміно)карбоніл]амінофеніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



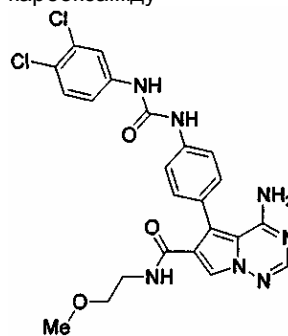
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-3-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (d, $J=11,2\text{Гц}$, 2H) 3,3 (d, $J=11,7\text{Гц}$, 2H) 3,3 (s, 1H) 6,8 (m, 1H) 7,1 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H) 7,3 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H) 7,5 (m, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 9,0 (d, $J=19,6\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=464$; РХМС ЧУ=2,90хв.

Приклад 109: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-[4-((3-метоксифеніл)аміно)карбоніл]амінофеніл]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



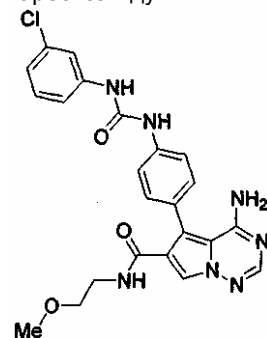
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-ізоціанато-3-метоксibenзолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 5H) 6,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H) 7,0 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H) 7,2 (m, 3H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 1H) 8,9 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=476$; РХМС ЧУ=2,84хв.

Приклад 110: Одержання 4-аміно-5-[4-((3,4-дихлорфеніл)аміно)карбоніл]амінофеніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1,2-дихлор-4-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J=11,7\text{Гц}$, 2H) 3,3 (s, 1H) 7,3 (m, 4H) 7,5 (t, $J=8,3\text{Гц}$, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (d, $J=13,7\text{Гц}$, 1H) 8,1 (s, 2H) 9,0 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=514$; РХМС ЧУ=3,17хв.

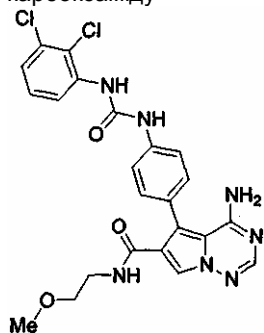
Приклад 111: Одержання 4-аміно-5-[4-((3-хлорфеніл)аміно)карбоніл]амінофеніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують

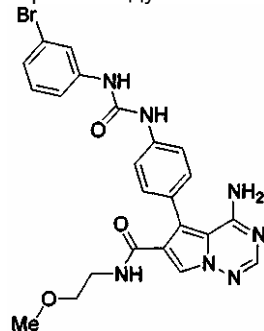
для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-хлор-3-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J=11,2\text{Гц}$, 3H) 3,3 (s, 2H) 7,0 (d, $J=6,4\text{Гц}$, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,7 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 9,0 (d, $J=4,9\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=480$; РХМС ЧУ=3,02хв.

Приклад 112: Одержання 4-аміно-5-[4-((2,3-дихлорфеніл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



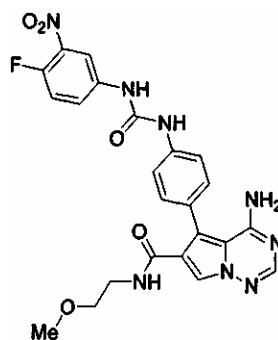
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1,2-дихлор-3-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (d, $J=5,9\text{Гц}$, 2H) 7,3 (s, 2H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 4H) 7,6 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,2 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H) 8,5 (s, 1H) 9,7 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=514$; РХМС ЧУ=3,12хв.

Приклад 113: Одержання 4-аміно-5-[4-((3-бромфеніл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



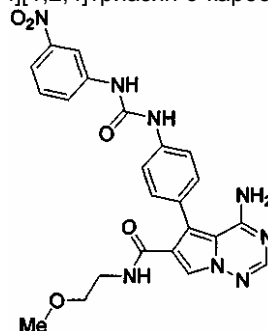
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-бром-3-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 7,2 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 1H) 7,3 (t, $J=7,8\text{Гц}$, 2H) 7,3 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 4H) 7,6 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=524$; РХМС ЧУ=3,04хв.

Приклад 114: Одержання 4-аміно-5-[4-((4-фтор-3-нітрофеніл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



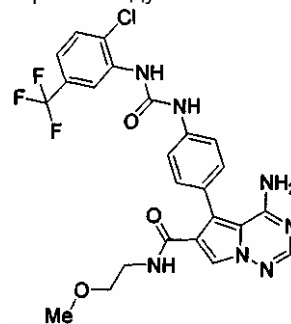
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-4-ізоціанато-2-нітробензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 7,3 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 3H) 7,5 (m, 4H) 7,7 (s, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,5 (s, 1H) 9,1 (s, 1H) 9,3 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=509$; РХМС ЧУ=2,93хв.

Приклад 115: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-[4-((3-нітрофеніл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-ізоціанато-3-нітробензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (d, $J=4,4\text{Гц}$, 1H) 3,3 (s, 1H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 5H) 7,7 (s, 2H) 7,7 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H) 7,8 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,6 (m, 1H) 9,1 (s, 1H) 9,3 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=491$; РХМС ЧУ=2,92хв.

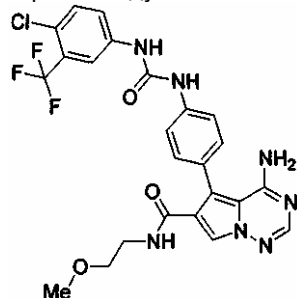
Приклад 116: Одержання 4-аміно-5-[4-((2-хлор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують

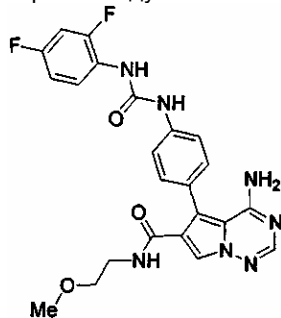
для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-хлор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J=11,7\text{Гц}$, 2H) 3,3 (s, 1H) 7,4 (dd, $J=16,9$, $8,6\text{Гц}$, 3H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,7 (s, 2H) 7,7 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,7 (d, $J=12,2\text{Гц}$, 3H) 9,7 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=548$; РХМС ЧУ=3,24хв.

Приклад 117: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-хлор-3-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



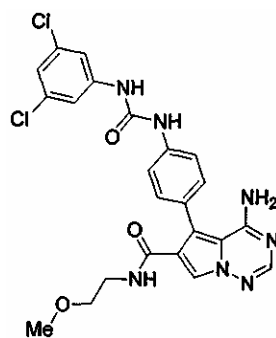
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-хлор-4-ізоціанато-2-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (m, 2H) 7,3 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 3H) 7,6 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 3H) 7,6 (m, 4H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 3H) 9,1 (s, 1H) 9,3 (s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=548$; РХМС ЧУ=3,26хв.

Приклад 118: Одержання 4-аміно-5-[4-(((2,5-дифторфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



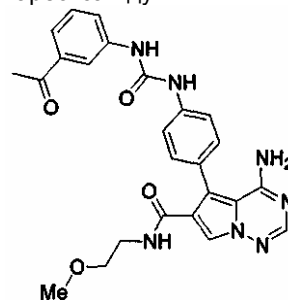
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,4-дифтор-1-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ Н) 6,8 (s, 1H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 1H) 9,3 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=482$; РХМС ЧУ=2,97хв.

Приклад 119: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3,5-дихлорфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



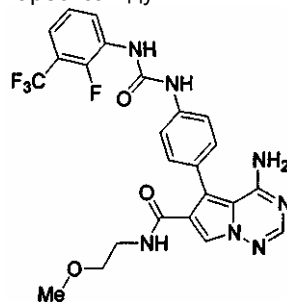
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1,3-дихлор-5-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (d, $J=17,1\text{Гц}$, 3H) 7,2 (s, 1H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 6H) 7,6 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 9,1 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=514$; РХМС ЧУ=3,23хв.

Приклад 120: Одержання 5-[4-(((3-ацетилфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-4-аміно-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(3-ізоціанатофеніл)етанону замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 1H) 3,3 (s, 1H) 3,3 (s, 1H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,5 (t, $J=7,6\text{Гц}$, 2H) 7,6 (m, 7H) 7,7 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (d, $J=15,7\text{Гц}$, 3H) 8,9 (s, 2H) 9,0 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=488$; РХМС ЧУ=2,78хв.

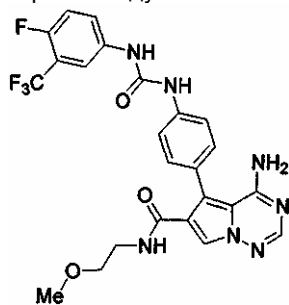
Приклад 121: Одержання 4-аміно-5-[4-(((2-фтор-3-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-фтор-1-ізоціанато-3-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (d, $J=16,6\text{Гц}$, 3H) 7,4 (m,

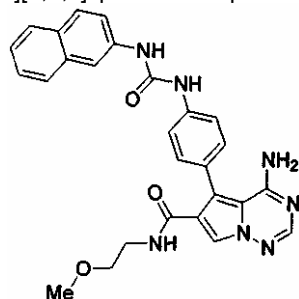
5H) 7,4 (s, 2H) 7,6 (d, J=7,3Гц, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,5 (s, 2H) 8,9 (s, 1H) 9,3 (s, 2H); МС [M+H]⁺=532; РХМС ЧУ=3,14хв.

Приклад 122: Одержання 4-аміно-5-[4-{{{4-фтор-3-(трифторметил)феніл}аміно}карбоніл}аміно]феніл}-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



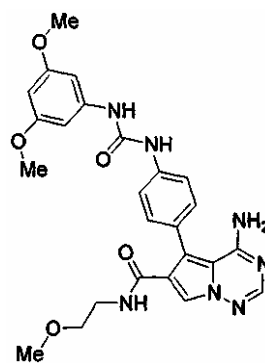
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-4-ізоціанато-2-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,5 (m, 5H) 3,4 (s, 2H) 7,3 (d, J=7,8Гц, 2H) 7,5 (t, J=9,5Гц, 1H) 7,6 (d, J=7,8Гц, 2H) 7,6 (d, J=4,9Гц, 3H) 7,9 (s, 1H) 8,0 (d, J=4,9Гц, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); МС [M+H]⁺=532; РХМС ЧУ=3,16хв.

Приклад 123: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-[4-{{{2-нафтил}аміно}карбоніл}аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



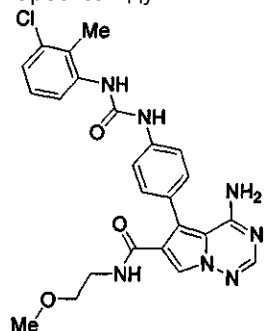
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-ізоціанатонафталіну замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, J=14,7Гц, 2H) 7,4 (m, 4H) 7,5 (t, J=7,3Гц, 2H) 7,5 (d, J=8,8Гц, 2H) 7,6 (d, J=8,3Гц, 5H) 7,8 (m, 4H) 8,1 (s, 3H) 9,0 (s, 3H); МС [M+H]⁺=496; РХМС ЧУ=3,07хв.

Приклад 124: Одержання 4-аміно-5-[4-{{{3,5-диметоксифеніл}аміно}карбоніл}аміно]феніл}-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



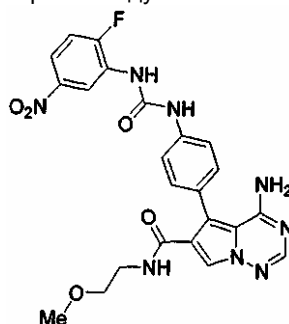
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-ізоціанато-3,5-диметоксибензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,0 (s, 1H) 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 3H) 3,7 (s, 4H) 6,7 (s, 3H) 7,3 (d, J=7,8Гц, 3H) 7,5 (d, J=7,8Гц, 3H) 7,6 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 8,7 (s, 2H) 8,8 (s, 1H); МС [M+H]⁺=506; РХМС ЧУ=2,88хв.

Приклад 125: Одержання 4-аміно-5-[4-{{{3-хлор-2-метилфеніл}аміно}карбоніл}аміно]феніл}-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



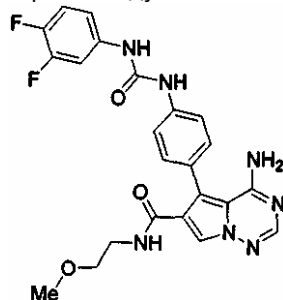
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-хлор-3-ізоціанато-2-метилбензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,3 (s, 3H) 2,5 (d, J=16,6Гц, 9H) 3,5 (s, 1H) 5,2 (s, 1H) 7,2 (m, 2H) 7,3 (d, J=7,3Гц, 2H) 7,6 (d, J=7,8Гц, 2H) 7,6 (s, 1H) 7,8 (d, J=6,4Гц, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,2 (s, 1H) 9,2 (s, 1H); МС [M+H]⁺=494; РХМС ЧУ=3,00хв.

Приклад 126: Одержання 4-аміно-5-[4-{{{2-фтор-5-нітрофеніл}аміно}карбоніл}аміно]феніл}-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



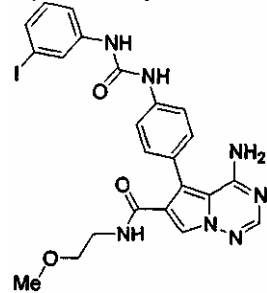
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-2-ізоціанато-4-нітробензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 3,3 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 1H) 3,3 (s, 1H) 7,4 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 3H) 7,6 (t, $J=9,0\text{Гц}$, 5H) 7,7 (s, 2H) 7,9 (d, $J=11,2\text{Гц}$, 2H) 8,1 (s, 2H) 9,1 (s, 1H) 9,2 (s, 1H) 9,4 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=509$; РХМС ЧУ=2,95хв.

Приклад 127: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3,4-дифторфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



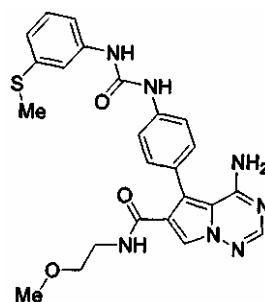
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1,2-дифтор-4-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 3H) 7,1 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 1H) 7,3 (m, 4H) 7,6 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 3H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (d, $J=11,2\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=482$; РХМС ЧУ=2,95хв.

Приклад 128: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-йодфеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



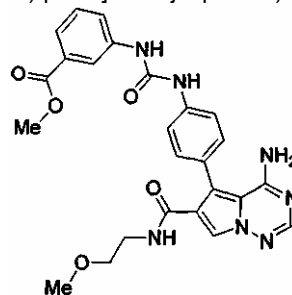
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-йод-3-ізоціанатобензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 4H) 3,3 (m, 1H) 7,1 (t, $J=7,6\text{Гц}$, 1H) 7,3 (m, 5H) 7,5 (m, 3H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,9 (d, $J=18,6\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=572$; РХМС ЧУ=3,09хв.

Приклад 129: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-[4-(((3-(метилтіо)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



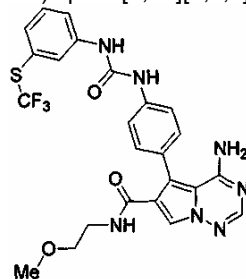
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-ізоціанато-3-(метилтіо)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 3H) 6,9 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 1H) 7,2 (m, 3H) 7,3 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 3H) 7,5 (s, 2H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 2H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 1H) 8,9 (s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=492$; РХМС ЧУ=2,97хв.

Приклад 130: Одержання метил-3-[[[4-(4-аміно-6-[[[2-метоксіетил)аміно]карбоніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]аміно]карбоніл)аміно]бензоату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням метил-3-ізоціанатобензоату замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 3,9 (s, 2H) 7,3 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 3H) 7,4 (t, $J=7,6\text{Гц}$, 1H) 7,6 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 4H) 7,6 (m, 3H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,2 (s, 1H) 8,9 (s, 1H) 9,0 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=504$; РХМС ЧУ=2,87хв.

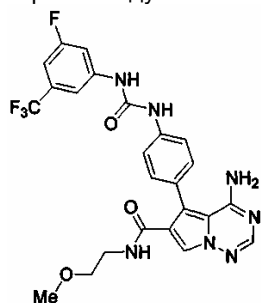
Приклад 131: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксіетил)-5-[4-(((3-(трифторметил)тіо)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-ізоціанато-3-[[[трифторметил]тіо]бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,5 (d, $J=16,1\text{Гц}$, 9H) 5,2 (s, 1H) 7,3 (d, $J=7,3\text{Гц}$, 3H) 7,5 (t, $J=7,6\text{Гц}$, 1H) 7,6 (d, $J=6,4\text{Гц}$, 3H) 7,6 (s, 1H)

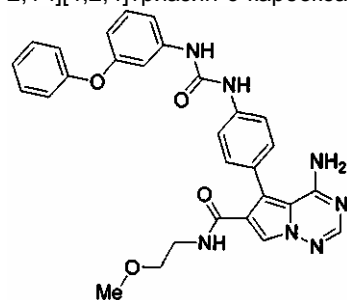
7,9 (s, 1H) 8,0 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 9,0 (s, 1H) 9,1 (s, 1H); МС $[M+H]^+ = 546$; РХМС ЧУ=3,26хв.

Приклад 132: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксietил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



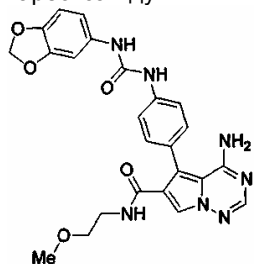
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-3-ізоціанато-5-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,5 (s, 3H) 7,2 (s, 2H) 7,3 (d, J=8,3Гц, 4H) 7,6 (s, 2H) 7,6 (s, 4H) 7,7 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 9,1 (s, 2H) 9,3 (s, 2H); МС $[M+H]^+ = 532$; РХМС ЧУ=3,22хв.

Приклад 133: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксietил)-5-[4-(((3-феноксифеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



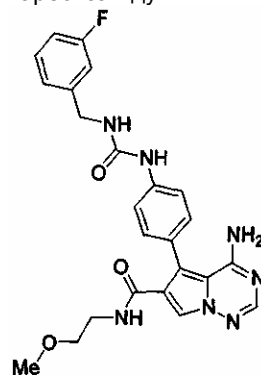
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-ізоціанато-3-феноксифенолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 3,5 (s, 2H) 6,6 (s, 1H) 7,0 (d, J=7,8Гц, 2H) 7,2 (s, 3H) 7,3 (s, 2H) 7,3 (d, J=7,8Гц, 5H) 7,4 (s, 3H) 7,5 (s, 1H) 7,6 (s, 1H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 1H) 8,8 (d, J=15,7Гц, 3H); МС $[M+H]^+ = 538$; РХМС ЧУ=3,22хв.

Приклад 134: Одержання 4-аміно-5-[4-(((1,3-бензодіоксол-5-іламіно)карбоніл)аміно)феніл]-N-(2-метоксietил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



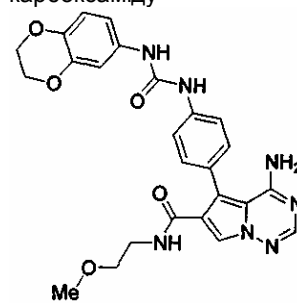
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 5-ізоціанато-1,3-бензодіоксолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,2 (s, 2H) 6,0 (s, 5H) 6,8 (s, 2H) 7,2 (s, 2H) 7,3 (d, J=7,3Гц, 5H) 7,5 (s, 2H) 8,1 (s, 2H) 8,6 (s, 2H) 8,8 (s, 2H); МС $[M+H]^+ = 490$; РХМС ЧУ=2,78хв.

Приклад 135: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-фторбензил)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2-метоксietил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



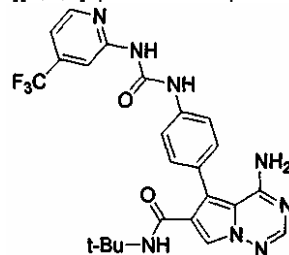
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-3-(ізоціанатометил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 4,3 (s, 3H) 6,8 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,1 (s, 4H) 7,3 (s, 4H) 7,4 (s, 1H) 7,5 (s, 4H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,8 (s, 2H); МС $[M+H]^+ = 478$; РХМС ЧУ=2,82хв.

Приклад 136: Одержання 4-аміно-5-[4-(((2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іламіно)карбоніл)аміно)феніл]-N-(2-метоксietил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



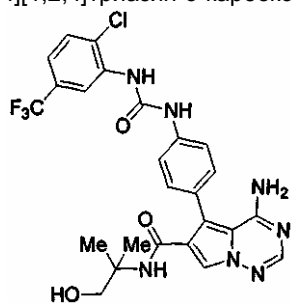
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 107, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-ізоціанато-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксину замість 1-фтор-2-ізоціанатобензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,0 (s, 3H) 3,2 (s, 2H) 3,5 (s, 2H) 6,8 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,3 (d, J=7,3Гц, 4H) 7,5 (s, 4H) 7,9 (s, 1H) 8,1 (s, 2H) 8,5 (s, 2H) 8,8 (s, 2H); МС $[M+H]^+ = 504$; РХМС ЧУ=2,78хв.

Приклад 137: Одержання 4-аміно-N-(2-метоксietил)-5-[4-(((3-тієніламіно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



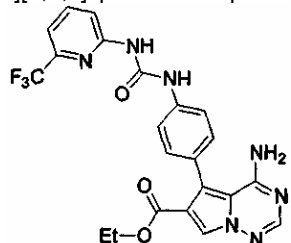
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту L замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,37-7,35 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,67 (s, 1H), 1,19 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=513$; РХМС $\text{ЧУ}=2,84\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,37$ (5:4:1об./об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc-MeOH}$).

Приклад 143: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



До розчину ДМФ (2мл) додають проміжний продукт J (50мг, 0,10ммоль), а потім бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонігексафторфосфат (45мг, 0,10ммоль), 4-метилморфолін (0,01мл, 0,10ммоль) і 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0,01мл, 0,10ммоль). Розчин перемішують в атмосфері N_2 при КТ протягом 17год. Реакційну суміш випарюють на роторному випарнику та потім очищають за допомогою хроматографії на колонці (5:4:1об./об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc-NeOH}$) і одержують 38мг зазначеної вище сполуки (0,068ммоль, вихід 67%) ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,2Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,77 (t, J=5,8Гц, 1H), 3,29 (d, J=5,9Гц, 2H), 1,12 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=562$; РХМС $\text{ЧУ}=3,16\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,32$ (5:4:1об./об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc-NeOH}$).

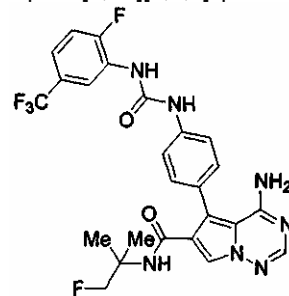
Приклад 144: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту В замість проміжного

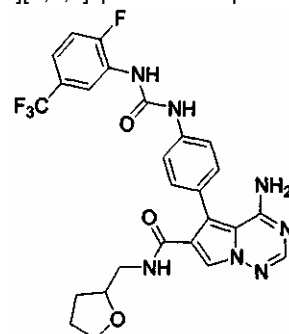
продукту X і із застосуванням феніл[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, J=9Гц, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,35 (d, J=9Гц, 2H), 5,12 (bs, 1H), 4,07 (q, J=7Гц, 2H), 1,09 (t, J=7Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=486,0$; РХМС $\text{ЧУ}=2,92\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,38$ (3:1об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-ТГФ}$).

Приклад 145: Одержання 4-аміно-N-(2-фтор-1,1-диметилетил)-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



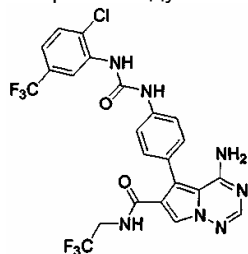
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-фтор-2-метилпропан-2-аміну замість циклопропанаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) P9.20 (bs, 1H), 8,60 (d, J=7Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, J=8Гц, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,35 (d, J=8Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,02 (bs, 1H) 4,39 (d, J=24Гц, 2H), 1,15 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=548,4$; РХМС $\text{ЧУ}=3,35\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,58$ (3:2об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-ТГФ}$).

Приклад 146: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



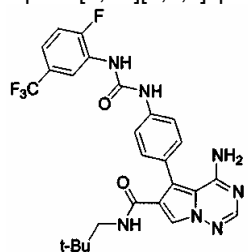
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну замість циклопропанаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,94 (d, J=3Гц, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,54 (d, J=8Гц, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,32 (d, J=8Гц, 2H), 5,01 (bs, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H) 3,76-3,60 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=558,3$; РХМС $\text{ЧУ}=3,13\text{хв.}$; ТШХ $R_f=0,29$ (3:2об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-ТГФ}$).

Приклад 147: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



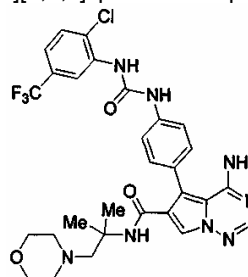
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,2-трифторетанаміну замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=573$; РХМС ЧУ=3,11хв.; ТШХ $R_f=0,43$ (5:4:1об./об./об. CH_2Cl_2 -EtOAc-NeOH).

Приклад 148: Одержання 4-аміно-N-(2,2-диметилпропіл)-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



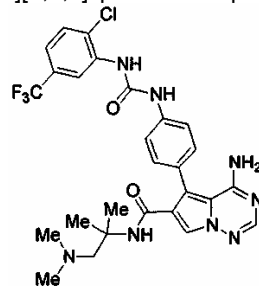
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2-диметилпропан-1-аміну замість циклопропанаміну. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,94 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=7, 2$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,35 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,26 (t, $J=6$ Гц, 1H), 5,00 (bs, 1H), 2,91 (d, $J=6$ Гц, 1H), 0,72 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=544,5$; РХМС ЧУ=3,13хв.; ТШХ $R_f=0,51$ (3:2об./об. CH_2Cl_2 -ТГФ).

Приклад 149: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл]-N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



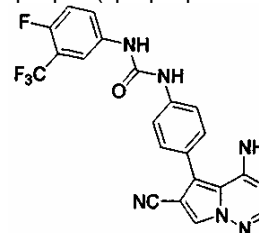
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АС замість проміжного продукту 1. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,66 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,31 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 3,62-3,53 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,42-2,34 (m, 4H), 1,18 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=631,2$; РХМС ЧУ=2,84.

Приклад 150: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл]-N-[2-(диметиламіно)-1,1-диметилетил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



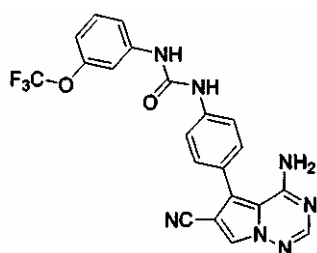
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АС замість проміжного продукту І і із застосуванням N-метилметанаміну замість морфоліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,13 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=456,1$; МС $[\text{M}+\text{H}]^+=589,4$; РХМС ЧУ=2,50.

Приклад 151: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]сечовини



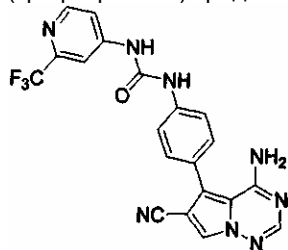
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[4чтор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,48 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,26 (t, $J=9,9$ Гц, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=456,1$; РХМС ЧУ=3,09.

Приклад 152: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[3-(трифторметокси)феніл]сечовини



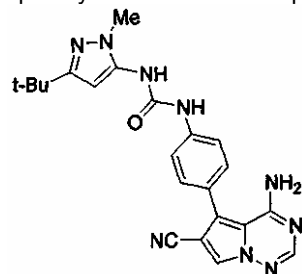
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-(трифторметокси)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,48 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,91 (d, J=8,0Гц, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=454,1$; РХМС ЧУ=3,11.

Приклад 153: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[2-(трифторметил)піридин-4-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,47 (d, J=6,1Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,50 (d, J=8,1Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=439,0$; РХМС ЧУ=2,72.

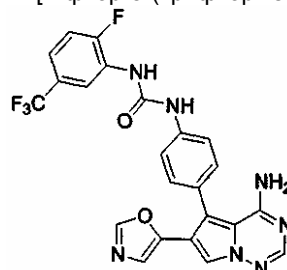
Приклад 154: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(3-трет-бутил-1-метил-1H-піразол-5-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл(3-трет-бутил-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,17 (m 1H),

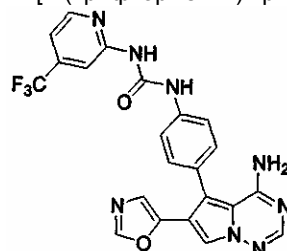
7,11 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=430,1$; РХМС ЧУ=2,56.

Приклад 155: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



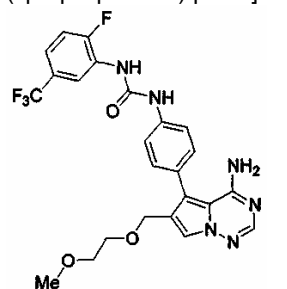
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,63 (d, J=6,8Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,49 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=498,1$; РХМС ЧУ=2,82.

Приклад 156: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



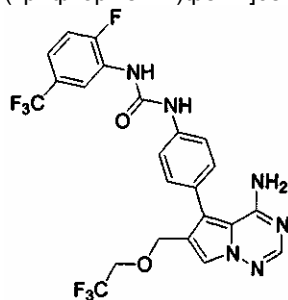
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,50 (d, J=5,3Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,29 (d, J=6,3Гц, 1H), 6,51 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=481,0$; РХМС ЧУ=2,70.

Приклад 157: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2-метоксіетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



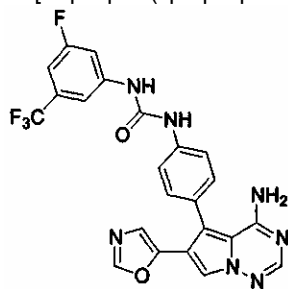
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Z замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,1$, 2H), 7,44 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,34 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,59-3,48(m, 4H), 3,33 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=519,2$; РХМС $\text{ЧУ}=13$.

Приклад 158: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2,2,2-трифторетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



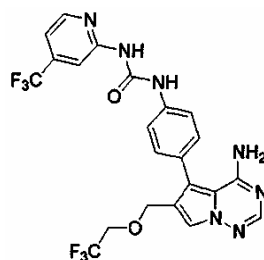
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AA замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,53 (d, $J=6,7\text{Гц}$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,3$, 2H), 7,33 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,24 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (q, $J=7,9\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=543,3$; РХМС $\text{ЧУ}=3,10$.

Приклад 159: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(3-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



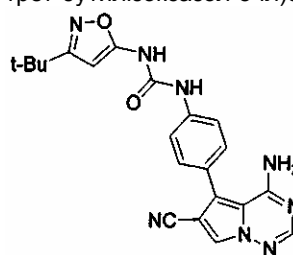
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 4H), 7,42 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,05 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 6,49 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=498,2$; РХМС $\text{ЧУ}=2,90$.

Приклад 160: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2,2,2-трифторетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



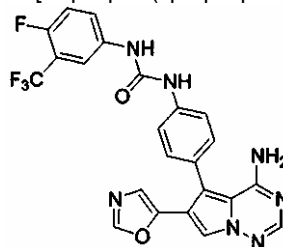
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AA замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,90 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, $J=4,7\text{Гц}$, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,39-7,32 (m, $J=8,0\text{Гц}$, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,97 (q, $J=9,1\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=526,0$; РХМС $\text{ЧУ}=2,90$.

Приклад 161: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[3-трет-бутилізоксазол-5-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 7,48 (d, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 6,13 (s, 1H), 1,31 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=417,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,87$.

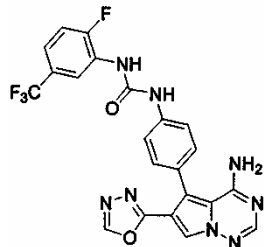
Приклад 162: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (dd, $J=2,7$, $6,2\text{Гц}$, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,41 (d,

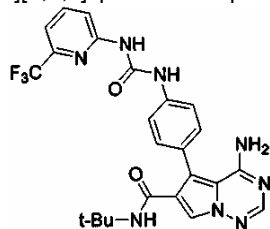
$J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,28 (t, $J=9,5\text{Гц}$, 1H), 6,49 (s, 1H); МС $[M+H]^+=498,2$; РХМС ЧУ=3,14.

Приклад 163: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



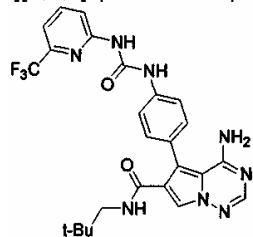
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AD замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, $J=6,7\text{Гц}$, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,45 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,34 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H); МС $[M+H]^+=499,2$; РХМС ЧУ=2,82.

Приклад 164: Одержання 4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



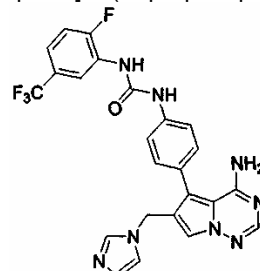
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту L замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMFSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 8,04 (d, $J=8\text{Гц}$, год Н), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,00 (bs, 1H), 1,16 (s, 9H); МС $[M+H]^+=513,1$; РХМС ЧУ=2,84хв.; ТШХ $R_f=0,64$ (3:2об./об. CH_2Cl_2 -ТГФ).

Приклад 165: Одержання 4-аміно-N-(2,2-диметилпропіл)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



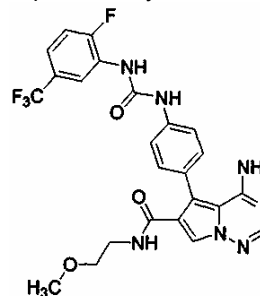
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AE замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMFSO}-d_6$) δ 9,87 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06-7,81 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8\text{Гц}$, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 4,95 (bs, 1H), 2,91 (d, $J=6\text{Гц}$, 2H), 0,72 (s, 9H); МС $[M+H]^+=527,1$; РХМС ЧУ=2,89хв.; ТШХ $R_f=0,64$ (3:2об./об. CH_2Cl_2 -ТГФ).

Приклад 166: Одержання 1-[4-(4-аміно-6-імідазол-1-ілметилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-феніл]-3-(2-фтор-5-трифторметил-феніл)сечовини



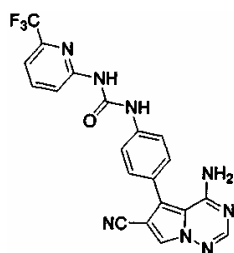
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AE замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,61 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,24 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 6,93 (d, $J=5,1\text{Гц}$, 2H), 5,17 (s, 2H); МС $[M+H]^+=511,3$; РХМС ЧУ=2,63хв.

Приклад 167: Одержання 4-аміно-5-{4-[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(2-метоксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



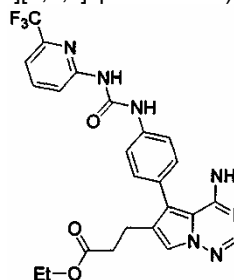
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метоксіетанаміну замість циклопропанаміну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,62 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 7,45 (d, $J=9,0$, 2H), 7,35 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 3,39-3,34 (m, 4H), 3,24 (s, 3H); МС $[M+H]^+=532,1$; РХМС ЧУ=3,05хв.

Приклад 168: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



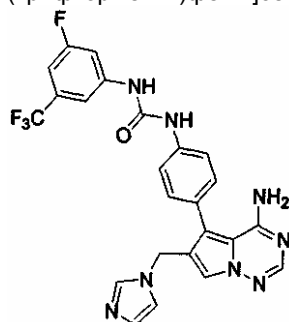
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Р замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,89 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,63 (d, $J=8,4$, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=439$; РХМС ЧУ=2,62хв.

Приклад 169: Одержання етил-3-(4-аміно-5-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)пропаноату



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту І, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,33 (d, $J=8,7$, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=514$; РХМС ЧУ=2,65хв.

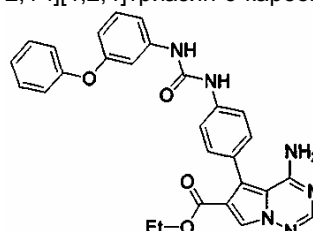
Приклад 170: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1H-імідазол-1-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 166, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл[2-фтор-5-

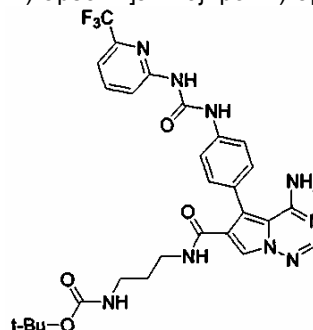
(трифторметил)феніл]карбамату. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,55-8,58 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,63 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,25 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,00-7,1 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,89 (bs, 4H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=511,0$; РХМС ЧУ=2,29хв.

Приклад 171: Одержання етил-4-аміно-5-[[[(3-феноксифеніл)аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



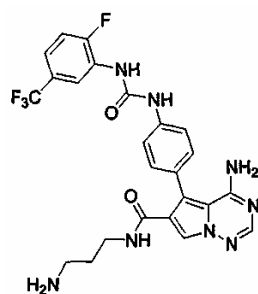
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-феноксифенілізоціанату замість 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолу. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 4H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 4,10-4,04 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=509,1$; РХМС ЧУ=3,48хв.

Приклад 172: Одержання трет-бутил (3-[[4-аміно-5-[[[(6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]карбоніл]аміно]пропіл)карбамату



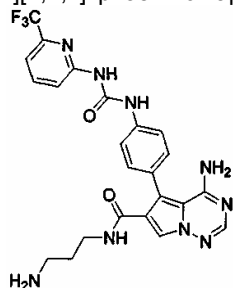
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 55, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням трет-бутил (3-амінопропіл)карбамату замість N,N-диметилпропан-1,3-діаміну та феніл[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,06-7,97 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=614,2$; РХМС ЧУ=2,55хв.

Приклад 173: Одержання 4-аміно-N-(3-амінопропіл)-5-[[[(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



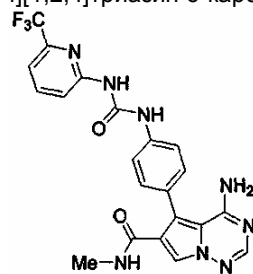
До розчину ДМФ (5мл) додають проміжний продукт G (100мг, 0,21ммоль) і БОФ (93мг, 0,21ммоль), а потім NMM (23мл, 0,21ммоль) і трет-бутил (3-амінопропіл)карбамат (37мг, 0,21ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері N_2 при КТ протягом 2год. Потім розчин розбавляють за допомогою EtOAc (20мл) і водного розчину $NaHCO_3$ (20мл), переносять у ділительну лійку та розділяють. Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2×20мл). Органічні шари поєднують, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії (9:1об./об. $CH_2Cl_2/MeOH$). Виділений продукт, трет-бутил (3-((4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)карбоніл]аміно}пропіл)карбамат, обробляють за допомогою CH_2Cl_2 (5мл) і ТФК (5мл) і перемішують в атмосфері N_2 при КТ протягом 17год. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (10-90% АЦН/ H_2O з додаванням 0,1% ТФК). Отримані очищені фракції розбавляють за допомогою EtOAc (20мл) і $NaHCO_3$ (20мл) і розділяють. Органічний шар промивають за допомогою H_2O , відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують досуха та одержують 29мг зазначеної вище сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,055ммоль, вихід 26%). 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ д, 5,9-9,55 (br s, 1H), 8,58-8,56 (d, J=9,7Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,57-7,55 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,32-7,29 (d, J=8,6Гц, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H); МС $[M+H]^+=531,3$; РХМС ЧУ=2,52хв.

Приклад 174: Одержання 4-аміно-N-(3-амінопропіл)-5-{4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



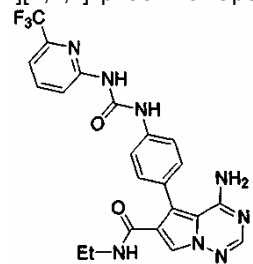
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 173, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 250 замість проміжного продукту G. 1H -ЯМР (CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,5, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H); МС $[M+H]^+=514,1$; РХМС ЧУ=1,85хв.

Приклад 175: Одержання 4-аміно-N-метил-5-{4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



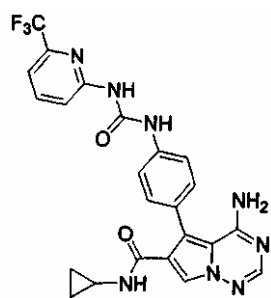
Розчин проміжного продукту АН (40мг, 1екв.) і НАТУ (О-(7-азабензотіазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат) (50мг, 1,5екв.) в 1мл безводного ДМФ перемішують при КТ протягом 0,5год. Потім цю суміш додають до 0,2мл розчину аміну (1,5екв.) у безводному ДМФ. До реакційної суміші додають триетиламін (26,5мг, 3екв.) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш без додаткової обробки очищують за допомогою препаративної РХМС у градієнтному режимі з використанням води та ацетонітрилу з додаванням 0,1% ТФК як модифікатора. МС $[M+H]^+=471,14$; РХМС ЧУ=2,97хв.

Приклад 176: Одержання 4-аміно-N-етил-5-{4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



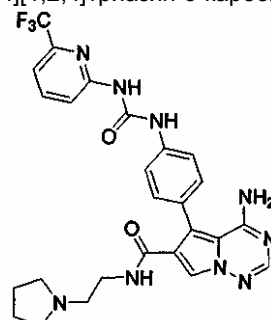
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+=485,16$; РХМС ЧУ=2,91хв.

Приклад 177: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



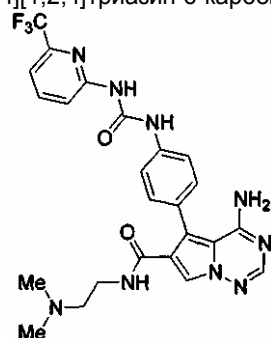
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклопропіламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 497,16$; РХМС ЧУ=2,94хв.

Приклад 178: Одержання 4-аміно-N-(2-піролідін-1-ілетил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл}аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



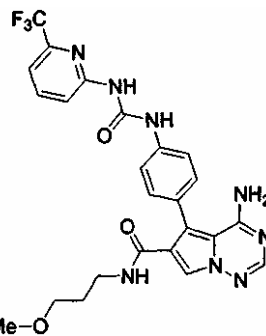
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N-(2-аміноетил)-піролідину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 554,22$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 179: Одержання 4-аміно-N-[2-(диметиламіно)етил]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл}аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



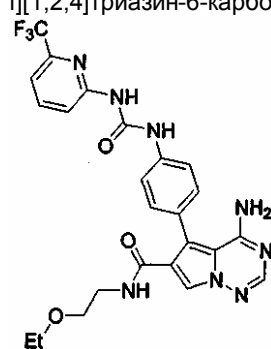
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N,N-диметилендіаміну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 528,2$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 180: Одержання 4-аміно-N-(3-метоксипропіл)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл}аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



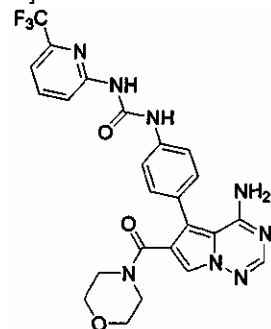
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-метоксипропіламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 528,18$; РХМС ЧУ=2,9хв.

Приклад 181: Одержання 4-аміно-N-(2-етоксіетил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл}аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



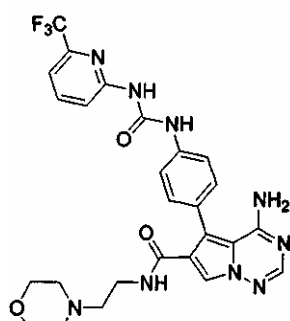
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-етоксіетиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 529,18$; РХМС ЧУ=2,96хв.

Приклад 182: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(морфолін-4-іл)карбоніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



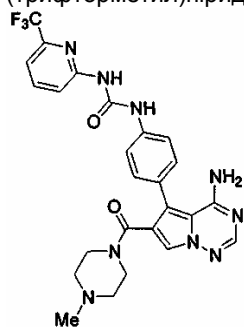
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням морфоліну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 527,17$; РХМС ЧУ=2,84хв.

Приклад 183: Одержання 4-аміно-N-(2-морфолін-4-ілетил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл}аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



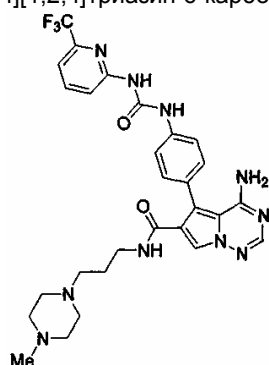
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(2-аміноетил)морфоліну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 570,21$; РХМС ЧУ=2,58хв.

Приклад 184: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]піроло[2,1-еді,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-метилпіперазину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 540,2$; РХМС ЧУ=2,55хв.

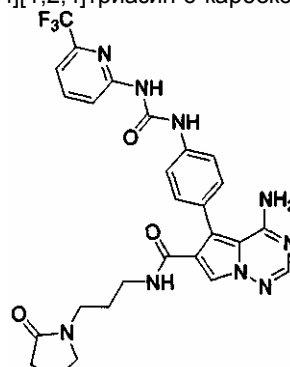
Приклад 185: Одержання 4-аміно-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(3-амінопропіл)-4-метилпіперазину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 597,26$; РХМС ЧУ=2,5хв.

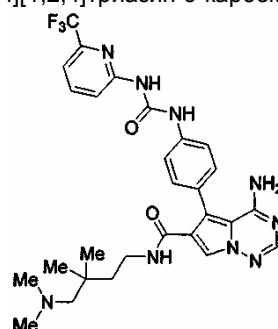
Приклад 186: Одержання 4-аміно-N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-

іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



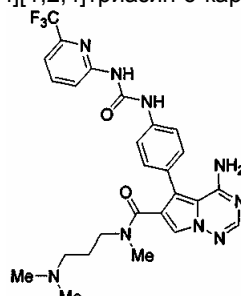
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(3-амінопропіл)-2-піролідінону замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 582,21$; РХМС ЧУ=2,81хв.

Приклад 187: Одержання 4-аміно-N-[4-(диметиламіно)-3,3-диметилбутил]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,N*1*,N*1*-тетраметилбутан-1,4-діаміну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 570,25$; РХМС ЧУ=2,65хв.

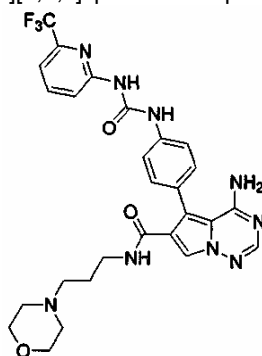
Приклад 188: Одержання 4-аміно-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-метил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N,N,N'-триметил-1,3-пропандіаміну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 556,23$; РХМС ЧУ=2,57хв.

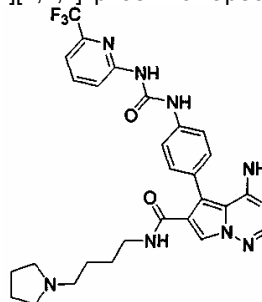
Приклад 189: Одержання 4-аміно-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-5-{4-[[6-

(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



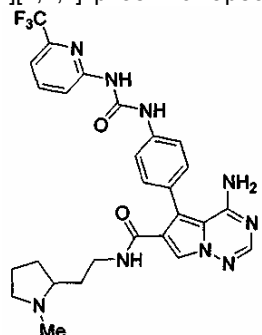
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(3-амінопропіл)морфоліну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 584,23$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 190: Одержання 4-аміно-N-(4-піролідін-1-ілбутил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



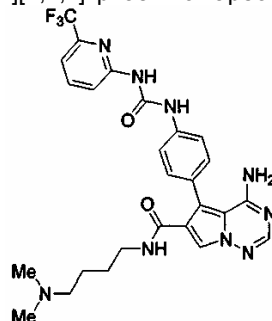
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(1-піролідіно)бутиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 582,25$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 191: Одержання 4-аміно-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



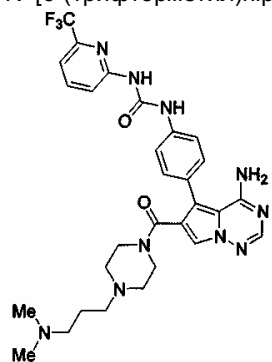
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(2-аміноетил)-1-метилпіролідіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 568,23$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 192: Одержання 4-аміно-N-[4-(диметиламіно)бутил]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



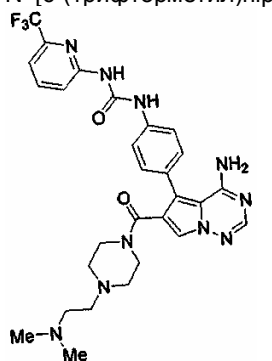
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-диметиламінобутиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 556,23$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 193: Одержання N-[4-[4-аміно-6-({4-[3-(диметиламіно)пропіл]піперазин-1-іл}карбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



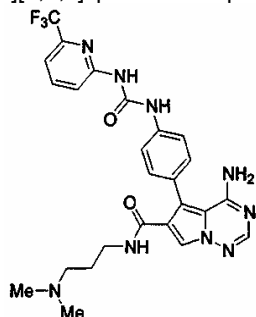
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(3-диметиламінопропіл)-піперазину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 611,27$; РХМС ЧУ=2,45хв.

Приклад 194: Одержання N-[4-[4-аміно-6-({4-[2-(диметиламіно)етил]піперазин-1-іл}карбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



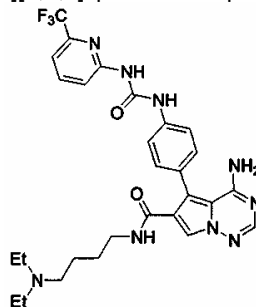
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-(2-диметиламіноетил)-піперазину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 597,26$; РХМС ЧУ=2,52хв.

Приклад 195: Одержання 4-аміно-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



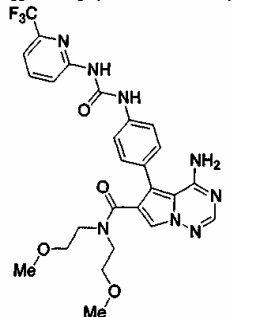
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-(диметиламіно)пропіламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 542,22$; РХМС ЧУ=2,6хв.

Приклад 196: Одержання 4-аміно-N-[4-(діетиламіно)бутил]-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-діетиламінобутиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 598,28$; РХМС ЧУ=2,67хв.

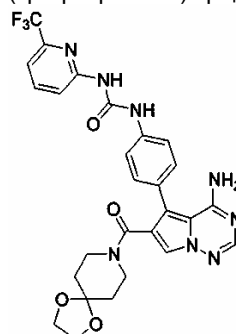
Приклад 197: Одержання 4-аміно-N,N-біс(2-метоксіетил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням біс(2-метоксіетил)аміну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 573,21$; РХМС ЧУ=2,93хв.

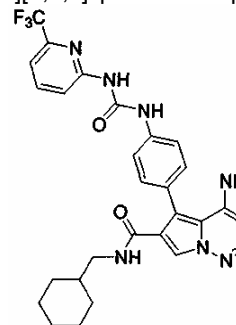
Приклад 198: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]дец-8-илкарбоніл]піроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



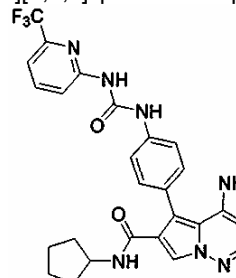
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 583,2$; РХМС ЧУ=2,93хв.

Приклад 199: Одержання 4-аміно-N-(циклогексилметил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



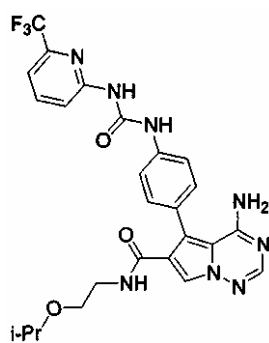
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклогексанметиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 553,22$; РХМС ЧУ=3,31хв.

Приклад 200: Одержання 4-аміно-N-циклопентил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



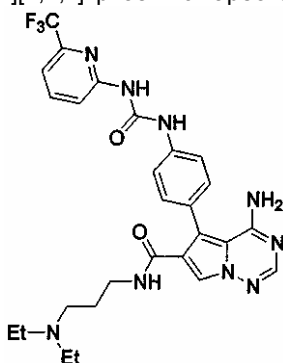
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклопентиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 525,19$; РХМС ЧУ=3,1хв.

Приклад 201: Одержання 4-аміно-N-(2-ізопропоксіетил)-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



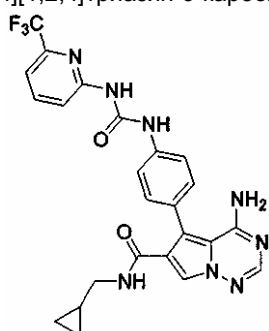
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-аміноетилізопропілового ефіру замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 543,2$; РХМС ЧУ=3,05хв.

Приклад 202: Одержання 4-аміно-N-[3-(діетиламіно)пропіл]-5-{4-[(6-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N,N-діетил-1,3-пропандіаміну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 570,25$; РХМС ЧУ=2,62хв.

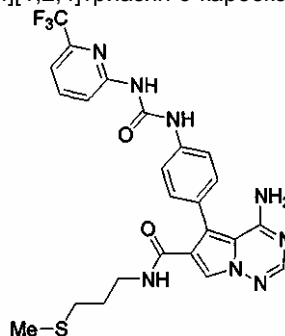
Приклад 203: Одержання 4-аміно-N-(циклопропілметил)-5-{4-[(6-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклопропанметиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 511,17$; РХМС ЧУ=3,04хв.

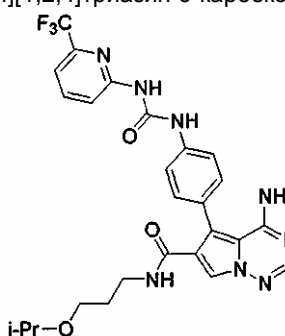
Приклад 204: Одержання 4-аміно-N-[3-(метилтіо)пропіл]-5-{4-[(6-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду

іл)аміно}карбоніл)аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



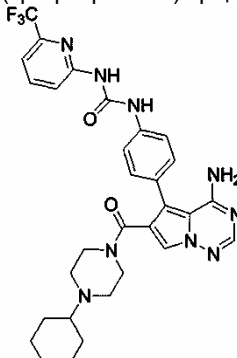
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-(метилтіо)пропіламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 545,16$; РХМС ЧУ=3,06хв.

Приклад 205: Одержання 4-аміно-N-(3-ізопропоксипропіл)-5-{4-[(6-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-ізопропоксипропіламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 557,22$; РХМС ЧУ=3,05хв.

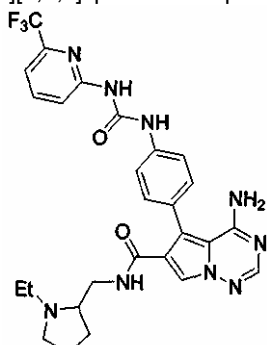
Приклад 206: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(4-циклогексилпіперазин-1-іл)карбоніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-циклогексилпіперазину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 608,26$; РХМС ЧУ=2,63хв.

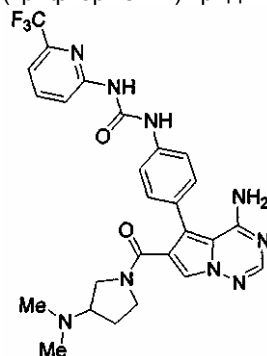
Приклад 207: Одержання 4-аміно-N-[(1-етилпіролідін-2-іл)метил]-5-{4-[(6-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду

(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



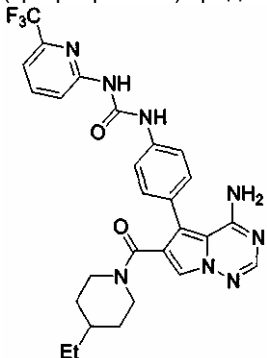
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-(амінометил)-1-етилпіролідину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 568,23$; РХМС ЧУ=2,64хв.

Приклад 208: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)карбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



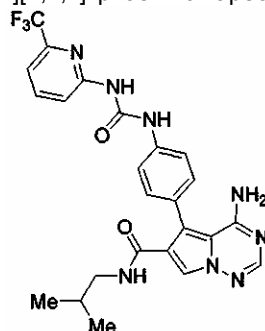
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-(диметиламіно)піролідину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 554,22$; РХМС ЧУ=2,54хв.

Приклад 209: Одержання N-(4-(4-аміно-6-((4-етилпіперидин-1-іл)карбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл)-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



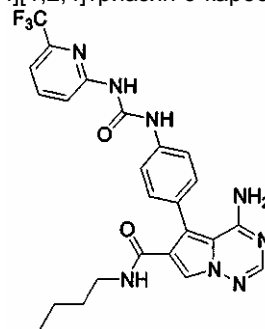
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-етилпіперидину замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 553,22$; РХМС ЧУ=3,25хв.

Приклад 210: Одержання 4-аміно-N-ізобутил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



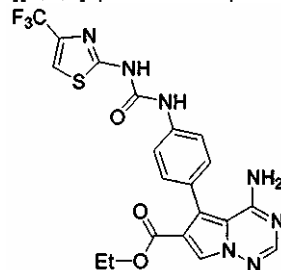
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням ізобутиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 513,19$; РХМС ЧУ=3,11хв.

Приклад 211: Одержання 4-аміно-N-бутил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



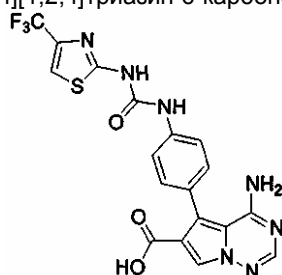
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 175, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N-бутиламіну замість метиламіну. МС $[M+H]^+ = 513,19$; РХМС ЧУ=3,14хв.

Приклад 212: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



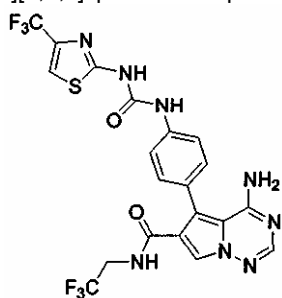
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-аміну замість 2-ізопропіланіліну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,0 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 3H); МС $[M+H]^+ = 492$; РХМС ЧУ=2,73хв.

Приклад 213: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-6-карбонової кислоти



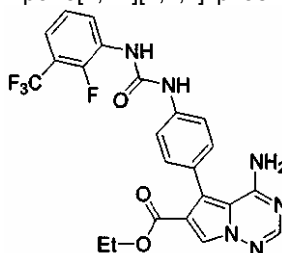
Методику, що використовувалась на стадії 2 одержання проміжної сполуки J, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбамату замість феніл[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,3-12,2 (br s, 1H), 11,2-11,1 (br s, 1H), 9,41-9,18 (brs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29-8,1 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 2H), 5,27-4,71 (brs, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=464$; РХМС ЧУ=2,28хв.

Приклад 214: Одержання 4-аміно- g -l-(2,2,2-трифторетил)-5-{4-[[[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-6-карбоксаміду



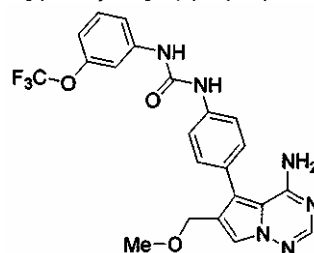
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 213 замість проміжного продукту G і із застосуванням 2,2,2-трифторетанаміну замість циклопропанаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11,0 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=544,9$; РХМС ЧУ=2,52хв.

Приклад 215: Одержання етил-4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-6-карбоксилату



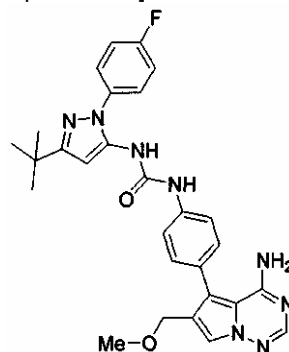
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-фтор-3-(трифторметил)феніламіну замість 2-ізопропіланіліну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 5,14 (bs, 1H), 4,10 (q, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 1,12 (q, $J=7,8\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=503,2$; РХМС ЧУ=3,14хв.

Приклад 216: Одержання етил N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[3-(трифторметокси)феніл]сечовини



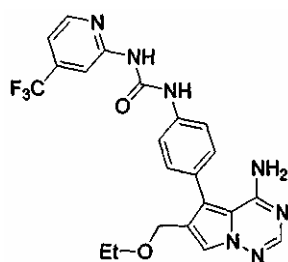
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-метоксіаніліну замість 2-ізопропіланіліну та проміжного продукту U замість проміжного продукту B. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,61 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,40 ((d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=473,1$; РХМС ЧУ=2,69хв.

Приклад 217: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовини



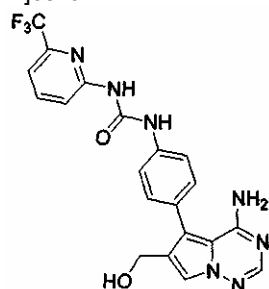
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 24, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-аміну замість 2-ізопропіланіліну. ^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,37 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=529,2$; РХМС ЧУ=3,04хв.

Приклад 218: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(етоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 246, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням фенол[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,40 (q, $J=7$ Гц, 2H), 1,09 (t, $J=7$ Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=472,1$; РХМС ЧУ=2,73хв.

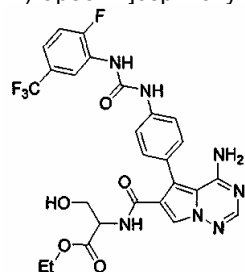
Приклад 219: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась на стадії 1 одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 144 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,37 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,36 (d, $J=5,2$ Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=444,0$; РХМС ЧУ=2,24хв.

Приклад 220: Одержання етил-N-[(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-

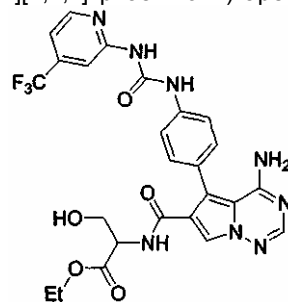
(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]карбоніл]серинату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням метилсеринатгідрохлориду замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та проміжного продукту G замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6)

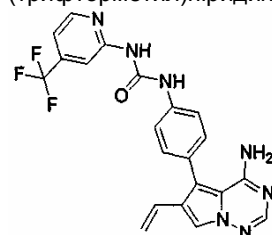
δ 9,33 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,62-8,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,98-4,95 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,08-4,03 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 1,18-1,15 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=590,0$; РХМС ЧУ=2,69хв.

Приклад 221: Одержання етил-N-[(4-аміно-5-{4-[[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]карбоніл]серинату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням метилсеринатгідрохлориду замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та сполуки прикладу 250 замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59-7,57 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,37-7,33 (m, 3H), 4,98-4,95 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,08-4,03 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 1,18-1,14 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=573,0$; РХМС ЧУ=2,55хв.

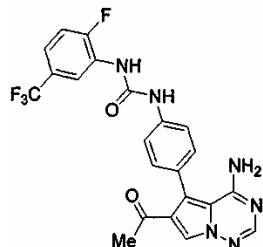
Приклад 222: Одержання N-[4-(4-аміно-6-вінілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Трет-бутоксид калію (0,51г, 4,53ммоль) суспендують в 1,4-діоксані (40мл) і обробляють метил(трифеніл)фосфонійбромідом (1,6г, 4,53ммоль). Отриману жовту суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Потім суміш обробляють проміжним продуктом AG (1,0г, 2,27ммоль). Суміш перемішують протягом 3год. при кімнатній температурі. Потім суміш виливають у воду та перемішують протягом 1год. Потім суміш фільтрують і промивають водою та метанолом. Решту твердої речовини сушать при зниженому тиску та одержують 0,62г продукту у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (1,41ммоль, вихід 62%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,0 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 8,53 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,39 (q, $J=11,0$ Гц, 1H),

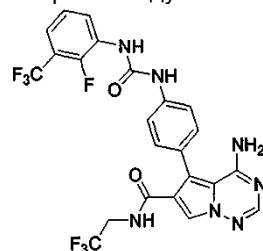
5,63 (dd, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=1,6$ Гц, 1H); МС $[M+H]^+=440,0$; РХМС ЧУ=2,89хв.

Приклад 223: Одержання N-[4-(6-ацетил-4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



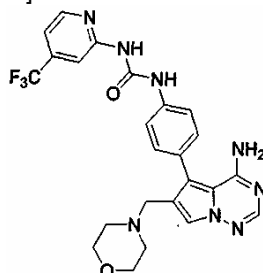
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 233, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 300 замість сполуки прикладу 269. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,95 (d, $J=2$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=2, 5$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,31, d, $J=9$ Гц, 2H), 5,02 (bs, 1H), 2,30 (s, 3H); МС $[M+H]^+=473,3$; РХМС ЧУ=2,95хв.

Приклад 224: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)пір.оло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



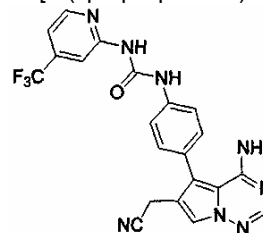
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту M замість проміжного продукту X і фенолового ефіру (2-фтор-3-трифторметил-феніл)-карбаїнової кислоти замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 5,11 (bs, 1H), 4,10 (t, 2H); МС $[M+H]^+=556,1$; РХМС ЧУ=3,00хв.

Приклад 225: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(морфолін-4-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини

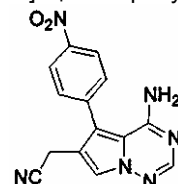


Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AG замість проміжного продукту F. ^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64-7,41 (m, 2H), 7,39-7,38 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,42-3,41 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 4H); МС $[M+H]^+=513,0$; РХМС ЧУ=1,92хв.

Приклад 226: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(ціанометил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини

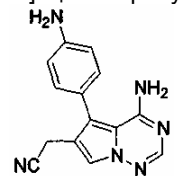


Стадія 1: Одержання [4-аміно-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]ацетонітрилу



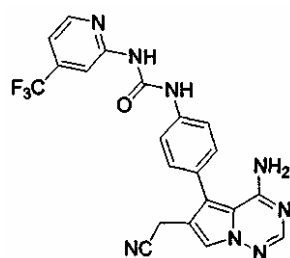
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту U, стадія 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням ДМФ замість метанолу та ціаніду натрію замість гідриду натрію. МС $[M+H]^+=295,4$; РХМСЧУ=2,11хв.

Стадія 2: Одержання 4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]ацетонітрилу



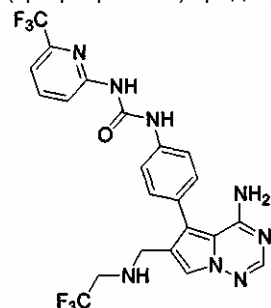
Розчин 4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл]ацетонітрилу (250мг, 0,85ммоль) і хлориду олова(II) (1,61г, 8,5ммоль) в 75мл EtOH нагрівають при 80°C протягом 1год. Потім реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc і розбавляють насиченим розчином NaHCO $_3$. Через 15хв. енергійного перемішування суміш фільтрують крізь шар целіту та ретельно промивають за допомогою EtOAc. Потім органічний шар відокремлюють, сушать (Na $_2$ SO $_4$) і випарюють досуха. Розтирання з Et $_2$ O дає 210мг цільової сполуки (вихід 93%). МС $[M+H]^+=265$; РХМС ЧУ=2,63хв.

Стадія 3: Одержання [N-[4-[4-аміно-6-(ціанометил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



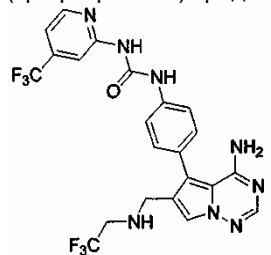
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 101, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-5-((4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)ацетонітрилу замість проміжного продукту U. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, $J=5\text{Гц}$, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,36 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,34-7,36 (m, 1H), 3,81 (s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=453,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,67\text{хв}$.

Приклад 227: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((2,2,2-трифторетил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,2-трифторетанаміну замість морфоліну та N-[4-(4-аміно-6-формілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини замість проміжного продукту F. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 4H), 7,38-3,36 (m, 2H), 3,67-3,66 (s, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=525,0$; РХМС $\text{ЧУ}=2,10\text{хв}$.

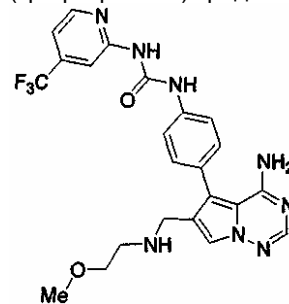
Приклад 228: Одержання N-[4-(4-аміно-6-((2,2,2-трифторетил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,2-трифторетанаміну замість морфоліну та проміжного продукту AG замість проміжного

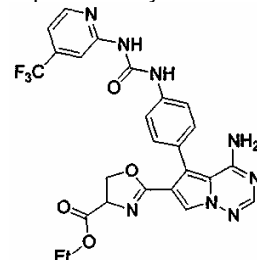
продукту F. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,51 (d, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,70-7,68 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=525,1$; РХМС $\text{ЧУ}=2,19\text{хв}$.

Приклад 229: Одержання [N-[4-(4-аміно-6-((2-метоксіетил)аміно)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 30, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метоксіетанаміну замість морфоліну та проміжного продукту AG замість проміжного продукту F. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,51 (d, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,28 (d, $J=5,6\text{Гц}$, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=501,0$; РХМС $\text{ЧУ}=1,99\text{хв}$.

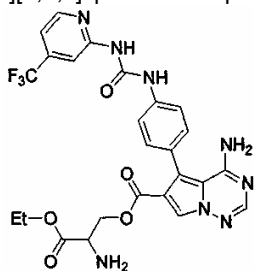
Приклад 230: Одержання етил-2-(4-аміно-5-([4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно)карбоніл)аміно)феніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилату



До розчину ТГФ (2мл) додають етил-N-([4-аміно-5-([4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно)карбоніл)аміно)феніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)карбоніл)серинату (приклад 221) (50мг, 0,09ммоль) і охолоджують до -78°C . Додають ДАСТ ((дітиламіно)сератрифторид) (13мкл, 0,10ммоль) і реакцію проводять протягом 1год. при перемішуванні в атмосфері N_2 . Потім додають безводний K_2CO_3 і розчину дають нагріватися при КТ протягом ще 30хв. Реакційну суміш переносять у ділильну ліжку, розбавляють за допомогою EtOAc (20мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл) і H_2O (20мл). Органічну фазу збирають, сушать (MgSO_4) і випарюють у вакуумі. Неочищену речовину очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (10-90% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ з додаванням 0,1% ТФК). Фракції витримують протягом ночі, що приводить до часткового утворення нового продукту. Ці два продукти розділяють за допомогою хроматографії

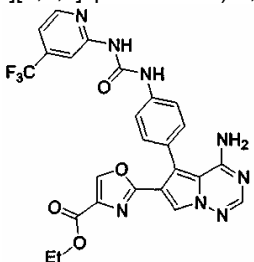
на колонці 5:4:1 об./об./об. ДХМ/EtOAc/MeOH і одержують 9мг цільової сполуки (0,016ммоль, 18%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, J=5,0Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,37-7,36 (d, J=5,1Гц, 1H), 7,34-7,32 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,13-4,08 (q, J=7,1Гц, 2H), 1,21-1,18 (t, J=7,0Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=555,1$; РХМС ЧУ=2,84хв.

Приклад 231: Одержання 2-аміно-3-етокси-3-оксопропіл-4-аміно-5-[[4-((трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



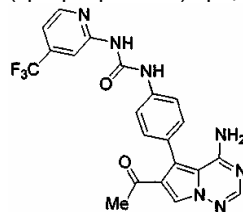
До розчину ТГФ (2мл) додають етил-N-[(4-аміно-5-{4-[[4-((трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)карбоніл]серинат (приклад 221) (50мг, 0,09ммоль) і охолоджують до -78°C . Додають ДАСТ (13мкл, 0,10ммоль), і реакцію проводять протягом 1год. при перемішуванні в атмосфері N_2 . Потім додають безводний K_2CO_3 і розчину дають нагріватися при КТ протягом ще 30хв. Реакційну суміш переносять у ділильну лійку, розбавляють за допомогою EtOAc (20мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл) і H_2O (20мл). Органічну фазу збирають, сушать (MgSO_4) і випарюють у вакуумі. Неочищену речовину очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (10-90% АЦН/ H_2O з додаванням 0,1% ТФК). Фракції витримують протягом ночі, що приводить до часткового утворення нового продукту. Ці два продукти розділяють за допомогою хроматографії на колонці 5:4:1 об./об./об. ДХМ/EtOAc/MeOH і одержують 4мг цільової сполуки (0,0075ммоль, 9%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, J=5,4Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,37-7,35 (d, J=6,4Гц, 1H), 7,33-7,31 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,07-4,02 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,55-3,52 (t, J=4,9Гц, 1H), 1,15-1,11 (t, J=7,2Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=573,1$; РХМС ЧУ=2,38хв.

Приклад 232: Одержання етил-2-(4-аміно-5-[[4-((трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксилату



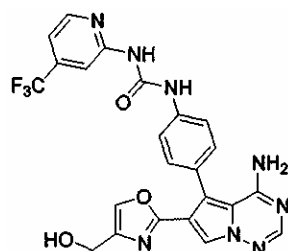
До розчину ТГФ (16мл) додають етил-N-[(4-аміно-5-{4-[[4-((трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)карбоніл]серинат (приклад 221) (437мг, 0,76ммоль), який охолоджують до -78°C . Додають ДАСТ (0,14мл, 1,07ммоль), і реакцію проводять протягом 1год. при перемішуванні в атмосфері N_2 . Додають додаткову кількість ДАСТ (0,14мл, 1,07ммоль), і розчин перемішують протягом 30хв. Охолоджувальну баню ацетон/твердий діоксид вуглецю заміняють на баню лід/вода та додають ДБУ (1,8-діазабікло[5.4.0]ундец-7-ен) (0,41мл, 2,75ммоль) і BrCCl_3 (0,27мл, 2,75ммоль) і розчину дають нагріватися при КТ протягом 17год. Додають додаткову кількість ДБУ (0,41мл, 2,75ммоль) і BrCCl_3 (0,27мл, 2,75ммоль), і розчин перемішують протягом 6год. Реакційну суміш переносять у ділильну лійку, розбавляють за допомогою EtOAc (50мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (50мл) і H_2O (50мл). Водні фракції піддають зворотній екстракції за допомогою ДХМ (3x30мл). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), випарюють у вакуумі та очищають за допомогою флеш-хроматографії 5:4:1 об./об./об. ДХМ/EtOAc/MeOH і одержують 33мг цільової сполуки (0,060ммоль, вихід 8%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, J=5,0Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,61 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,42-7,40 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,38-7,36 (d, J=6,2Гц, 1H), 4,28-4,23 (q, J=7,6Гц, 2H), 1,28-1,25 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=553,1$; РХМС ЧУ=3,04хв.

Приклад 233: Одержання N-[4-(6-ацетил-4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



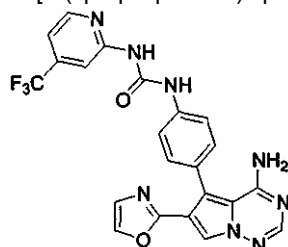
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, стадія 2, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 269 замість N-[4-[[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,51 (d, J=5Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J=9Гц, 2H), 7,38 (d, J=9Гц, 2H), 7,26 (d, J=5Гц, 1H), 2,29 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=456,0$; РХМС ЧУ=2,71хв.

Приклад 234: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[4-(гідроксиметил)-1,3-оксазол-2-іл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини

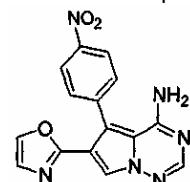


Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 241, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 232 замість сполуки прикладу 237. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,5a(d, J=5,4Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,31 (d, J=5,7Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=511,0$; РХМС ЧУ=2,33хв.

Приклад 235: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-2-іл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини

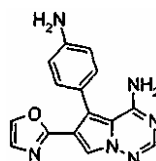


Стадія 1: Одержання 5-(4-нітрофеніл)-6-оксазол-2-ілпіроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іламіну



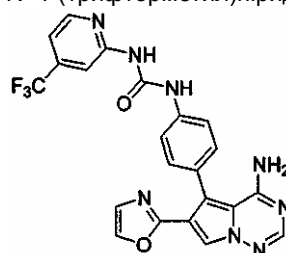
Методику, яка використовувалась для проведення першої стадії одержання проміжного продукту М, використовують для одержання (2,2-диметоксіетил)-аміду 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти із застосуванням 2,2-диметоксіетиламіну замість 2,2,2-трифторетиламінігдрохлориду. До розчину метансульфонової кислоти (1,5мл) додають P_2O_5 (225,0мг, 1,58ммоль), а потім додають (2,2-диметоксіетил)-амід4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти(150мг, 0,388ммоль). Темно-коричневу суміш нагрівають при 100°C і перемішують протягом 18год. Потім суміш виливають на лід (15г), перемішують протягом 15хв. і додають кількість насиченого розчину карбонату натрію, достатню для нейтралізації реакційної суміші. Білий осад відфільтровують і збирають (35мг, 27%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,03 (d, J=10Гц, 2H), 7,73 (d, J=10Гц, 2H), 7,28 (s, 1H). МС $[\text{M}+\text{H}]^+=323,2$; РХМС ЧУ=2,51хв.

Стадія 2: Одержання 5-(4-амінофеніл)-6-оксазол-2-ілпіроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іламіну



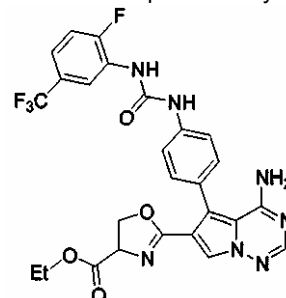
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту В, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 5-(4-нітрофеніл)-6-оксазол-2-ілпіроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іламіну замість 4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксилату. МС $[\text{M}+\text{H}]^+=293,3$; РХМС ЧУ=0,38хв.

Стадія 3: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-2-іл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 5-(4-амінофеніл)-6-оксазол-2-ілпіроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іламіну замість проміжного продукту Х і феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,55 (d, J=6,2Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,36(s, 1H), 7,18 (s,1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=481,1$; РХМС ЧУ=3,11хв.

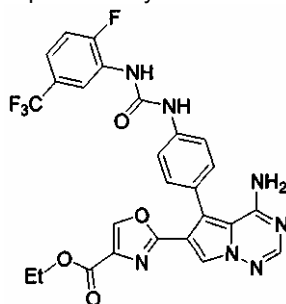
Приклад 236: Одержання етил-2-(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-іл)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 230, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-N-[(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-іл)карбоніл]серинату (приклад 220) замість етил-2-(4-аміно-5-{4-[[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-іл)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилату (приклад 221). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ

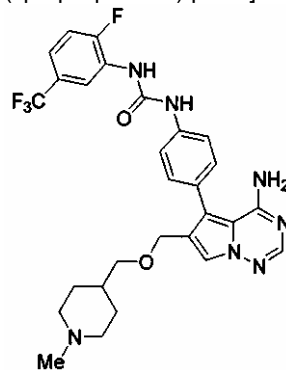
9,31 (s, 1H), 8,96-8,95 (d, J=2,9Гц, 1H), 8,63-8,61 (d, J=7,2Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54-7,52 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,50-7,48 (d, J=10,9Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33-7,31 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,13-4,08 (q, J=6,5Гц, 2H), 1,21-1,18 (t, J=7,2Гц, 3H); МС [M+H]⁺=572,2; РХМС ЧУ=2,94хв.

Приклад 237: Одержання етил-2-(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксилату



До розчину ТГФ (2мл) і ДХМ (2мл), охолодженого в бані з води з льодом, додають етил-2-(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (приклад 236), а потім ДБУ (24мкл, 0,16ммоль) і BrCCl₃ (16мкл, 0,16ммоль). Розчин перемішують в атмосфері N₂ протягом 1год. і потім розчину дають нагріватися при КТ при перемішуванні протягом 17год. Реакційну суміш випарюють у вакуумі та потім очищують за допомогою флеш-хроматографії 50:45:5 об./об./об. ДХМ/EtOAc/MeOH і одержують 16мг цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,028ммоль, вихід 65%). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,96 (d, J=2,8Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, J=9,3Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 4,27-4,23 (q, J=6,3Гц, 2H), 1,28-1,24 (t, J=7,1Гц, 3H); МС [M+H]⁺=570,1; РХМС ЧУ=3,16хв.

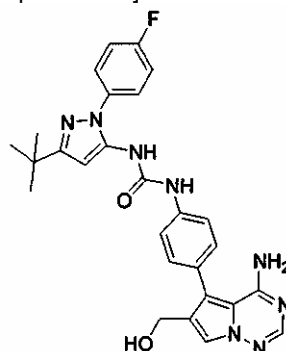
Приклад 238: Одержання N-{4-(4-аміно-6-[[1-метилпіперидин-4-іл]метокси]метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 271, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням (1-метилпіперидин-4-іл)метанолу замість

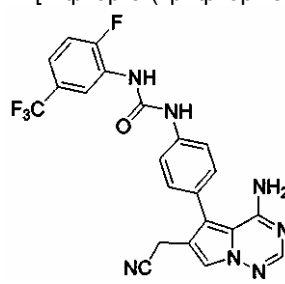
метанолу та продукту, отриманого при одержанні проміжного продукту F (стадія 1), замість сполуки прикладу 262. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,58-8,57 (m, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 1,68-7,64 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H); МС [M+H]⁺=572,1; РХМС ЧУ=2,06хв.

Приклад 239: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовини



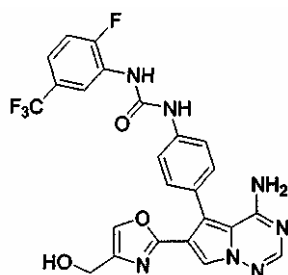
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, стадія 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 25 замість проміжного продукту E. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,58 (m, 5H), 7,28-7,48 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 4,94 (t, J=5Гц, 1H), 4,34 (d, J=5Гц, 2H), 1,26 (s, 9H); МС [M+H]⁺=515,2; РХМС ЧУ=2,48хв.

Приклад 240: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(ціанометил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



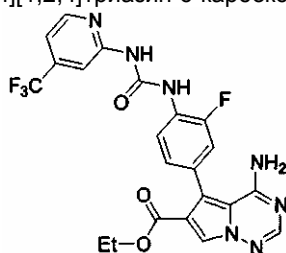
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 226, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,01 (d, J=3Гц, 1H), 8,62 (d, J=3,8Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J=9Гц, 2H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J=9Гц, 2H), 5,35 (dd, J=2,6Гц, 3,82 (s, 2H); МС [M+H]⁺=470,1; РХМС ЧУ=2,80хв.

Приклад 241: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[4-(гідроксиметил)-1,3-оксазол-2-іл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



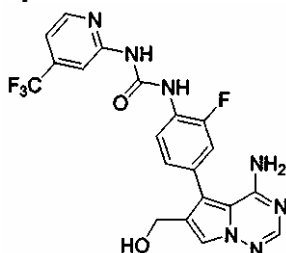
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, стадія 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-2-(4-аміно-5-{4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)-1,3-оксазол-4-карбоксилату (приклад 232) замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,97-8,96 (d, J=3,4Гц, 1H), 8,63-8,61 (d, J=7,4Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 5,16-5,13 (t, J=5,6Гц, 1H), 4,32-4,31 (d, J=5,5Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=528,1$; РХМС ЧУ=2,68хв.

Приклад 242: Одержання етил-4-аміно-5-{3-фтор-4-[[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AJ замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 10,11-10,04 (br s, 1H), 8,54-8,53 (d, J=5,3Гц, 1H), 8,28-8,23 (t, J=8,4Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,18-7,16 (d, J=10,0Гц, 1H), 4,12-4,06 (q, J=8,3Гц, 2H), 1,14-1,10 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=504,1$; РХМС ЧУ=3,12хв.

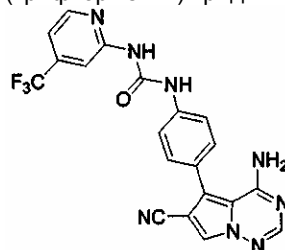
Приклад 243: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, стадія 1,

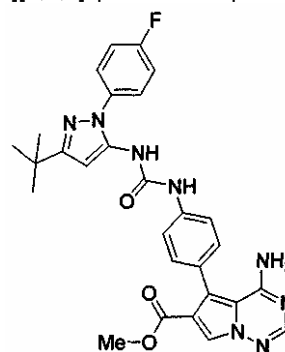
використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-4-аміно-5-{3-фтор-4-[[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату (приклад 242) замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 10,07-10,02 (br s, 1H), 8,54-8,53 (d, J=5,3Гц, 1H), 8,29-8,24 (t, J=8,5Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,35 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,21-7,19 (d, J=9,7Гц, 1H), 5,02-5,00 (t, J=5,1Гц, 1H), 4,39-4,37 (d, J=5,2Гц, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=462,0$; РХМС ЧУ=2,44хв.

Приклад 244: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-еді,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту P замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,55 (d, J=5Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, J=9Гц, 2H), 7,45 (d, J=9Гц, 2H), 7,36 (d, J=5Гц, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=439,1$; РХМС ЧУ=3,01хв.

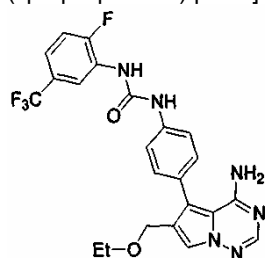
Приклад 245: Одержання метил-4-аміно-5-{4-[[[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-Карбоксилату



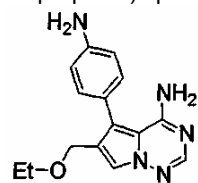
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 25, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням метил-4-аміно-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату замість проміжного продукту B. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,25-7,60 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 7,32-7,40 (m, 4H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,14 (bs, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,61 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{Na}]^+=565,2$; РХМС ЧУ=3,13хв.

Приклад 246: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(етоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-

іл)феніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини

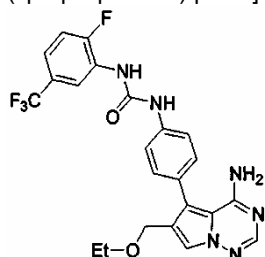


Стадія 1: Одержання 6-(етоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-аміну



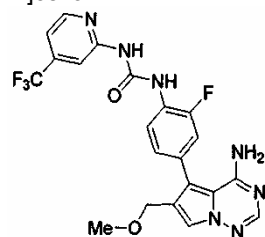
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту U, використовують для одержання цільових сполук із застосуванням етанолу замість метанолу. МС $[M+H]^+ = 284,1$; РХМС ЧУ=0,35хв.

Стадія 2: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(етоксиметил)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-(етоксиметил)-5-(4-амінофеніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту В. ^1H -ЯМР (ДХМ- d_2) δ 12,19 (s, 1H), 8,51 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,4-7,3 (bs, 1H), 7,29-7,14 (m, 5H), 6,8 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,40 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,80 (m, 3H); МС $[M+H]^+ = 489,2$; РХМС ЧУ=3,92хв.

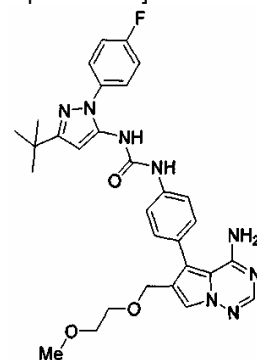
Приклад 247: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 271, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини (приклад 243) замість N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини (приклад 262).

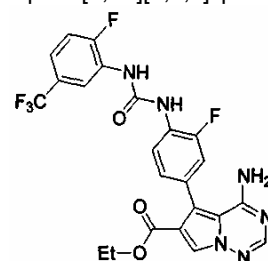
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 10,09-10,04 (br s, 1H), 8,54-8,53 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30-8,26 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39-7,38 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,35-7,32 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,21-7,18 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,22 (s, 3H); МС $[M+H]^+ = 476,1$; РХМС ЧУ=2,77хв.

Приклад 248: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2-метоксіетокси)метил]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл}феніл)-N'-[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту Z замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл(3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-)-карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,38 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); МС $[M+H]^+ = 573,1$; РХМС ЧУ=2,71хв.

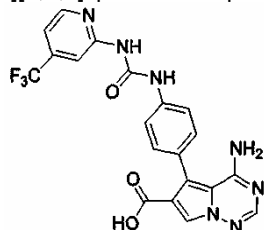
Приклад 249: Одержання етил-4-аміно-5-{3-фтор-4-[(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно]карбоніл)аміно}феніл)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AJ замість проміжного продукту X і феніл[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H),

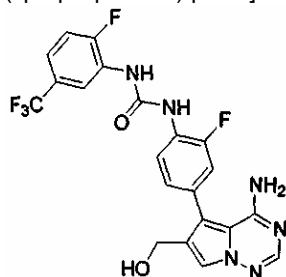
4,11-4,06 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 3H); МС $[M+H]^+=521,3$; РХМС ЧУ=2,98хв.

Приклад 250: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



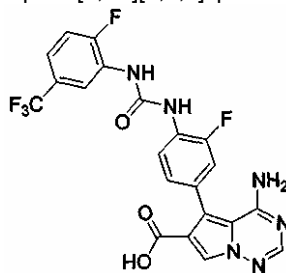
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту G, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 51 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,3Гц, 2H), 8,07-8,06 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 3H); МС $[M+H]^+=458,0$; РХМС ЧУ=2,28хв.

Приклад 251: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту AF, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 249 замість сполуки прикладу 51. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,26-8,63 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,2Гц, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,37 (d, J=5,0Гц, 2H); МС $[M+H]^+=479,1$; РХМС ЧУ=2,49хв.

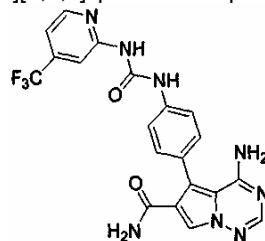
Приклад 252: Одержання 4-аміно-5-{3-фтор-4-[[[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту G, використовують для одержання цільової сполуки із

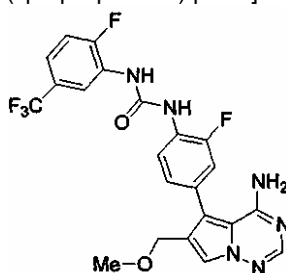
застосуванням сполуки прикладу 249 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,3 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); МС $[M+H]^+=433,1$; РХМС ЧУ=2,58хв.

Приклад 253: Одержання 4-аміно-5-{4-[[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



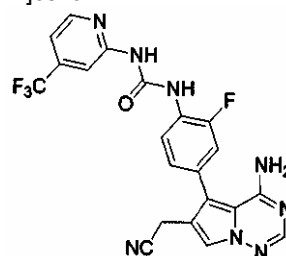
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 104, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням феніл[4-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамату замість феніл[3-фтор-5-(трифторметил)феніл]карбамату. ^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 8,52 (d, J=5Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (d, J=9Гц, 2H), 7,46 (d, J=9Гц, 2H), 7,28 (d, J=5Гц, 1H); МС $[M+H]^+=457,0$; РХМС ЧУ=2,36хв.

Приклад 254: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 271, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 251 замість сполуки прикладу 262. ^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 8,65 (d, J=8,0Гц, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); МС $[M+H]^+=493,1$; РХМС ЧУ=2,84хв.

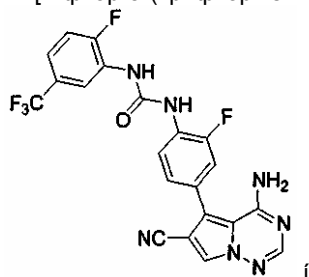
Приклад 255: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(ціанометил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 271, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням

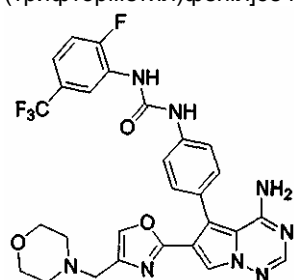
N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини (приклад 243) замість N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини (приклад 262) і ціаніду натрію замість MeOH. ^1H -ЯМР (ацетон- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,59-8,58 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,51-8,47 (t, J=8,5Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82-7,81 (d, J=6,4Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30-7,28 (d, J=8,4Гц, 1H), 3,86 (s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=471,0$; РХМС ЧУ=2,75хв.

Приклад 256: Одержання N-[4-(4-аміно-6-ціанопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-2-фторфеніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



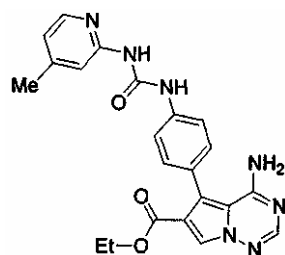
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту О, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AN замість проміжного продукту Н. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=474,1$; РХМС ЧУ=2,92хв.

Приклад 257: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[4-(морфолін-4-ілметил)-1,3-оксазол-2-іл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



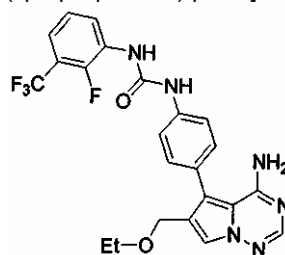
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AM замість проміжного продукту 1. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,62-8,60 (d, J=7,6Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,42-7,40 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 3,69-3,66 (t, J=4,7Гц, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,53-2,50 (t, J=4,6Гц, 4H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=597,1$; РХМС ЧУ=2,44хв.

Приклад 258: Одержання етил-4-аміно-5-[4-((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату



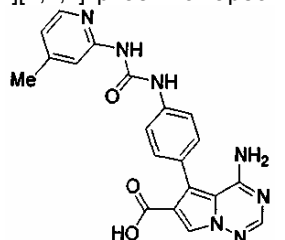
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту В замість проміжного продукту Х і із застосуванням дифеніл(4-метилпіридин-2-іл)імідодикарбонату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,83 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, J=5,3Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62-7,60 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,34-7,32 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,87-6,86 (d, J=5,3Гц, 1H), 4,11-4,06 (q, J=7,1Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,13-1,10 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=432,1$; РХМС ЧУ=2,30хв.

Приклад 259: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(етоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-3-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 6-(етоксиметил)-5-(4-нітрофеніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну замість проміжного продукту В і із застосуванням 2-фтор-1-ізоціанато-3-(трифторметил)бензолу замість 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолу. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 3,37 (q, J=5,2Гц, 2H), 1,06 (t, J=7Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=489,1$; РХМС ЧУ=2,87.

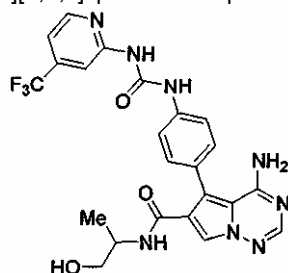
Приклад 260: Одержання 4-аміно-5-[4-((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту G, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-4-аміно-5-[4-((4-

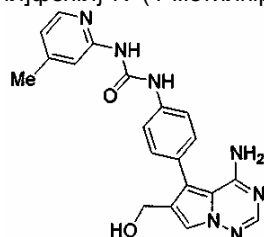
метилпіридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату (приклад 258) замість проміжного продукту Е. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,34-7,31 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,86-6,85 (d, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=404,2$; РХМС ЧУ=0,38хв.

Приклад 261: Одержання 4-аміно-N-(2-гідрокси-1-метилетил)-5-{4-(((4-(трифторметил)піридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 1-амінопропан-2-олу замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та сполуки прикладу 250 замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, $J=5,0\text{Гц}$, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,37-7,31 (m, 4H), 4,65-4,62 (t, $J=5,8\text{Гц}$, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 2H), 1,01-1,00 (d, $J=6,7\text{Гц}$, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=515,0$; РХМС ЧУ=2,41хв.

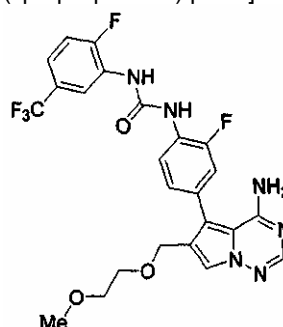
Приклад 262: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, стадія 1, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етил-4-аміно-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксилату (приклад 258) замість проміжного продукту Е. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, $J=5,6\text{Гц}$, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,37-7,35 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,86-6,85 (d, $J=5,1\text{Гц}$, 1H), 4,97-4,95 (t, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 4,38-4,37 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=390,0$; РХМС ЧУ=1,51хв.

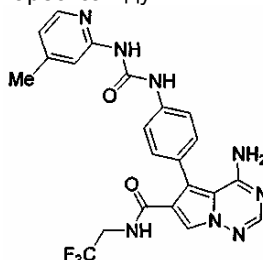
Приклад 263: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2-метоксіетокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-

іл}-2-фторфеніл)-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



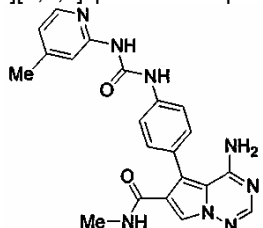
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 271, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 3-метоксипропан-1-олу замість метанолу та сполуки прикладу 251 замість сполуки прикладу 262. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,64 (d, $J=6,9\text{Гц}$, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,25 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=537,1$; РХМС ЧУ=2,82хв.

Приклад 264: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2,2,2-трифторетанаміну замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та 4-аміно-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (приклад 260) замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,52-8,49 (t, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,31-7,28 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86-6,85 (d, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=485,1$; РХМС ЧУ=2,06хв.

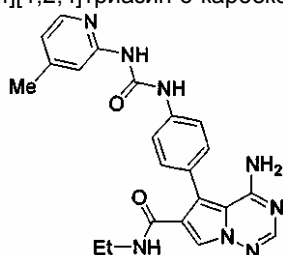
Приклад 265: Одержання 4-аміно-N-метил-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно]карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням метанаміну замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та

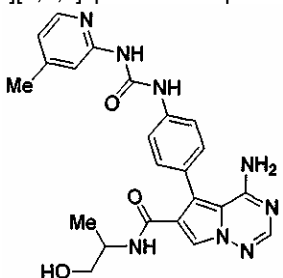
4-аміно-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (приклад 260) замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, J=5,4Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,31-7,29 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86-6,85 (d, J=5,1Гц, 1H), 2,64-2,63 (d, J=4,7Гц, 3H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=417,0$; РХМС ЧУ=1,54хв.

Приклад 266: Одержання 4-аміно-N-етил-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етанаміну замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та 4-аміно-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (приклад 260) замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76-7,73 (t, J=5,9Гц, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,32-7,30 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86-6,85 (d, J=6,9Гц, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,03-1,00 (t, J=7,1Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=431,1$; РХМС ЧУ=1,80хв.

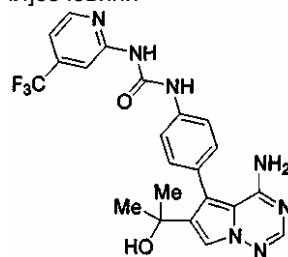
Приклад 267: Одержання 4-аміно-N-(2-гідрокси-1-метилетил)-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-амінопропан-1-олу замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та 4-аміно-5-[4-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (приклад 260) замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14-8,13 (d,

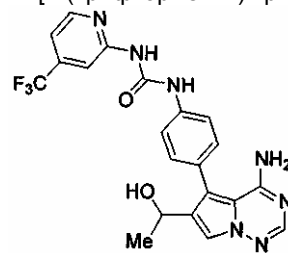
J=5,2Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,33-7,31 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,87-6,85 (d, J=5,8Гц, 1H), 4,65-4,62 (t, J=5,7Гц, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,01-0,99 (d, J=6,7Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=461,1$; РХМС ЧУ=1,62хв.

Приклад 268: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1-гідрокси-1-метилетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини

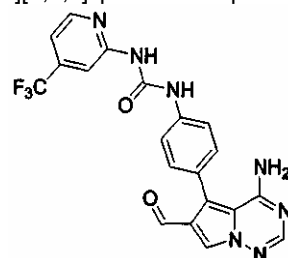


Розчин сполуки прикладу 51 (78мг, 0,155ммоль) в 5мл ТГФ обробляють метилмагнійбромідом (0,78мл, 2,3ммоль, 3 н в Et_2O) і нагрівають при 60°C протягом 4год. Реакцію зупиняють за допомогою MeOH і розбавляють за допомогою EtOAc і промивають насиченим розчином NH_4Cl . Органічний шар сушать над сульфатом натрію та випарюють досуха. Залишок розтирають із Et_2O і одержують 64мг цільового продукту (вихід 87%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,52 (d, J=5Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, J=9Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (d, J=9Гц, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,11 (bs, 2H), 4,91 (s, 1H), 1,24 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=472,1$; РХМС ЧУ=2,48хв.

Приклад 269: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1-гідроксіетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



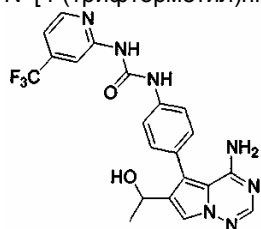
Стадія 1: Одержання 4-аміно-5-[4-(((4-трифторметил)піридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 51 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,97

(s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,54 (d, J=5Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J=9Гц, 2H), 7,75 (d, J=9Гц, 2H), 7,36 (d, J=5Гц, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H); МС [M+H]⁺=422,0; РХМС ЧУ=2,77хв.

Стадія 2: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1-гідроксietил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



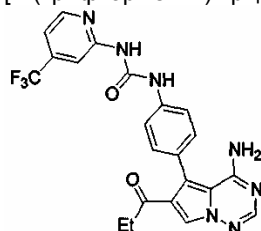
Розчин

4-аміно-5-{4-[[[4-

(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (60мг, 0,136ммоль) в 5мл ТГФ краплями протягом 2хв. обробляють метилмагнійбромідом (0,68мл, 2,1ммоль, 3М в Et₂O). Реакційну суміш перемішують протягом 15хв., потім реакцію зупиняють за допомогою MeOH, розбавляють за допомогою EtOAc і промивають водним розчином NH₄Cl. Органічний шар сушать над сульфатом натрію та випарюють досуха. Залишок розтирають із Et₂O і одержують 50,1мг цільової сполуки (вихід 82%).

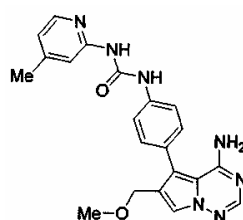
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,52 (d, J=5Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, J=9Гц, 2H), 7,34 (d, J=9Гц, 2H), 4,96 (d, J=5Гц, 1H), 4,63 (dq, J=5, 6Гц, 1H), 1,24 (d, J=6Гц, 3H); МС [M+H]⁺=458,0; РХМС ЧУ=2,41хв.

Приклад 270: Одержання N-[4-(4-аміно-6-пропіонілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)сечовини



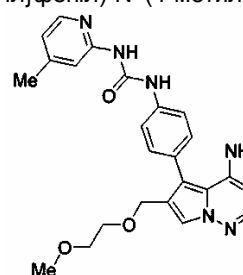
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 233, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 274 замість сполуки прикладу 269. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,53 (d, J=5Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-8,10 (bs, 1H), 7,59 (d, J=9Гц, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 2,71 (d, J=7Гц, 2H), 0,92 (t, J=7Гц, 3H); МС [M+Na]⁺=492,0; РХМС ЧУ=2,87хв.

Приклад 271: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-еді,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини



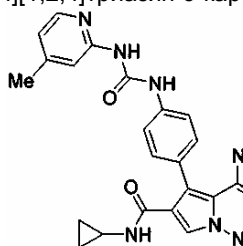
До розчину ДХМ (5мл) додають N-{4-[4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовину (приклад 262) (40мг, 0,10ммоль), а потім 2М тіонілхлорид у ДХМ (0,51мл, 1,03ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 1год. і потім випарюють у вакуумі. До неочищеної реакційної суміші додають ТГФ (5мл) і MeOH (5мл), а потім триетиламін (43мкл, 0,31ммоль). Розчин нагрівають при 50°C протягом 3 днів і потім випарюють у вакуумі та очищають за допомогою РХСТ (Isco) 0-5% MeOH/ДХМ. Отримані очищені фракції поєднують і випарюють і одержують 25мг цільової сполуки (0,061ммоль, вихід 60%). ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, J=6,3Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,36-7,34 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87-6,86 (d, J=5,0Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); МС [M+H]⁺=404,0; РХМСЧУ=1,99хв.

Приклад 272: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2-метоксietокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини



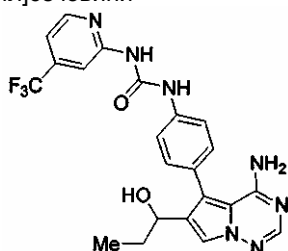
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 271, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-метоксietанолу замість MeOH. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, J=5,4Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,62 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,38-7,36 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,87-6,85 (d, J=5,9Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); МС [M+H]⁺=448,0; РХМС ЧУ=2,00хв.

Приклад 273: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-[4-[[[4-метилпіридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



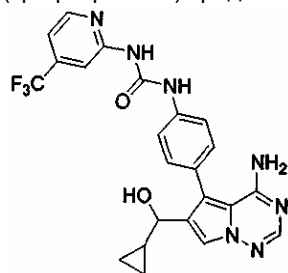
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклопропанаміду замість 2-аміно-2-метилпропан-1-олу та 4-аміно-5-[[4-((4-метилпіридин-2-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти (приклад 260) замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, J=5,6Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83-7,82 (d, J=3,6Гц, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,31-7,29 (m, 3H), 6,86-6,85 (d, J=5,1Гц, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,63-0,58 (m, 2H), 0,44-0,40 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=465,1$; РХМС ЧУ=1,86хв.

Приклад 274: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1-гідроксипропіл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



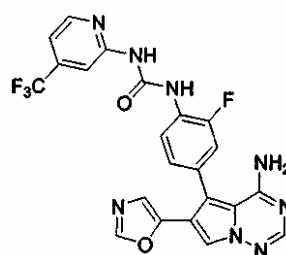
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 269, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням етилмагнійброміду замість метилмагнійброміду. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,53 (d, J=5Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,1-8,2 (bs, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,65 (d, J=9Гц, 2H), 7,39 (d, J=9Гц, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=472,0$; РХМС ЧУ=2,59хв.

Приклад 275: Одержання N-{4-[4-аміно-6-[(циклопропіл(гідрокси)метил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



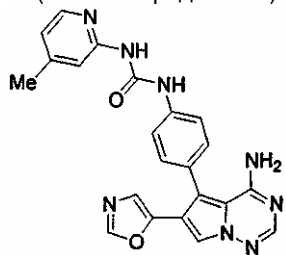
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 269, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням циклопропілмагнійброміду замість метилмагнійброміду. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,61 (d, J=5Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J=9Гц, 2H), 7,40-4,46 (m, 3H), 5,00 (d, J=5Гц, 1H), 4,00-4,02 (m, 1H), 0,25-0,48 (m, 3H), 0,00-0,08 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=484,0$; РХМС ЧУ=2,60хв.

Приклад 276: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



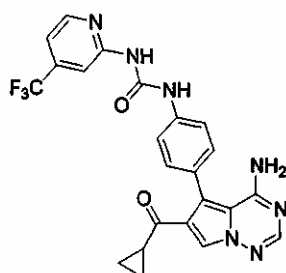
До розчину ТГФ (10мл) і MeOH (10мл), охолоджену в бані з води з льодом, додають 0,5М метоксид натрію в MeOH (0,96мл, 0,48ммоль), а потім TosMIC (93мг, 0,48ммоль). Розчин перемішують протягом 5хв. і потім додають проміжний продукт AL (73мг, 0,16ммоль). Розчин нагрівають при 60°C протягом 17год. Реакційній суміші дають остудитися та переносять у ділільну лійку, розбавляють за допомогою EtOAc (20мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл) і H_2O (20мл). Водний шар піддають зворотній екстракції за допомогою EtOAc (2x20мл). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), фільтрують, випарюють у вакуумі та очищають за допомогою флеш-хроматографії 5:4:1 об./об./об. ДХМ/EtOAc/MeOH, отримані очищені фракції поєднують і випарюють, одержуючи 26мг цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,052ммоль, вихід 33%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 10,16-10,12 (br s, 1H), 8,55-8,54 (d, J=5,4Гц, 1H), 8,35-8,31 (t, J=8,3Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,23-7,21 (d, J=10,4Гц, 1H), 6,63 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=499,0$; РХМС ЧУ=2,85хв.

Приклад 277: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(метилпіридин-2-іл)сечовини



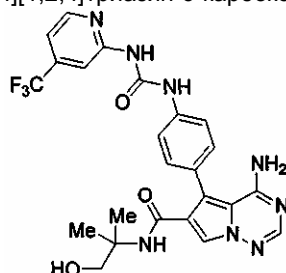
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 276, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АК замість проміжного продукту 5. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, J=4,9Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,38-7,36 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,87-6,86 (d, J=5,8Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=427,1$; РХМС ЧУ=2,09хв.

Приклад 278: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(циклопропілкарбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини

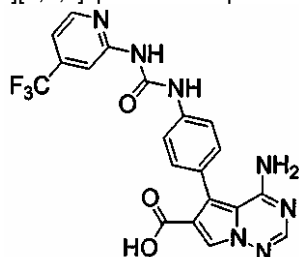


Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 233, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 275 замість сполуки прикладу 269. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5\text{Гц}$, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-8,05 (bs, 1H), 7,57 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 0,76-0,9 (m, 4H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=482,0$; РХМС ЧУ=2,96хв.

Приклад 279: Одержання 4-аміно-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-5-{4-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід

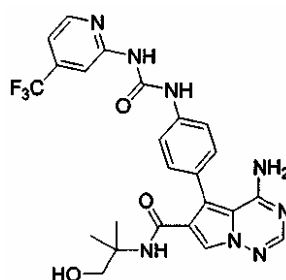


Стадія 1: Одержання 4-аміно-5-{4-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



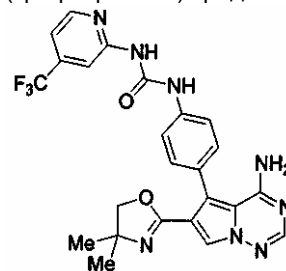
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту G, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 51 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,28 (bs, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5\text{Гц}$, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, $J=9\text{Гц}$, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=458,1$; РХМС ЧУ=2,53хв.

Стадія 2: Одержання 4-аміно-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-5-{4-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



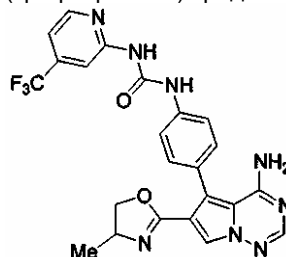
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-5-{4-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,54 (d, $J=5,0\text{Гц}$, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,36 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 4H), 6,53 (s, 1H), 4,75 (t, $J=6,2\text{Гц}$, 2H), 3,27 (d, $J=5,9\text{Гц}$, 2H), 1,09 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=529,0$; РХМС ЧУ=2,59хв.

Приклад 280: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(4,4-диметил-4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



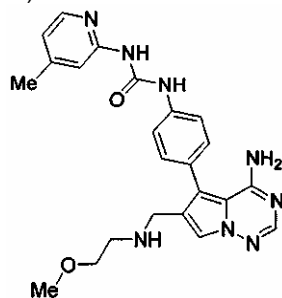
Розчин сполуки прикладу 279 (25мг, 0,047ммоль) в 2мл CH_2Cl_2 обробляють тіонілхлоридом (0,95ммоль, 11,2мг) і перемішують протягом 15хв. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і промивають розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують досуха. Залишок розтирають із сумішшю Et_2O /гексани та одержують 19,4мг зазначеної вище сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 81%). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,54 (d, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,44 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 4H), 7,35 (d, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 5,67 (bs, 1H), 4,54 (s, 2H), 1,47 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=511,0$; РХМС ЧУ=2,44хв.

Приклад 281: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(4-метил-4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



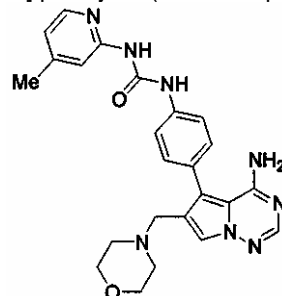
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 230, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 4-аміно-N-(2-гідрокси-1-метилетил)-5-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду (приклад 261) замість етил-2-(4-аміно-5-[[4-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-іл)-4,5-дигідро-1,3-оксазол-4-карбоксилату (приклад 221). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, J=5,3Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,28-4,24 (t, J=8,6Гц, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,71-3,67 (t, J=7,9Гц, 2H), 1,13-1,11 (d, J=6,6Гц, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=497,0$; РХМС ЧУ=2,43хв.

Приклад 282: Одержання N-[4-(4-аміно-6-[[2-метоксietил]аміно]метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АК замість проміжного продукту І і 2-метоксietанаміну замість морфоліну. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ 8,15-8,14 (d, J=5,3Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,42-7,40 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,90-6,89 (d, J=5,3Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,49-3,46 (t, J=5,1Гц, 2H), 2,95-2,92 (t, J=5,1Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=446,9$; РХМС ЧУ=1,25хв.

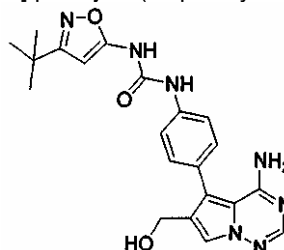
Приклад 283: Одержання N-[4-(4-аміно-6-(морфолін-4-ілметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(4-метилпіридин-2-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 66, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АК замість проміжного продукту І. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,90-10,87 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, J=5,1Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,40-

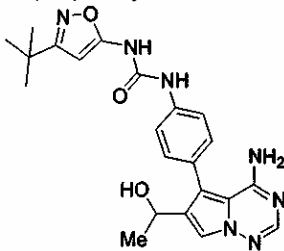
7,38 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,87-6,85 (d, J=5,6Гц, 1H), 3,55-3,50 (m, 4H), 3,34-3,33 (br s, 2H), 2,32-2,28 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=459,0$; РХМС ЧУ=1,16хв.

Приклад 284: Одержання N-[4-(4-аміно-6-(гідроксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



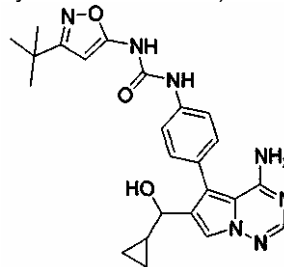
Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту F, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 52 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J=9Гц, 2H), 7,35 (d, J=9Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,94 (t, J=5Гц, 1H), 4,35 (d, J=5Гц, 2H), 1,24 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=422,1$; РХМС ЧУ=2,26хв.

Приклад 285: Одержання N-[4-(4-аміно-6-(1-гідроксietил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 269, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 52 замість сполуки прикладу 51. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J=8Гц, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,95 (m, 1), 4,60-4,64 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,23 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=436,1$; РХМС ЧУ=2,41хв.

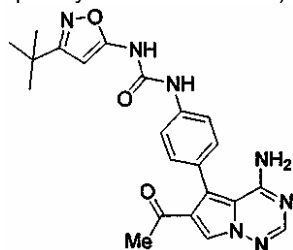
Приклад 286: Одержання N-[4-(4-аміно-6-[циклопропіл(гідрокси)метил]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 269, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 52 замість сполуки прикладу 51 і із застосуванням циклопропілмагнійброміду

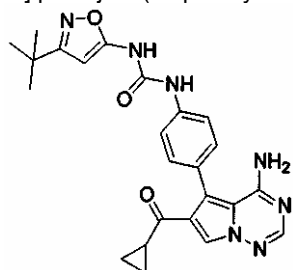
замість метилмагнійброміду. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J=8Гц, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,98 (d, J=5Гц, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,25-0,48 (m, 3H), 0,00-0,08 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=434,1$; РХМС ЧУ=2,63хв.

Приклад 287: Одержання N-[4-(6-ацетил-4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



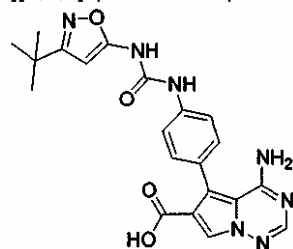
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 233, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 285 замість сполуки прикладу 269. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), (8,01 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J=9Гц, 2H), 7,30 (d, J=9Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=434,1$; РХМС ЧУ=2,63хв.

Приклад 288: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(циклопропілкарбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 233, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 286 замість сполуки прикладу 269. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), (8,01 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J=9Гц, 2H), 7,30 (d, J=9Гц, 2H), 6,05 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=460,1$; РХМС ЧУ=2,81хв.

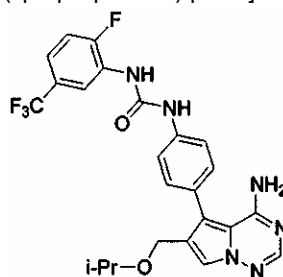
Приклад 289: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-трет-бутилізоксазол-5-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти



Методику, яка використовувалась для одержання проміжного продукту G, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 52 замість проміжного продукту E. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,18

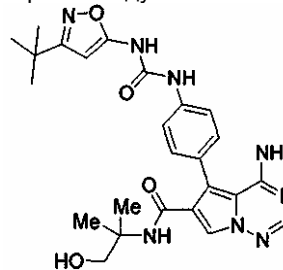
(s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 1,24 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=436,1$; РХМС ЧУ=2,43хв.

Приклад 290: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(ізопропоксиметил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовини



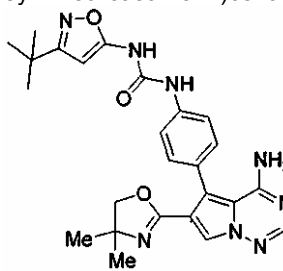
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 246, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням ізопропілового спирту замість етанолу. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,8Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,70 (d, J=8,2Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,2Гц, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=503,1$; РХМС ЧУ=3,70хв.

Приклад 291: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-трет-бутилізоксазол-5-іл)аміно)карбоніл)аміно)феніл]-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



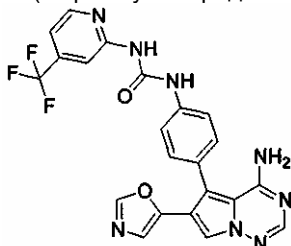
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 143, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 289 замість проміжного продукту J. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,8Гц, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,75 (t, J=3,8Гц, 1H), 3,27 (bs, 2), 1,24 (s, 9H), 1,09 (s, 6H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=507,1$; РХМС ЧУ=2,46хв.

Приклад 292: Одержання N-[4-[4-аміно-6-(4,4-диметил-4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл]-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



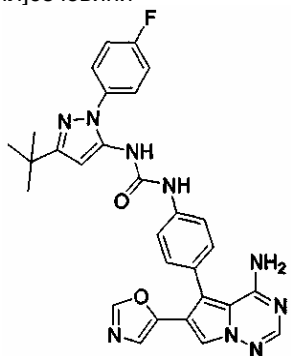
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 280, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 291 замість сполуки прикладу 279. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (bs, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,40 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=489,1$; РХМС ЧУ=2,36хв.

Приклад 293: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-трет-бутилпіридин-2-іл)сечовини



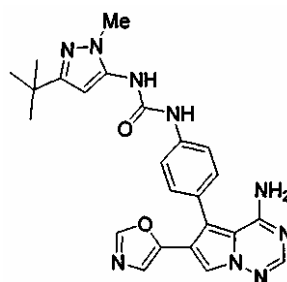
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96-10,93 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20-8,18 (d, $J=6,1\text{Гц}$, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,08-7,06 (d, $J=5,4\text{Гц}$, 1H), 6,57 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=469,1$; РХМС ЧУ=2,44хв.

Приклад 294: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]сечовини



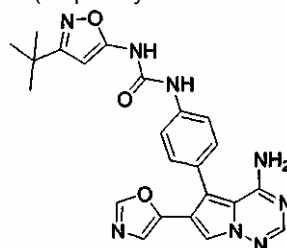
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-трет-бутил-1-(4-фторфеніл)-1H-піразол-5-іл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 4H), 7,39-7,31 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=552,1$; РХМС ЧУ=2,88хв.

Приклад 295: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(3-трет-бутил-1-метил-1H-піразол-5-іл)сечовини



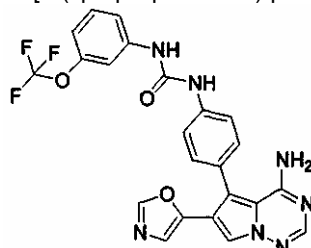
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл(3-трет-бутил-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62-7,59 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,35-7,33 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=472,2$; РХМС ЧУ=2,43хв.

Приклад 296: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл(3-трет-бутилізоксазол-5-іл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62-7,60 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,38-7,35 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 1,26 (s, 9H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=459,1$; РХМС ЧУ=2,65хв.

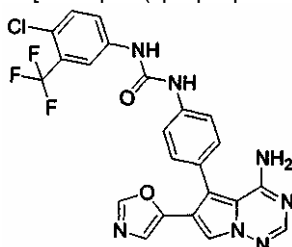
Приклад 297: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-(трифторметокси)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту Х і із застосуванням феніл[3-(трифторметокси)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. ^1H -

ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42-7,38 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,36-7,34 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,32-7,29 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,96-6,93 (d, $J=10,6$, 1H), 6,55 (s, 1H); МС $[M+H]^+=496,1$; РХМС ЧУ=2,89хв.

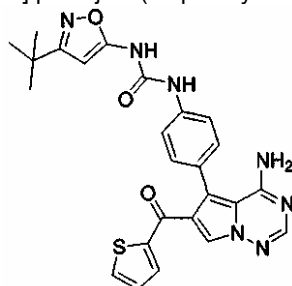
Приклад 298: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АВ замість проміжного продукту X і із застосуванням феніл[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату.

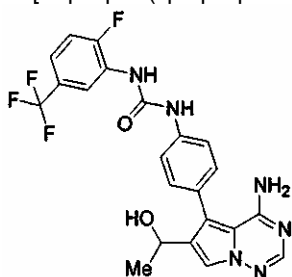
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 4H), 7,37-7,35 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,55 (s, 1H); МС $[M+H]^+=514,1$; РХМС ЧУ=3,02хв.

Приклад 299: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(2-тієнілкарбоніл)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(3-трет-бутилзоксазол-5-іл)сечовини



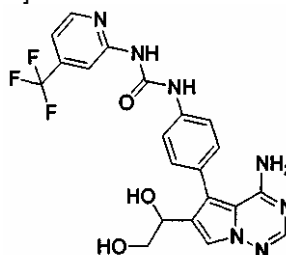
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 287, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням 2-тієнілмагнійброміду замість метилмагнійброміду. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=1,3$ Гц), 7,53 (d, $J=6$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=6$ Гц, 2H), 7,19 (dd, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,05 (s, 1H) 1,25 (s, 9H); МС $[M+H]^+=502,1$; РХМС ЧУ=2,98хв.

Приклад 300: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1-гідроксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



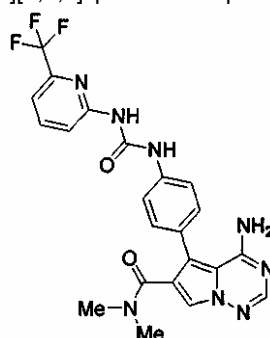
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 269, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням сполуки прикладу 1 замість сполуки прикладу 51. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,01 (d, $J=3$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,35 (d, $J=9$ Гц, 2H); МС $[M+H]^+=475,1$; РХМС ЧУ=2,59хв.

Приклад 301: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,2-дигідроксіетил)піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



Метансульфонамід (65мг, 0,683ммоль) розчиняють в 1:1 розчині трет-бутанол:вода (5мл) і обробляють за допомогою AD-mix β (1,0г). Потім суміш обробляють сполукою прикладу 222 (0,3г, 0,683ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. По закінченні реакції розчин обробляють твердим сульфідом натрію (1,5г) і перемішують протягом 1год. Потім реакційну суміш переносять у ділильну ліжку та неочищений продукт екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають водою та насиченим розчином NaCl. Потім розчин сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Очищення цільової сполуки, виділеної у вигляді 0,3г жовтувато-коричневої твердої речовини (0,634ммоль, вихід 93%), не потрібне. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,88 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,53 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 5,03 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,65 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H); МС $[M+H]^+=474,0$; РХМС ЧУ=2,13хв.

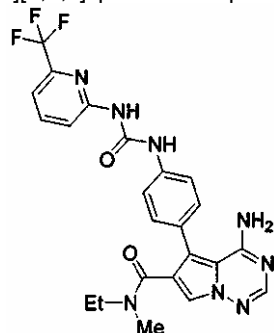
Приклад 302: Одержання 4-аміно-N,N-диметил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1- f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АН замість проміжного

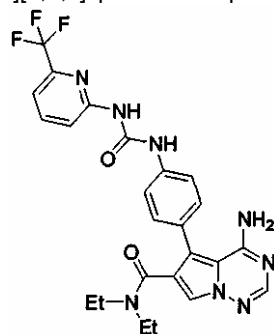
продукту G і диметиламіну замість циклопропіламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. і очищають за допомогою ВЕРХ (20-85% ацетонітрилу у воді). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,49 (dd, $J=6,6$, 1,6Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=485,0$; РХМС ЧУ=2,43хв.

Приклад 303: Одержання 4-аміно-N-етил-N-метил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}фенілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АН замість проміжного продукту G і N-етил-N-метиламіну замість циклопропіламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. і очищають за допомогою ВЕРХ (20-85% ацетонітрилу у воді). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,31 і 3,06 (квартети діастереоізомерів, 2H), 2,79 і 2,58 (синглети діастереоізомерів, 3H), 0,93 і 0,81 (триплети діастереоізомерів, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=499,1$; РХМС ЧУ=2,55хв.

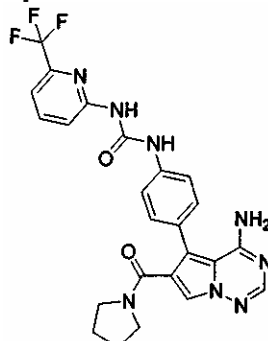
Приклад 304: Одержання 4-аміно-N,N-діетил-5-{4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}фенілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АН замість проміжного продукту G і діетиламіну замість циклопропіламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. і очищають за допомогою ВЕРХ (20-85% ацетонітрилу у воді). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 2H), 3,32 і 3,02 (квартети діастереоізомерів, 2H), 0,94 і

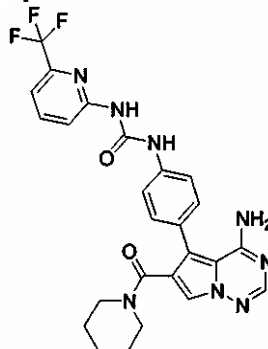
0,82 (триплети діастереоізомерів, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=513,1$; РХМС ЧУ=2,64хв.

Приклад 305: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(піролідин-1-ілкарбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



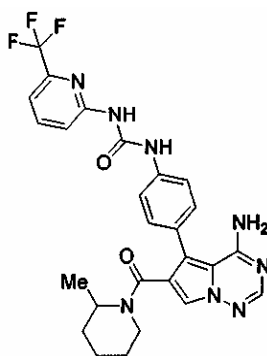
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АН замість проміжного продукту G і піролідину замість циклопропіламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. і очищають за допомогою ВЕРХ (20-85% ацетонітрилу у воді). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 2H), 3,32 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,11 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,77-1,60 (m, 4H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=511,1$; РХМС ЧУ=2,53хв.

Приклад 306: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(піперидин-1-ілкарбоніл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



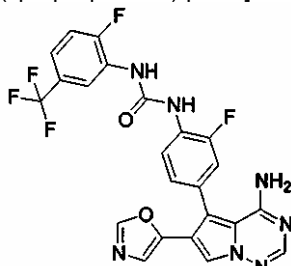
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АН замість проміжного продукту G і піперидину замість циклопропіламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. і очищають за допомогою ВЕРХ (20-85% ацетонітрилу у воді). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,04 (br s, 2H), 1,43-1,31 (m, 4H), 0,98 (br s, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=525,1$; РХМС ЧУ=2,73хв.

Приклад 307: Одержання N-(4-{4-аміно-6-[(2-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовини



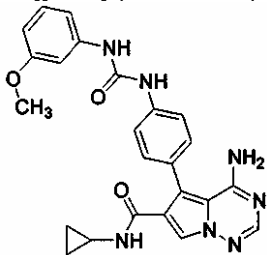
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 69, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АН замість проміжного продукту G і піперидину замість циклопропіламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. і очищають за допомогою ВЕРХ (20-85% ацетонітрилу у воді). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,50 (brs, 2H), 1,50-1,31 (m, 4H), 0,99-0,90 (m, 5H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=539,1$; РХМС ЧУ=2,81хв.

Приклад 308: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовини



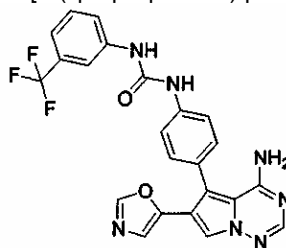
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 276, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту AL замість проміжного продукту 7. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, J=7,4Гц, 1H), 8,35-8,30 (t, J=8,5Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,37-7,34 (d, J=12,0Гц, 1H), 7,21-7,19 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,62 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=516,1$; РХМС ЧУ=3,01хв.

Приклад 309: Одержання 4-аміно-N-циклопропіл-5-[4-((3-метоксифеніл)аміно)карбоніл]аміно)феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксаміду



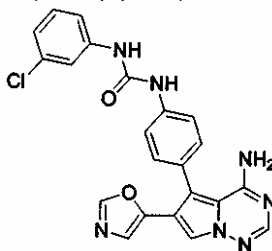
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту W замість проміжного продукту X і феніл(3-метоксифеніл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі в ТГФ. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,88 (d, J=4,3Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,55 (ddd, J=8,1, 2,7, 0,7Гц, 1H), 4,66 (br s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 0,64-0,58 (m, 2H), 0,44-0,38 (m, 2H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=458,1$; РХМС ЧУ=2,38хв.

Приклад 310: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-(трифторметил)феніл]сечовини



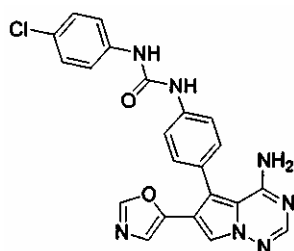
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АО замість проміжного продукту С і 3-(трифторметил)аніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,23-9,16 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63-7,61 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,01-6,99 (d, J=7,1Гц, 1H), 6,55 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=480,0$; РХМС ЧУ=2,84хв.

Приклад 311: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[3-хлорфеніл]сечовини



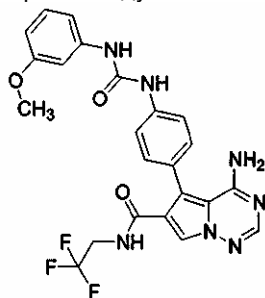
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АО замість проміжного продукту С і 3-хлораніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 3H), 7,51-7,47 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,34-7,32 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,30-7,28 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,56 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=446,1$; РХМС ЧУ=2,72хв.

Приклад 312: Одержання N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-(4-хлорфеніл)сечовини



Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 3, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продукту АО замість проміжного продукту С і 4-хлораніліну замість 4-фтор-3-(трифторметил)аніліну. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,50-7,48 (d, $J=9,1\text{Гц}$, 2H), 7,35-7,32 (m, 4H), 6,55 (s, 1H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=446,1$; РХМС ЧУ=2,65хв.

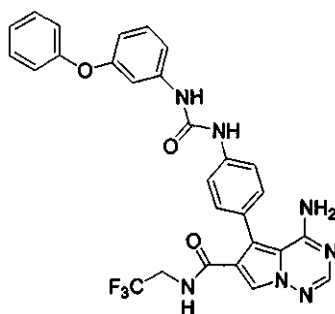
Приклад 313: Одержання 4-аміно-5-[4-(((3-метоксифеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



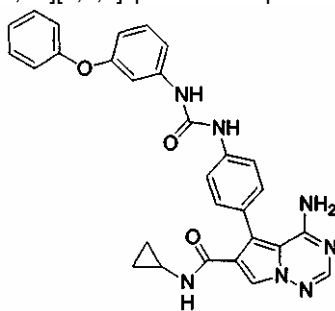
Методику, яка використовувалась для одержання сполуки прикладу 73, використовують для одержання цільової сполуки із застосуванням проміжного продуктуМ замість проміжного продукту Х і феніл(3-метоксифеніл)карбамату замість феніл(4-трет-бутилпіридин-2-іл)карбамату. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі в ТГФ. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (dd, $J=6,4, 6,4\text{Гц}$, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,96-6,90 (m 1H), 6,54 (ddd, $J=8,2, 2,6, 0,8\text{Гц}$, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,73 (s, 3H); МС $[\text{M}+\text{H}]^+=500,2$; РХМС ЧУ=2,61хв.

За описаними вище методиками синтезу можуть бути синтезовані зазначені нижче додаткові сполуки:

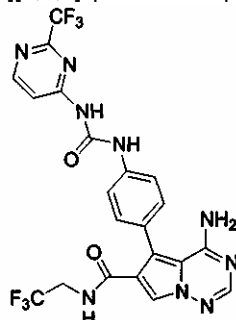
4-аміно-5-[4-(((3-феноксифеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



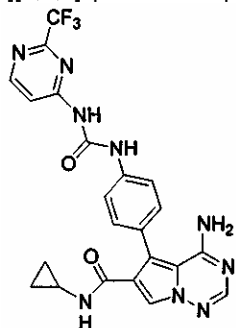
4-аміно-N-циклопропіл-5-[4-(((3-феноксифеніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



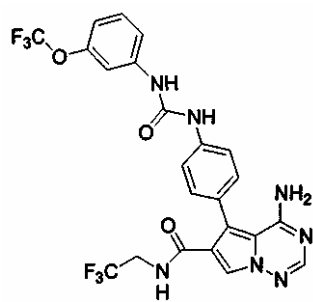
4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-5-[4-(((2-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



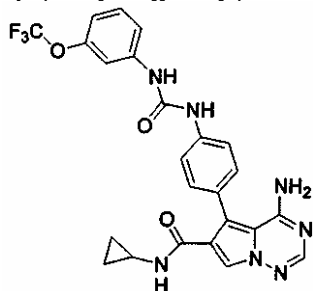
4-аміно-N-циклопропіл-5-[4-(((2-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



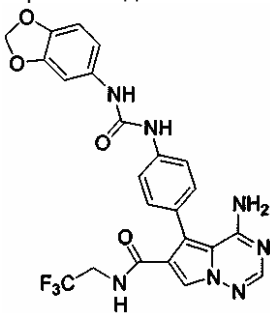
4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-5-[4-(((3-(трифторметокси)феніл)аміно)карбоніл)аміно]феніл]піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



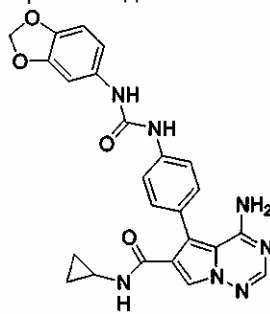
4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



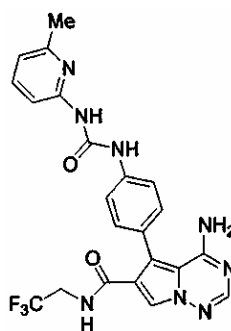
4-аміно-5-{4-[[[1,3-бензодіоксол-5-іламіно]карбоніл]аміно}феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



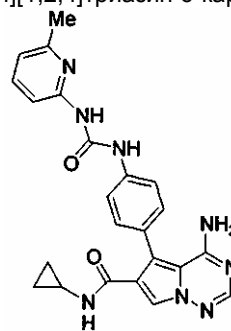
4-аміно-5-{4-[[[1,3-бензодіоксол-5-іламіно]карбоніл]аміно}феніл}-N-циклопропілпіроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



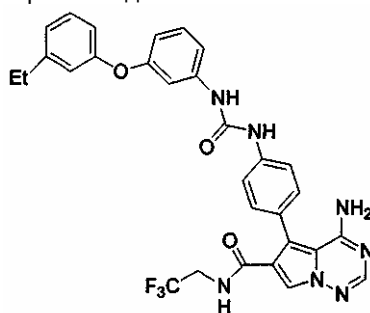
4-аміно-5-{4-[[[6-метилпіридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



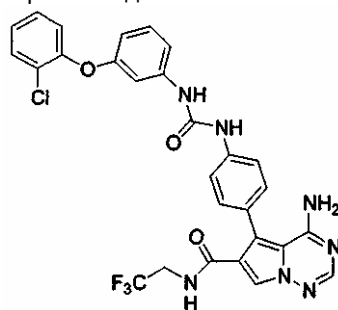
4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[6-метилпіридин-2-іл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



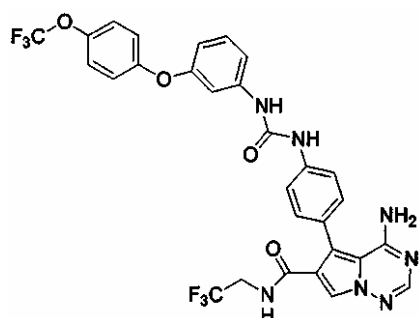
4-аміно-5-{4-[[[3-(3-етилфенокси)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



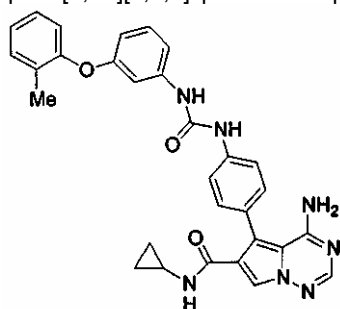
4-аміно-5-{4-[[[3-(2-хлорфенокси)феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



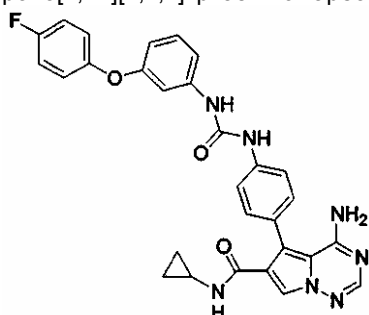
4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-5-{4-[[[3-[4-(трифторметокси)фенокси]феніл]аміно]карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



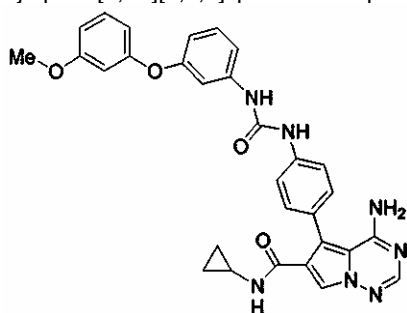
4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[3-(2-метилфенокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



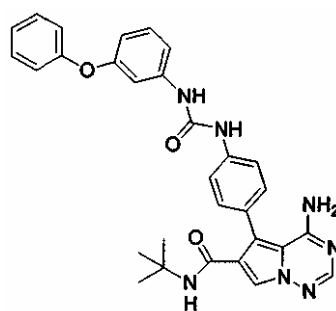
4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[3-(4-фторфенокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



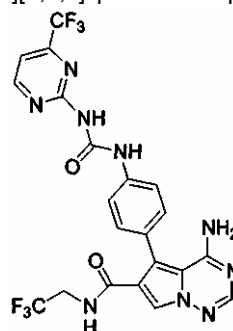
4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[3-(3-метоксифенокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



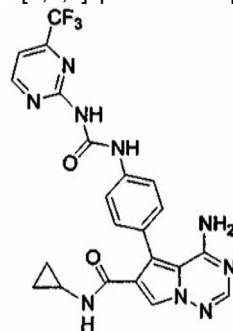
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{4-[[[3-феноксифеніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



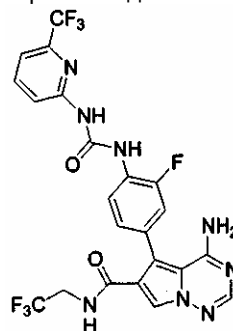
4-аміно-N-(2,2,2-трифторетил)-5-{4-[[[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



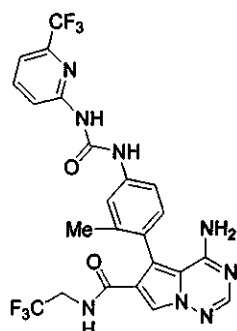
4-аміно-N-циклопропіл-5-{4-[[[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



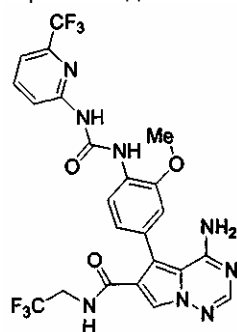
4-аміно-5-{3-фтор-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



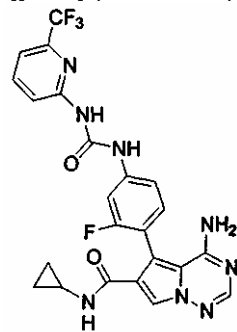
4-аміно-5-{2-метил-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл]-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



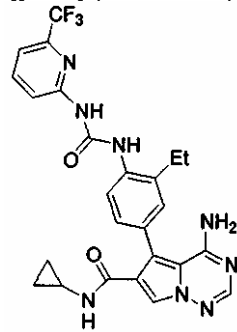
4-аміно-5-{3-метокси-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



4-аміно-N-циклопропіл-5-{2-фтор-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід

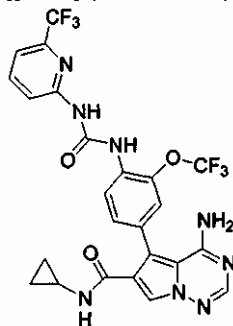


4-аміно-N-циклопропіл-5-{3-етил-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід

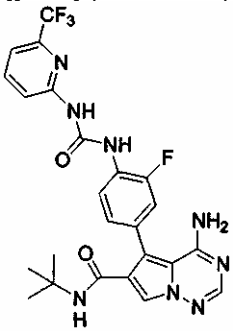


4-аміно-N-циклопропіл-5-{3-(трифторметокси)-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід

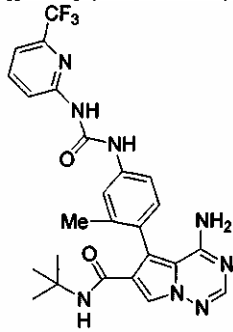
іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



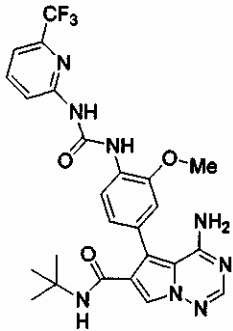
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{3-фтор-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



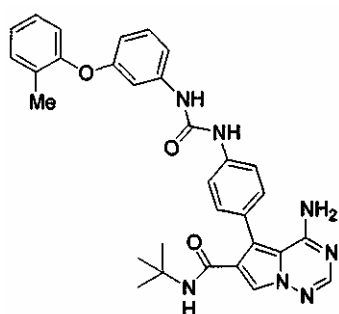
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{2-метил-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



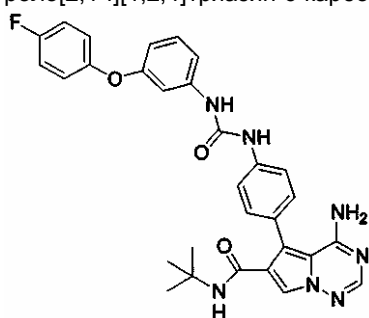
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{3-метокси-4-[[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



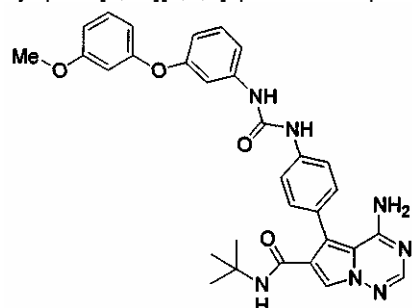
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{4-[[[3-(2-метилфенокси)феніл]аміно}карбоніл]аміно}феніл}піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



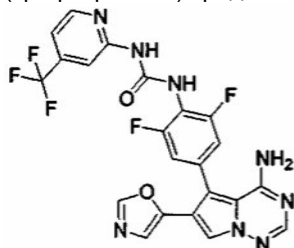
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{4-[(3-(4-фторфенокси)феніл)аміно]карбоніл}аміно]феніл]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



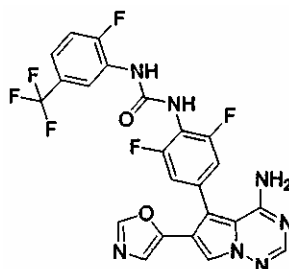
4-аміно-N-(трет-бутил)-5-{4-[(3-(3-метоксифенокси)феніл)аміно]карбоніл}аміно]феніл]піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбоксамід



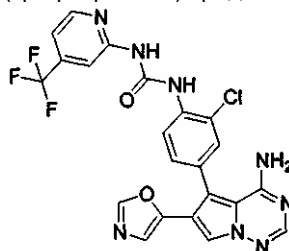
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]-2,6-дифторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовина



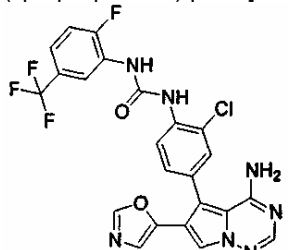
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]-2,6-дифторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



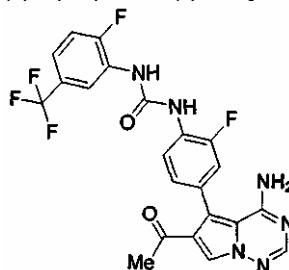
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]-2-хлорфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовина



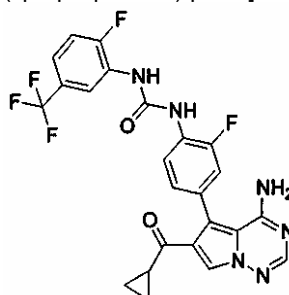
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]-2-хлорфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



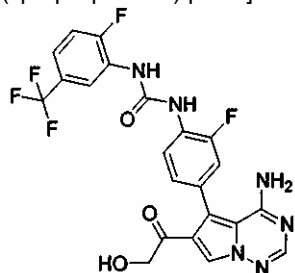
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



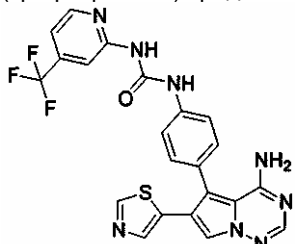
N-{4-[4-аміно-6-(циклопропілкарбоніл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



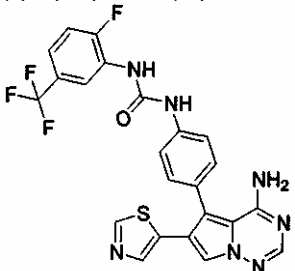
N-[4-(4-аміно-6-гліколоїлпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-2-фторфеніл]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



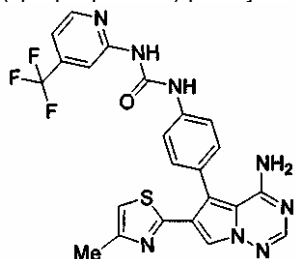
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-тіазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовина



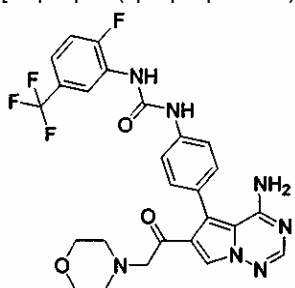
N-{4-[4-аміно-6-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовина



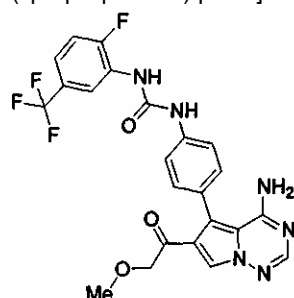
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-тіазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



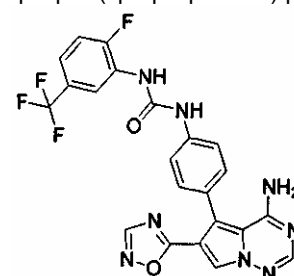
N-{4-[4-аміно-6-(морфолін-4-ілацетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



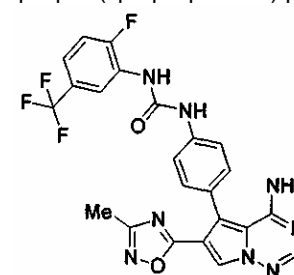
N-{4-[4-аміно-6-(метоксіяцетил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



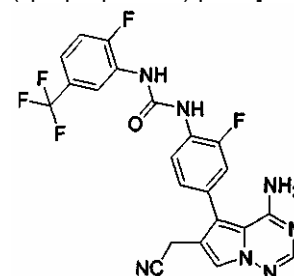
N-{4-[4-аміно-6-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



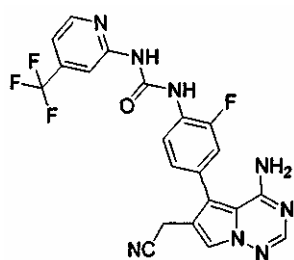
N-{4-[4-аміно-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



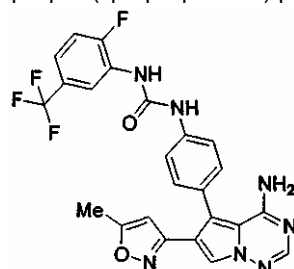
N-{4-[4-аміно-6-(ціанометил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



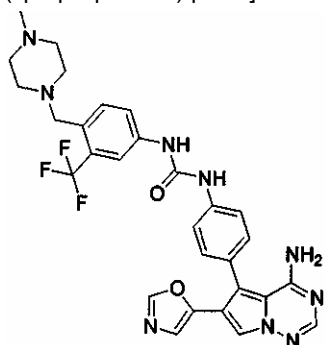
N-{4-[4-аміно-6-(ціанометил)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]сечовина



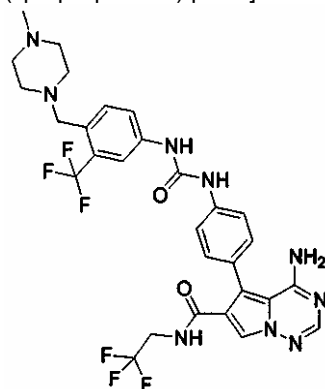
N-{4-[4-аміно-6-(5-метилізоксазол-3-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]сечовина



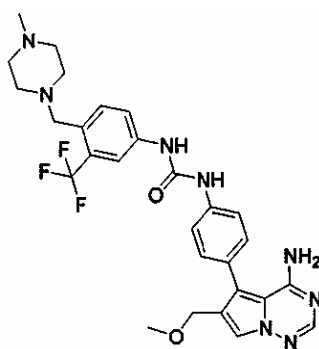
N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]сечовина



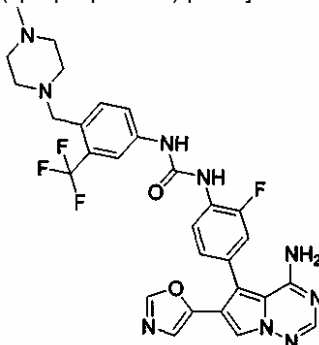
N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]сечовина



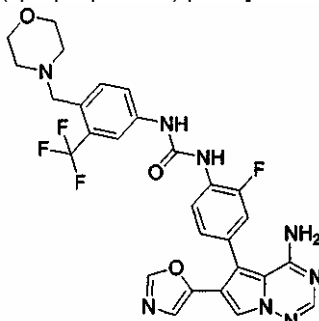
4-аміно-5-[4-[[[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]феніл}-N-(2,2,2-трифторетил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-6-карбоксамід



N-{4-[4-аміно-6-(метоксиметил)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-5-іл]феніл}-N'-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]сечовина



N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]-3-(трифторметил)феніл]сечовина



N-{4-[4-аміно-6-(1,3-оксазол-5-іл)піроло[2,1-*f*][1,2,4]тріазин-5-іл]-2-фторфеніл}-N'-[4-(морфолін-4-ілметил)-3-(трифторметил)феніл]сечовина

В. Дослідження фізіологічної активності

Вплив сполук, що відповідають цьому винаходу, *in vitro* можна продемонструвати за допомогою наведених нижче досліджень.

Аналіз стимульованої фактором росту p-ERK в HUVEC

Ендотеліальні клітини людини HUVEC (ендотеліальні клітини пупкової вени людини, cat# CC-2517, Cambrex, Walkersville, MD), які характеризуються експонентним ростом, висівають по 25000 клітин/лунка в 96-лункові планшети в середовище EBM-2 MV з факторами росту (cat# CC-3202, Cambrex) і вирощують при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂. Через 16 год. після приміщення в планшети середовище для клітин заміняють на середовище, що не

містить сироватку (RPM11640, що містить 0,1% БСА (бичачий сироватковий альбумін)), і на 2 год. додають сполуки в різних концентраціях, після чого клітини стимулюють протягом 10хв. за допомогою 50нг/мл або VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту, Protein Sciences, Meriden, CT), або bFGF (основний фібробластний фактор росту, cat# PHG0026, Biosource International, Camarillo, CA). Іншу частину аналізу проводять відповідно до інструкцій виготовлювача для аналізу ERK1/2 Bioplex (cat# 171-304004, Bio-Rad, Hercules, CA). Після вилучення культурального середовища шляхом відсмоктування клітини для припинення реакції обробки швидко промивають за допомогою 100мкл буфера А для промивання клітин. Потім у кожну лунку 96-лункового планшета відразу ж додають 80мкл літичного буфера для клітин і планшет приміщують на лід. Клітини в кожній лунці піддають лізису шляхом 5-кратного видалення та додавання (піпетування) за допомогою багатоканальної піпетки. Потім вміст планшетів перемішують за допомогою струшуючого пристрою для мікротитрувальних планшетів при 3000обертів/хв. протягом 20хв. при 4°C. Продукти розпаду клітин таблетують шляхом центрифугування при 4500g протягом 15хв. при 4°C і збирають надосадову рідину. 45мкл надосадової рідини розбавляють таким саме об'ємом буфера В Bio-Plex для аналізу фосфопротеїну. В 96-лунковий фільтруючий планшет приміщують зв'язані та покриті барвником кульки та додають приготовлені лізати. Суміш кульок і лізату інкубують при кімнатній температурі протягом 15-18год. Наступного дня планшет піддають вакуумному фільтруванню та потім тричі промивають. У кожну лунку додають 25мкл розчину антитіла для детекції (detection antibody solution) і потім планшет інкубують протягом 30хв. при кімнатній температурі. Потім планшет піддають вакуумному фільтруванню та промивають так, як описано вище. У кожну лунку додають 50мкл розчину стрептавідин-PE, планшет інкубують протягом 10хв. при кімнатній температурі та потім піддають вакуумному фільтруванню та промивають так, як описано вище. У кожну лунку додають 125мкл буфера для повторного суспендування та за допомогою приладу Luminex 100 (Bio-Rad) одержують дані. При аналізі стимульованої за допомогою VEGF фосфо-ERK в HUVEC сполуки прикладів 1, 8, 9, 12, 23, 27, 30, 32, 49, 59 і 70 мають інгібувальну здатність, що перевищує 50% при 100нМ. При аналізі стимульованої за допомогою VEGF фосфо-ERK в HUVEC сполуки прикладів 11, 22, 24, 26, 29, 37, 39, 41, 47, 66, 75, 85, 93, 99, 100, 131, 143, 146 і 168 мають інгібувальну здатність, що перевищує 50% при 1мкм, але є меншою від 50% при 100нМ. При аналізі стимульованої за допомогою VEGF фосфо-ERK в HUVEC сполуки прикладів 14, 18, 62, 96, 98, 104 і 140 мають інгібувальну здатність, що перевищує 50% при 10мкм, але є меншою від 50% при 100нМ і 1мкм.

Дослідження стимульованої Фактором росту проліферації HUVEC за допомогою BRDU

Ендотеліальні клітини людини (HUVEC; Cat# CC-2519A, Cambrex, Walkersville, MD), що характеризуються експонентним ростом, висівають по 2000клітин/лунка в покриті за допомогою Collagen IV 96-лункові планшети (Cat# 35-4429, Becton Dickinson, Bedford, MA) у середовища для аналізу, що містять RPMI-1640 (Cat# 11875-093, Gibco, Carlsbad, CA), 0,5% очищеної деревним вугіллем сироватки (Cat# SH30068.03, HyClone, Logan, Utah) і 1% конглютиніну N-2 (N-2 supplement) (Cat# 17502-048, Gibco, Carlsbad, CA). Після 4год. інкубації планшетів при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂, клітини обробляють сполукою при різних концентраціях (розведених у середовищі для аналізу при кінцевій концентрації ДМСО=0,1%) і потім відразу ж стимулюють за допомогою 80нг/мл судинного ендотеліального фактора росту (VEGF, Cat# 100-20, PeproTech, Rocky Hill, NJ) або 1,5нг/мл основного фібробластного фактора росту (bFGF, Cat# 100-18B, PeproTech, Rocky Hill, NJ). Оброблені клітини інкубують протягом 3 діб при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂. Синтез ДНК досліджують шляхом включення бромдезоксидуридину (BrdU) у новосинтезовану ДНК за допомогою системи Amersham Cell Proliferation BioTrack ELISA (Cat# RPN250, Amersham, Piscataway, NJ). У кожну лунку додають розведений розчин BrdU (20мкл вихідного розчину BrdU розводять середовищем для аналізу в співвідношенні 1:20) та інкубування продовжують протягом 6год. при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂. Середовища вилучають і клітини відповідно до інструкцій за допомогою набору для аналізу Amersham фіксують протягом 30хв. при кімнатній температурі. Після видалення фіксатора додають буфер, що блокує (вхідний у набір Amersham; 200мкл/лунка), і планшети зберігають при 40C протягом ночі. Буфер, що блокує, відсмоктують і додають мічені пероксидазою анти-BrdU антитіла (що входять до набору Amersham; 100мкл/лунка) і інкубують протягом 3год. при кімнатній температурі. Планшети тричі промивають буфером для промивання (що входить до набору Amersham; 300мкл/лунка/промивання). Відразу ж після промивання в кожну лунку дозують 100мкл субстрату TMB і планшети інкубують протягом 30хв. при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють шляхом додавання 25мкл 1M H₂SO₄. Планшети відразу ж зчитують при довжині хвилі, що дорівнює 450нм, за допомогою спектрофотометричного пристрою для зчитування планшетів SpectraMAX 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Використовують програмне забезпечення SoftMAX pro v.2.4.1.

При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC сполуки прикладів 70, 101, 218 і 226 мають значення IC₅₀ менше 10нМ. При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC сполуки прикладів 103, 151, 155, 157, 159, 162, 223, 233, 234, 239 і 243 мають значення IC₅₀ більше 10нМ, але менше від 100нМ. При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC

сполуки прикладів 30, 99, 102, 152, 240 і 247 мають значення IC_{50} більше 100нМ, але менше від 500нМ. При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC сполуки прикладів 100 і 163 мають значення IC_{50} більше 500нМ, але менше від 2мкм.

При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC сполуки прикладів 70, 99, 101, 103, 151 і 223 мають значення IC_{50} менше 100нМ. При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC сполуки прикладів 30, 102, 152, 155, 157, 159, 162, 218, 226, 233, 234, 239, 243 і 247 мають значення IC_{50} більше 100нМ, але менше від 500нМ. При дослідженні стимульованої за допомогою VEGFR проліферації HUVEC сполука прикладу 240 має значення IC_{50} більше 500нМ, але менше від 1мкм.

Проліферація пухлинних клітин

Клітини пухлини людини (наприклад, клітини HCT116 або MDA-MB-231), висівають в 96-лунковий планшет Costar по $3,0 \times 10^3$ клітин/лунка та вирощують в 150мкл повного середовища RPMI (Invitrogen Corporation, Grand Island, NY), що містить 10% фетальної бичачої сироватки (Hyclone, Logan, Utah) при 37°C протягом 16год. в інкубаторі в атмосфері, що містить 5% CO_2 . У кожен лунку додають 50мкл додаткового середовища для вирощування, що містить досліджувану сполуку при концентрації, що дорівнює від 40мкм до 18нМ, з додаванням 0,4% ДМСО. Клітини вирощують протягом ще 72год. при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO_2 . У кожен лунку додають 20мкл реагенту Alamar Blue (Trek Diagnostic Systems, Inc., Cleveland, Ohio) і інкубують протягом 3год. при 37°C. Планшети зчитують за допомогою пристрою SpectraMax Gemini (Molecular Devices, CA) при довжині хвилі збудження, що дорівнює 544нм, і довжині хвилі випускання, що дорівнює 590нм. Значення IC_{50} визначають за допомогою лінійного регресійного аналізу залежності логарифма концентрації лікарського засобу від вираженого у відсотках інгібування.

При дослідженні проліферації HCT116 сполуки прикладів 25, 70, 93, 155, 235 і 237 мають значення IC_{50} менше 500нМ. При дослідженні проліферації HCT116 сполуки прикладів 59, 69, 71, 76, 156, 159, 161, 162, 223, 239, 241, 256 і 257 мають значення IC_{50} більше 500нМ, але менше від 1,5мкм. При дослідженні проліферації HCT116 сполуки прикладів 30, 73, 74, 82, 99, 100, 102, 149, 157, 163, 217, 225, 226, 232, 233, 234, 240, 242, 243, 247, 248, 254 і 255 мають значення IC_{50} більше 1,5мкм, але менше від 5мкм. При дослідженні проліферації HCT116 сполуки прикладів 84, 94, 103, 153 і 218 мають значення IC_{50} більше 5мкм, але менше від 10мкм.

При дослідженні проліферації MDA-MB-231 сполуки прикладів 25, 70, 71, 155 і 156 мають значення IC_{50} менш 500нМ. При дослідженні проліферації MDA-MB-231 сполуки прикладів 59, 82, 93, 99, 149, 159, 217, 223, 235, 239, 248, 251, 255, 256 і 257 мають значення IC_{50} більше 500нМ, але менше від 1,5мкм. При дослідженні проліферації MDA-MB-231 сполуки прикладів 69,

73, 74, 76, 94, 100, 157, 161, 162, 163, 225, 226, 232, 233, 234, 237, 240, 241, 242, 243, 247 і 254 мають значення IC_{50} більше 1,5мкм, але менше від 5мкм. При дослідженні проліферації MDA-MB-231 сполуки прикладів 102, 103, 153 і 218 мають значення IC_{50} більше 5мкм, але менше від 10мкм.

p-Гістон 3

Досліджують інгібування сполуками фосфорилування гістону 3 у карциномі ободової кишки (HCT116). Коротко кажучи, методика полягає в наступному: по 20000 клітин/лунка висівають в 96-лункові планшети із чорними стінками, покритими полі-d-лізіном, у середовищі RPMI +10% ФБС і інкубують протягом ночі при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO_2 . Наступного дня клітини обробляють сполуками протягом 24год. при 37°C. Після обробки сполуками планшети центрифугують при 1000обертів/хв. протягом 2хв. і двічі промивають за допомогою 100мкл холодного стерильного ТФС (забуферений за допомогою Tris [трис(гідроксиметиламінометан)] фізіологічний розчин). Потім клітини фіксують за допомогою холодного 3,7% розчину формальдегіду в ТФС (4°C протягом 1год.) і потім роблять проникними за допомогою 0,1% Triton-X-100 у ТФС (при кімнатній температурі протягом 30хв.). Потім планшети промивають за допомогою 0,25% БСА-ТФС і блокують розчином БСА при струшуванні протягом 1год. при кімнатній температурі. Надосадову рідину вилучають і замінюють первинними антитілами (анти-фосфо-гістонними 3, серин 10, Cell Signaling), розведеними в співвідношенні 1:250 в 0,25% БСА-ТФС і інкубують протягом ночі при 4°C. Планшети промивають і обробляють вторинними антитілами (анти-кролячими, міченими Eu), розведеними в співвідношенні 1:10000 в 0,25% БСА-ТФС (при кімнатній температурі протягом 1год.). Розчин антитіл вилучають із всіх лунок і лунки та промивають 8 разів. Промивний буфер замінюють за допомогою 50мкл підігрітого посилюючого розчину та перемішують за допомогою планетарного струшуючого пристрою протягом 10хв. Флуоресценцію реєструють за допомогою детектора флуоресценції Victor V. Дані представляють у вигляді вираженого у відсотках інгібування: $\% = 100 - ((\text{сигнал з інгібітором-тло}) / (\text{сигнал без інгібітору-тло})) \times 100$. При аналізі p-гістону 3 сполуки прикладів 88, 92, 139, 164, 165, 171, 176 і 177 мають значення IC_{50} менше 500нМ. При аналізі p-гістону 3 сполуки прикладів 7, 13, 59, 167 і 204 мають значення IC_{50} більше 500нМ, але менше від 1мкм.

Вплив in vivo сполук, що відповідають цьому винаходу, можна продемонструвати за допомогою експериментів із ксенотрансплантатом пухлини, таких як описані в публікації Wilhelm, S. Et al. Cancer Res. 2004, 64, 7099-09.

С. Робочі приклади для Фармацевтичних композицій

Сполуки, що відповідають цьому винаходу, можна приготувати у вигляді фармацевтичних препаратів у такий спосіб:

Таблетка:

Сполука:

100мг Сполуки прикладу 1, 50мг лактози (моногідрату), 50мг кукурудзяного крохмалю (нативного), 10мг полівінілпіролідону (PVP 25) (виробництва компанії BASF, Ludwigshafen, Germany) і 2мг стеарату магнію. Маса таблетки 212мг, діаметр 8мм, радіус кривизни 12мм.

Виготовлення:

Суміш активної сполуки, лактози та крохмалю гранулюють за допомогою 5% розчину (мас/мас.) PVP у воді. Після сушіння гранули перемішують зі стеаратом магнію протягом 5хв. Цю суміш пресують за допомогою звичайного таблетувального преса (розміри таблетки див. вище). Зусилля при пресуванні звичайно дорівнює 15кН.

Суспензія для перорального введення:

Сполука:

1000мг сполуки прикладу 1, 1000мг етанолу (96%), 400мг Rhodigel (ксантанова камедь виробництва компанії FMC, Pennsylvania, USA) і 99г води.

Дорівнююча 100мг разова доза сполуки, що відповідає цьому винаходу, міститься в 10мл суспензії для перорального введення.

Виготовлення:

Rhodigel суспендують в етанолі та до суспензії додають активний компонент. При перемішуванні додають воду. Перемішування продовжують протягом приблизно 6год., доки не завершиться набрякання Rhodigel.

Розчин для внутрішньовенного введення 1:

Сполука:

100-200мг сполуки прикладу 1, 15г поліетиленгліколю 400 і 250г води, у разі необхідності з додаванням до 15% Cremophor EL, і

у разі необхідності з додаванням до 15% етилового спирту, і у разі необхідності з додаванням до 2екв. фармацевтично прийнятної кислоти, такої як лимонна кислота або хлористоводнева кислота.

Виготовлення:

Сполуку прикладу 1 і поліетиленгліколь 400 при перемішуванні розчиняють у воді. Розчин стерильно фільтрують (розмір пор 0,22мкм) і за асептичних умов розфасовують у піддані гарячій стерилізації флакони для вливання. Флакони для вливання герметизують гумовими пробками.

Розчин для внутрішньовенного введення 2:

Сполука:

100-200мг сполуки прикладу 1, фізіологічний розчин, у разі необхідності з додаванням до 15мас.% Cremophor EL, і у разі необхідності з додаванням до 15мас.% етилового спирту, і у разі необхідності з додаванням до 2екв. фармацевтично прийнятної кислоти, такої як лимонна кислота або хлористоводнева кислота.

Виготовлення:

Сполуку прикладу 1 при перемішуванні розчиняють у фізіологічному розчині. У разі необхідності додають Cremophor EL, етиловий спирт або кислоту. Розчин стерильно фільтрують (розмір пор 0,22мкм) і за асептичних умов розфасовують у піддані гарячій стерилізації флакони для вливання. Флакони для вливання герметизують гумовими пробками.

Фахівець із загальною підготовкою в цій галузі техніки повинен розуміти, що без відхилення від суті або об'єму цього винаходу, описаних у цьому винаході, в нього можна внести зміни та модифікації.