



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86083 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРАЗОЛЗАМІЩЕНІ АМІНОГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКІНАЗИ

1

2

(21) а200701932

(22) 15.08.2005

(24) 25.03.2009

(86) РСТ/ВВ2005/002695, 15.08.2005

(31) 60/605,244

(32) 26.08.2004

(33) US

(31) 60/690,803

(32) 14.06.2005

(33) US

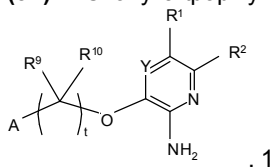
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

(72) ЦУЙ ЦИНЖУН ДЖИН, ФАНК ЛІ ЕНДРЮ,
ЦЗЯ ЛЕЙ, КУНГ ПЕЙ-ПЕЙ, МЕН ДЖЕРРІ
ЦЗЯЛУНЬ, НАМБУ МІТЧЕЛЛ ДЕВІД, ПЕЙРІШ
МЕЙСОН АЛАН, ШЕНЬ ХУН, ТРЕН-ДЮБЕ МІ-
ШУЛІНГ-ДЖЕР ІНК.

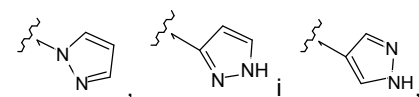
(56) WO 2004/013091 (A2)

WO 03/066608 (A1)

(57) 1. Сполука формули 1



де:

Y являє собою N або CR¹²,A являє собою С₆₋₁₂арил, 5-12-членний гетеро-
арил, С₃₋₁₂циклоалкіл або 3-12-членну гетероалі-
циклічну групу, і А необов'язково заміщений одні-
єю або декількома групами R³;R¹ вибраний знеобов'язково заміщених однією, двома або трьо-
ма групами R¹³,R² являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил,
3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний
гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂,
-NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -
O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴,
(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню
в R² необов'язково заміщений R⁸;кожний R³ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, (CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням С₆₋₁₂арилу, 5-12-членного гетероарилу, С₃₋₁₂циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;кожний з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням С₃₋₁₂циклоалкілу, С₆₋₁₂арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸, або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково являють собою оксозамісник;кожний R⁸ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nС₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nС₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу) або -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил); і

(13) C2

(11) 86083

(19) UA

кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$; R^9 або R^{10} може бути об'єднаний з атомом кільця А або замісником А з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членної гетероаліциклічної групи, C_{6-12} арилу або 5-12-членного гетероарильного кільця, конденсованих з А; і кожний атом водню в R^9 і R^{10} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$ або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}циклоалкіл)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}арил)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-членний гетероарил)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

t дорівнює 1, 2, 3 або 4, і

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват,

за умови, що сполука не являє собою

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін,

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-піролідін-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін,

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-діізопропіламіноетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін,

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін або

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін.

2. Сполука за п.1, де кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або

будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

3. Сполука за п.2, де А являє собою C_{6-12} арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або декількома R^3 групами.

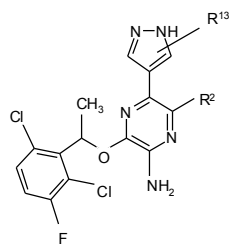
4. Сполука за п.3, де t дорівнює 1, R^9 являє собою метил і R^{10} являє собою водень.

5. Сполука за п.4, де Y являє собою N і R^2 являє собою водень.

6. Сполука за п.4, де Y являє собою CR^{12} , R^2 являє собою водень, і R^{12} являє собою водень.

7. Сполука за п.2, де t дорівнює 1, R^{10} являє собою водень, і R^9 об'єднаний з атомом кільця А з утворенням C_{3-12} циклоалкільного кільця, конденсованого з А.

8. Сполука формули 2а



, 2a

де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12-членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або

будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксозамісник; кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$ або $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$; і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний

гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$ або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\text{арил})$, $-(CR^6R^7)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12-членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

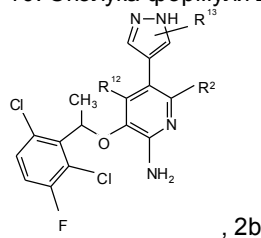
кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

9. Сполука за п.8, де кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12-членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

10. Сполука формули 2b



, 2b

де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксозамісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$ або $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$; і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний

гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$ або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\text{арил})$, $-(CR^6R^7)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват,

за умови, що сполука не являє собою

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін,

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін,

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-діізопропіламіноетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін,

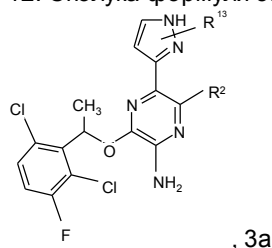
3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін або

3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін.

11. Сполука за п.1, де кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 ;

$C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; і кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

12. Сполука формули 3а



, 3а

де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ; кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворен-

ням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або

будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксозамісник; кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$ або $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$; і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$ або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}циклоалкіл)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}арил)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-членний гетероарил)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

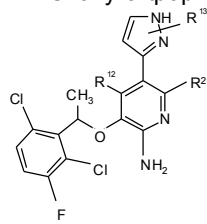
кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

13. Сполука за п.1, де кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12-членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; і кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

14. Сполука формули 3b



, 3b

де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ; кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, і кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 ; і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12-членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворен-

ням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксозамісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$ або $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$; і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$ або $-\text{CN}$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-\text{CO}$, $-\text{SO}$ або $-\text{SO}_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{6-12}\text{арил})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ або $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12-членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

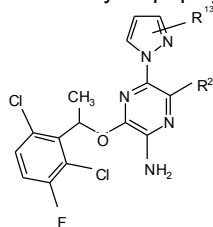
кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

15. Сполука за п.1, де кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; і кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

16. Сполука формули 4a



, 4a

де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-

членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксозамісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$ або $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$; і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$ або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}циклоалкіл)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}арил)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-членний гетероарил)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

ренням С₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, С₃₋₁₂циклоалкіла або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R¹³ необов'язково заміщений R³;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

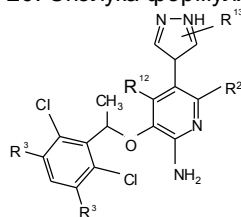
кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнята сіль, гідрат або сольват.

19. Сполука за п.11, де кожний R³ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням С₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, С₃₋₁₂циклоалкіла або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням С₃₋₁₂циклоалкіла, С₆₋₁₂арила, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸.

20. Сполука формули 5a



, 5a

де:

R² являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R² необов'язково заміщений R⁸;

кожний R³ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -

S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, (CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, C(=NR⁶)NR⁴R⁵, NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням С₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, С₃₋₁₂циклоалкіла або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням С₃₋₁₂циклоалкіла, С₆₋₁₂арила, 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸, або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково являють собою оксозамісник;

кожний R⁸ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nС₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nС₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу) або -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил); і кожний атом водню в R⁸ необов'язково заміщений R¹¹;

кожний R¹¹ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₁₋₁₂алкокси, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nС₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nС₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу), -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил) або -CN, і кожний атом водню в R¹¹ необов'язково заміщений галогеном, -OH, -CN, -С₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -O-C₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -CO, -SO або -SO₂;

R¹² являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R¹² необов'язково заміщений R³;

кожний R¹³ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -

$C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\text{арил})$, $-(CR^6R^7)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, $5-12\text{-членного гетероарилу}$, C_{3-12} циклоалкілу або $3-12\text{-членної гетероаліциклічної групи}$, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

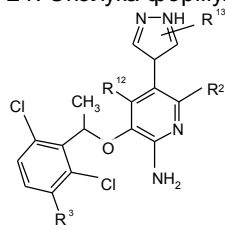
кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

21. Сполука формули 5b



, 5b

де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

R^3 являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, $5-12\text{-членного гетероарилу}$, C_{3-12} циклоалкілу або $3-12\text{-членної гетероаліциклічної групи}$;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням $3-12\text{-членної гетероаліциклічної або } 5-12\text{-членної гетероарильної групи}$, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 ,

приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, $3-12\text{-членної гетероаліциклічної або } 5-12\text{-членної гетероарильної групи}$; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксозамісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_n(C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$ або $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$; і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$ або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, $3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5-12\text{-членний гетероарил}$, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\text{арил})$, $-(CR^6R^7)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, $5-12\text{-членного гетероарилу}$, C_{3-12} циклоалкілу або $3-12\text{-членної гетероаліциклічної групи}$, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

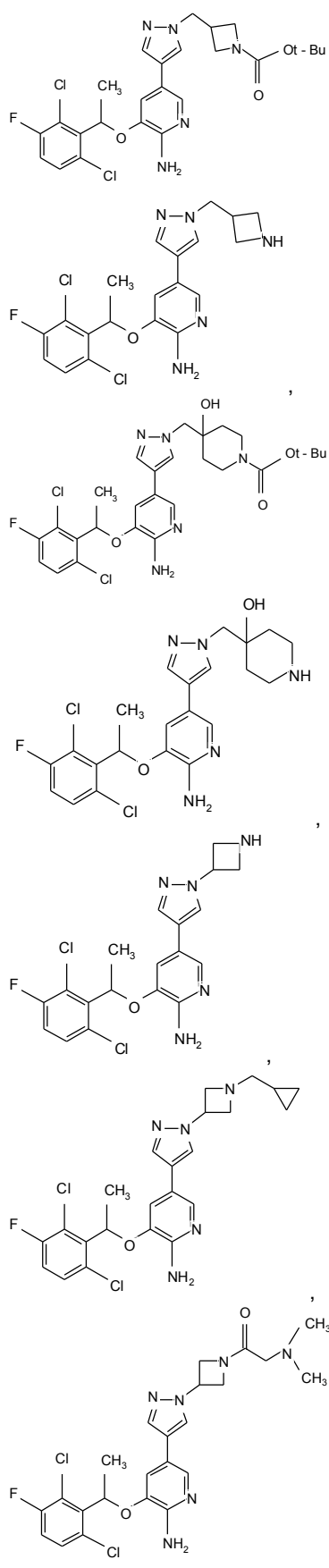
кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

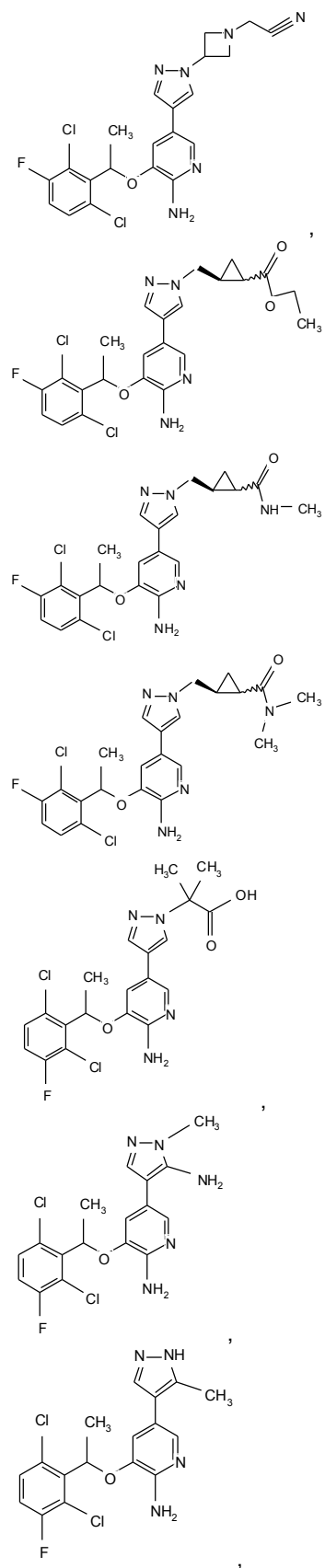
22. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

21

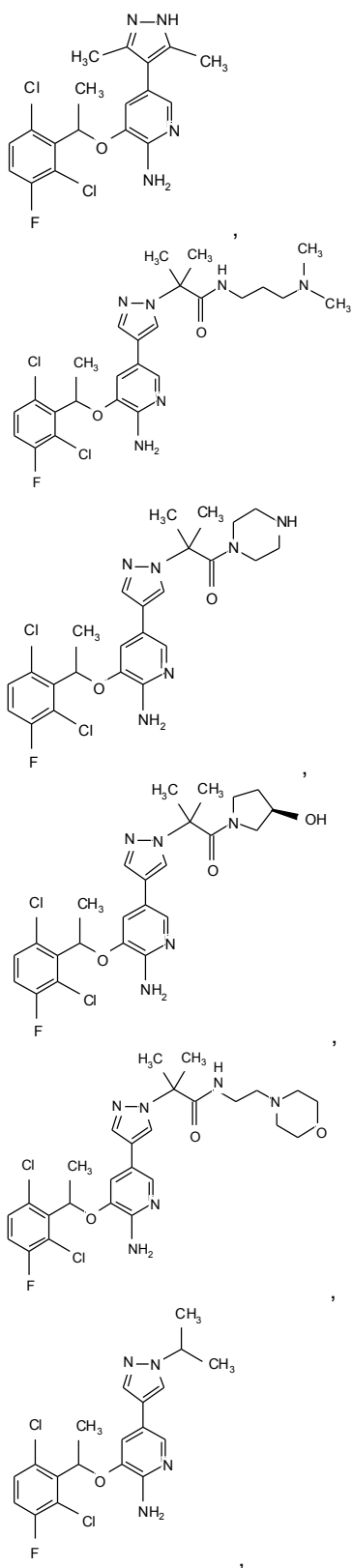


86083

22

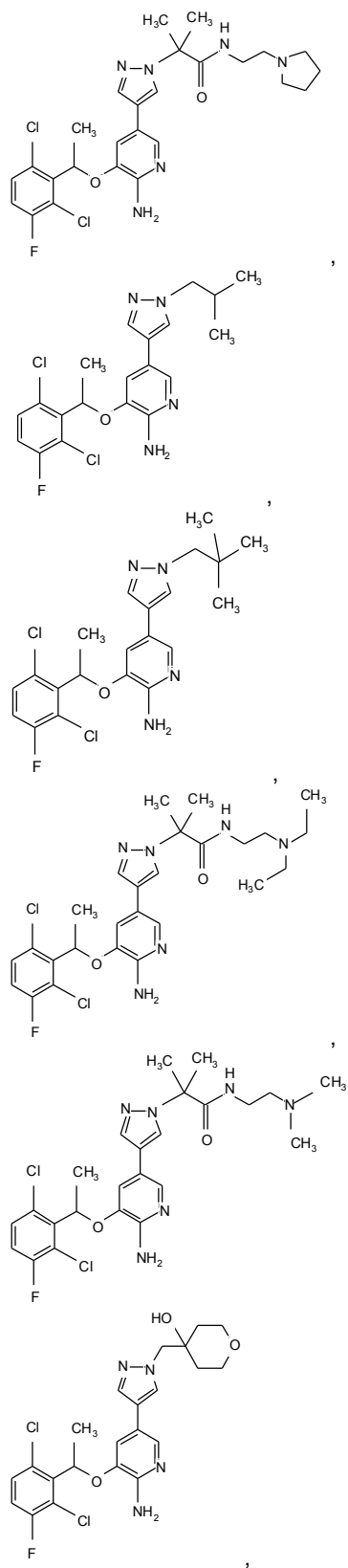


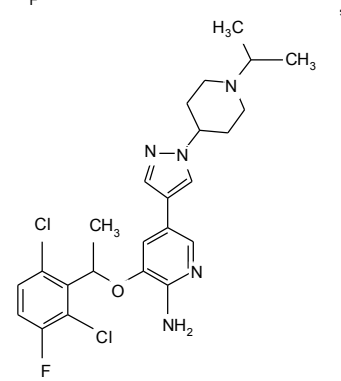
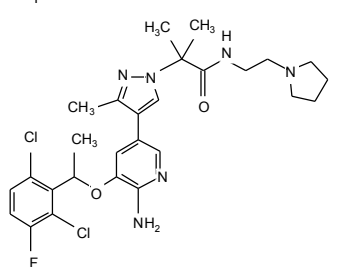
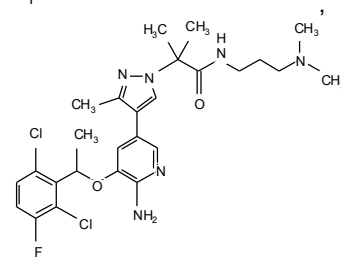
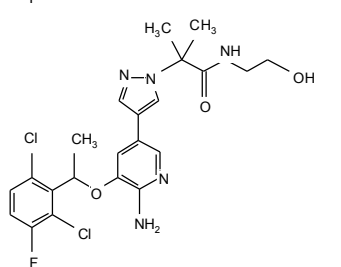
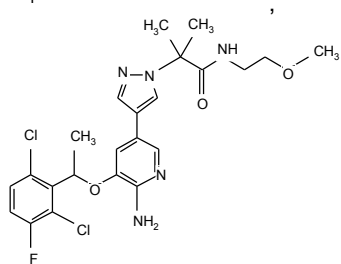
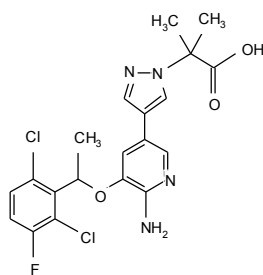
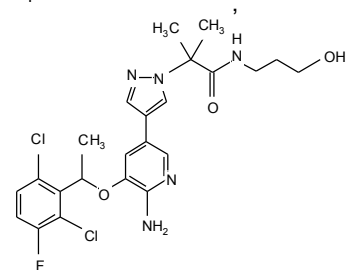
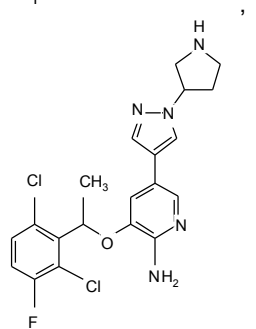
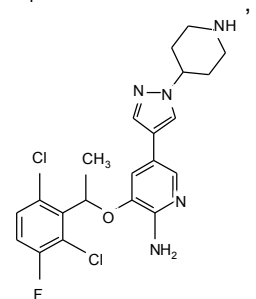
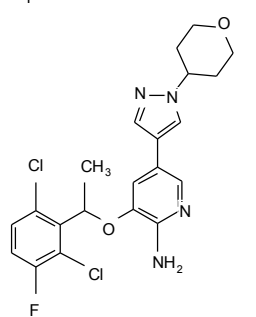
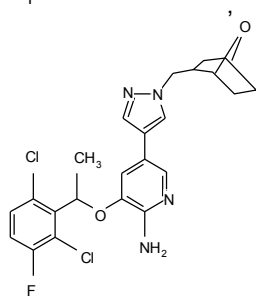
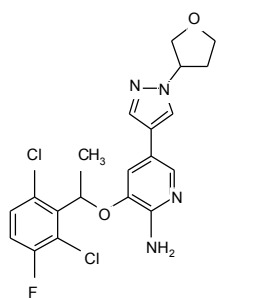
23



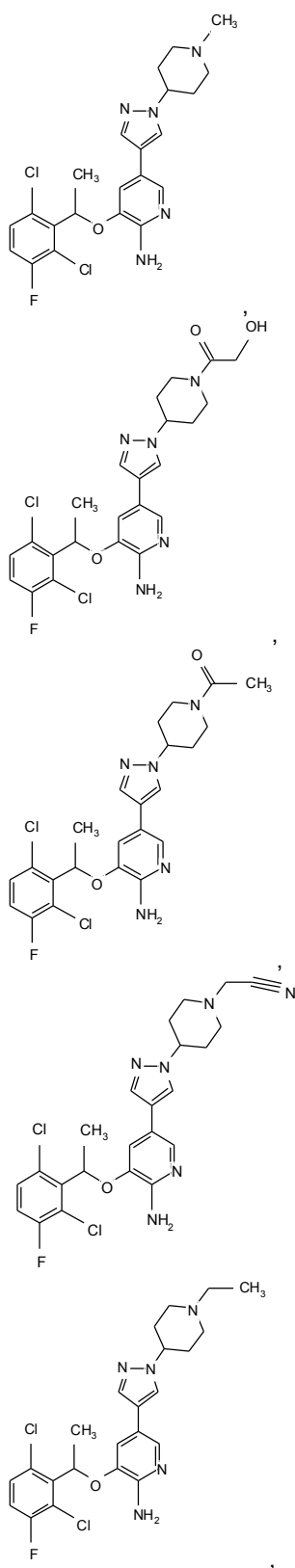
86083

24



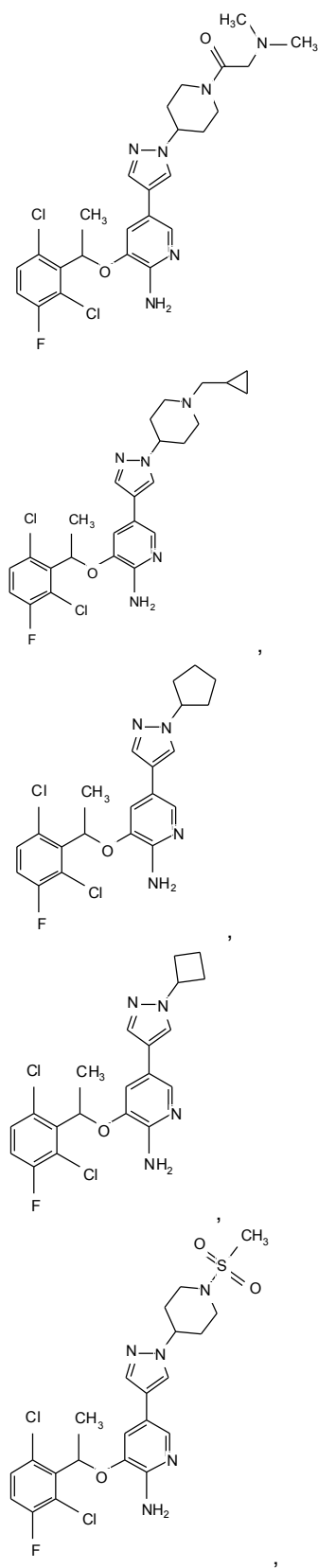


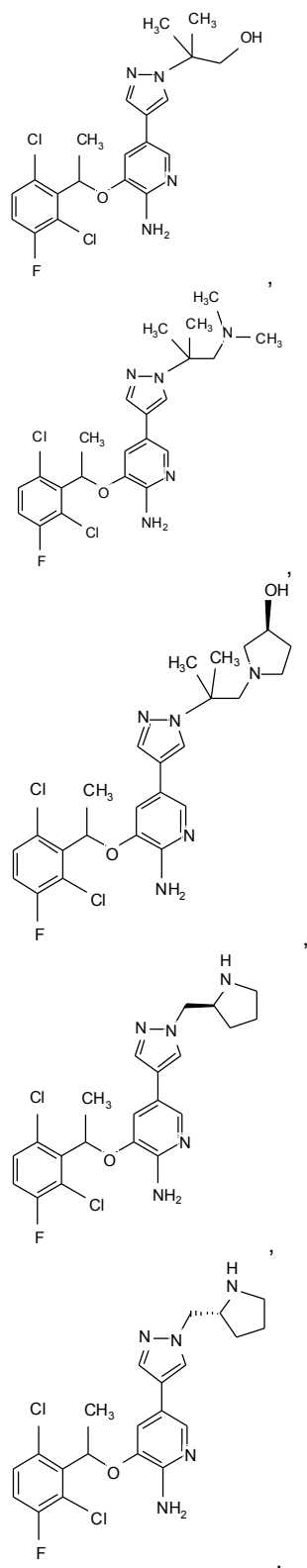
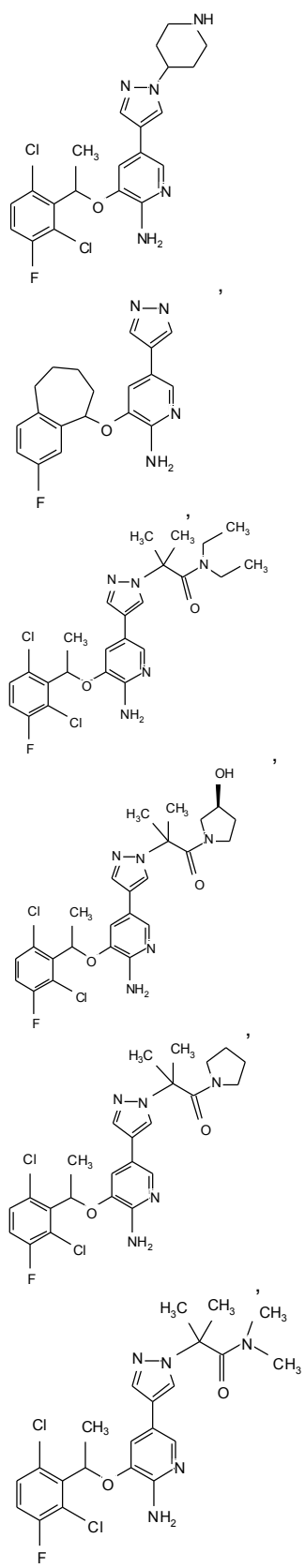
27



86083

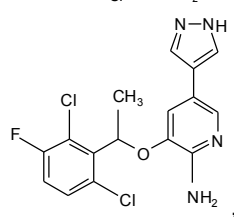
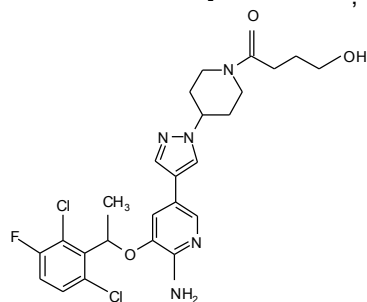
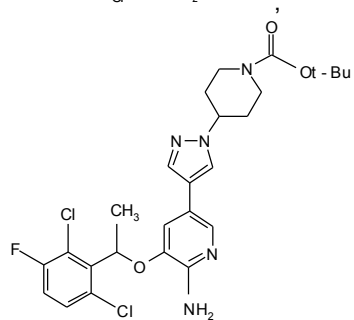
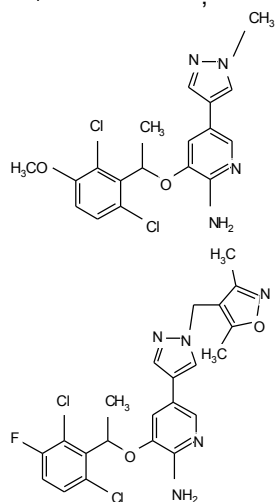
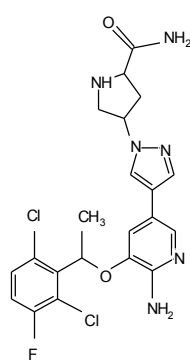
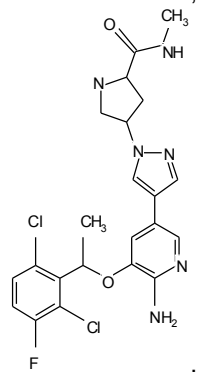
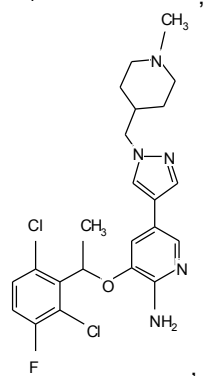
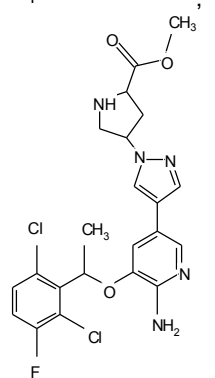
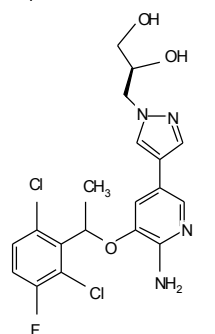
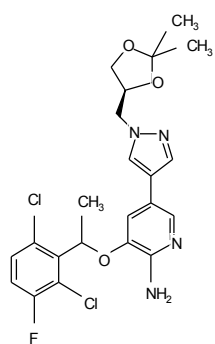
28



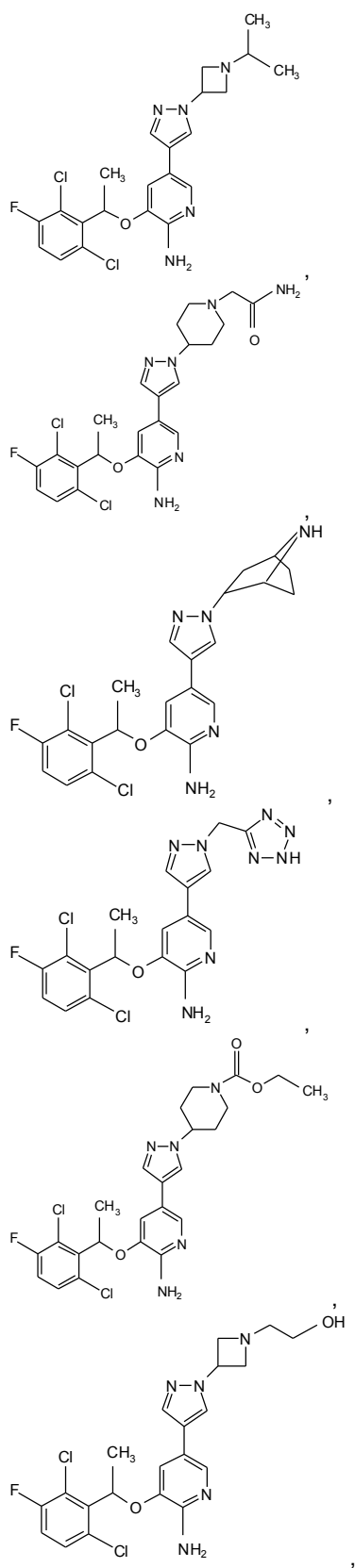


CC(C)(Oc1cc(N)nc(C2=CC=CC=C2N2)c1-c1ccnnc1C(C)(C)OCCN3CCCC3)c4cc(F)c(Cl)cc4ClCC1=C(Cl)C(F)=CC=C1C2=CC(=C(C=C2)N)OC3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4[C@H]5CCCCN5CN1C=NC2=C(N1)N=CN2C3=C(C=C(C=C3)C(F)=C(Cl)C(Cl)=C3)OC(C)CCN1C=NC2=C(N1)N=CN2C(=O)OC(C)C1=CC=C(Cl)C(F)=C1CC1=C(Cl)C(F)=CC=C1C(OC2=NC(=NC(N)=N2)c3ccnn3C4CCN(CC4)CC(=O)O)CCN1CCN(CC1)c2cc3nc(N)c(OC(C)C4C=CC(=C(C=C4)Cl)F)nc3n2CN(C)CC(=O)N1CCCN(C1)c2cc3nc4c(ncn4C5=CC(=CC=C5)C(=C(C)C)OC5=CC(=CC=C5)C(F)=CC=C5Cl)NCC(=O)S(=O)(=O)n1cc(C2=CC=C(N)C(OC3C(C)C(Cl)=C(Cl)C3F)=C2)cn1C[C@H](Oc1cc(N)nc(C2=CC=CC=C2N2)cc1OC3=CC=C(C=C3)F)C4=CC=C(C=C4)FCNCCn1cc(C2=CC=C(C(OC2C)C(F)=C(Cl)C(Cl)=C2)N)cn1CN(C)CCNC(=O)[C@H](C)c1nnc1Cc2cc(O[C@@H](C)c3cc(F)c(Cl)c(Cl)c3)c(N)cn2

C[C@H](OC1=CC=C(C=C1N)C2=CC=CC=C2N3C=CC(=C3)N4CCCCC4N)C5=C(C(=C(C=C5)F)Cl)ClCc1cc(N)nc2cc(ccc2O1)c3cc(Cl)c(F)cc3ClCC1=CC=C(C=C1N)N2C(=CC(=C2)N)C(=C3C(=CC(=C3)F)C(Cl)=CC(Cl)=C3)OC4C(C)CCc1cc(Cl)cc(F)c1C2=CC=C3C(=C2)N=CN=C3OC4=CC=C(N)N=C4CC(C)c1cc(Cl)c(Cl)c(F)c1Oc2cc(N)nc3ccnnc23CCOC(=O)c1ccn(c1)c2cc(N)nc(OC(C)C)c2c3cc(Cl)c(F)cc3ClCC1=C(Cl)C(F)=CC=C1C2=CC(=C(C=C2)N)OC3=CC=C(C=C3N1=CN=CC1)CCN2CCCCC2CN1CCN(CC1)CCN2C=CC(=C2)c3cc(Oc4cc(Cl)c(Cl)c(F)c4C)c(N)cn3CC(C)c1cc(Cl)c(F)cc1ClC(=O)c2cc(N)nc(C3=CC=CC=C3N3CCCO)nc23CC(C)c1cc(Cl)c(Cl)cc1F)c2cc(Oc3cc(N)nc(NC4=CC=CC=C4)c3)c5nnn5C6=CC=CC=C6O6CCOC1=CC=C(N)N=C1C2=CC=CC=C2N2C(=O)OCC2C3CCN(C3)C4=CC=CC=C4

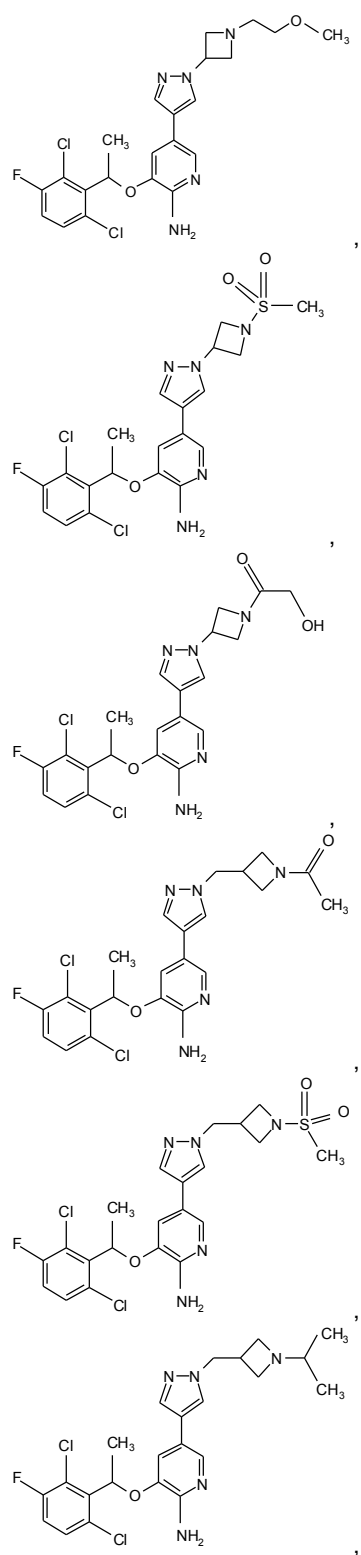


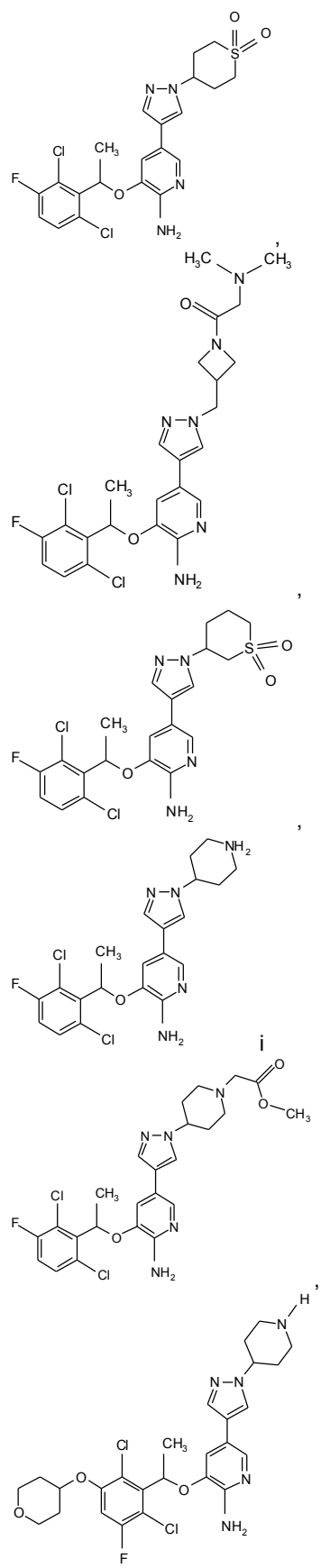
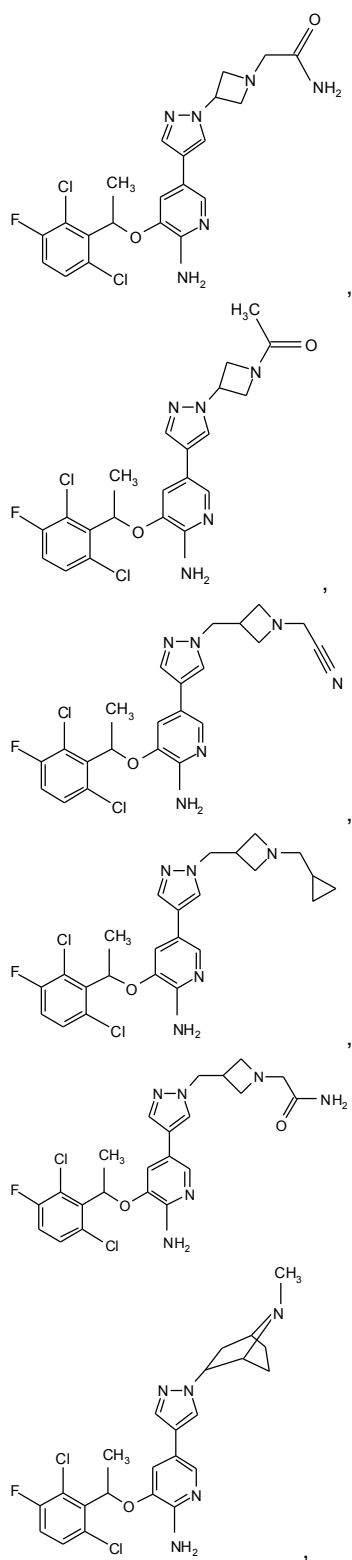
37



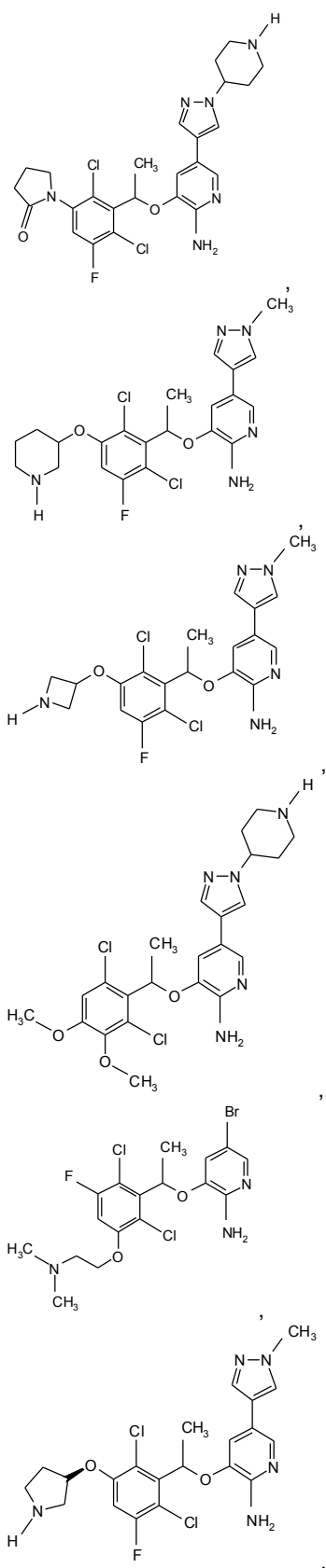
86083

38



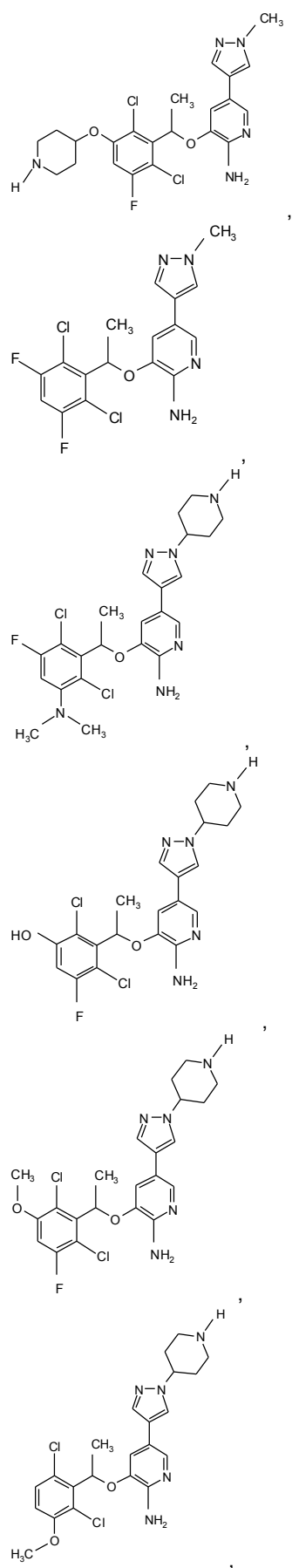


41

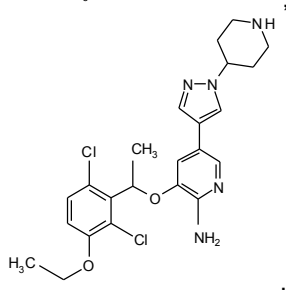
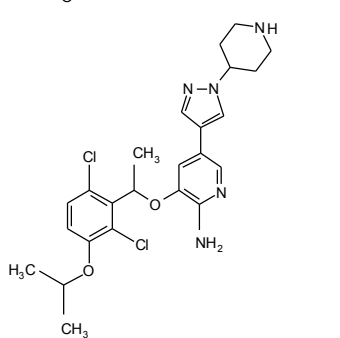
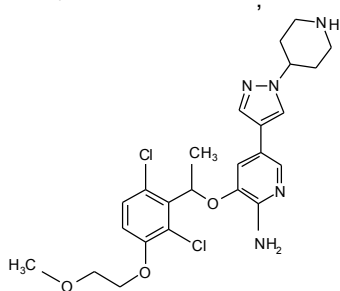
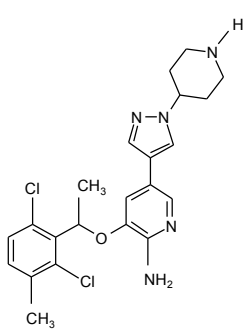
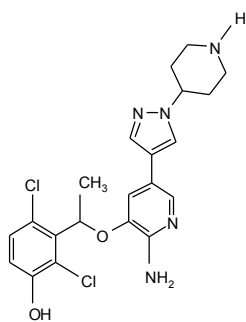


86083

42

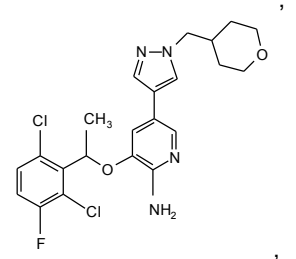
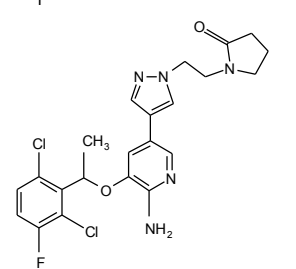
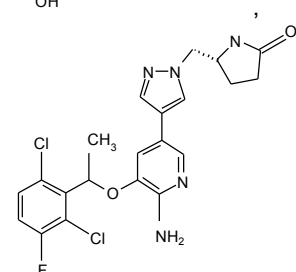
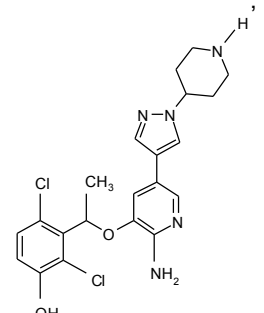
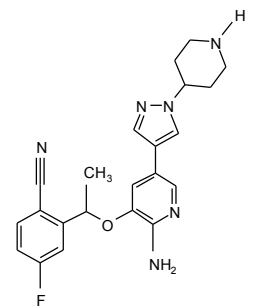
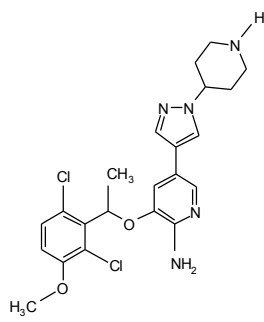


43

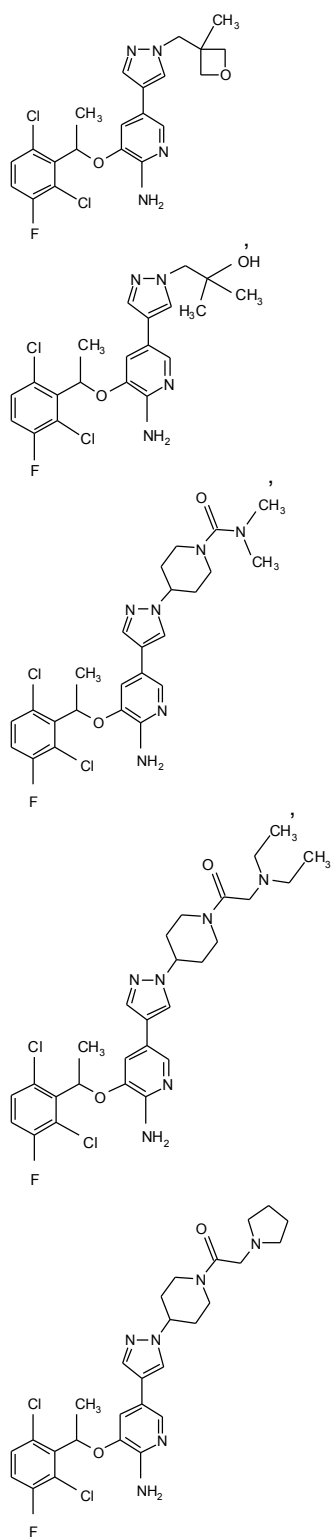


86083

44

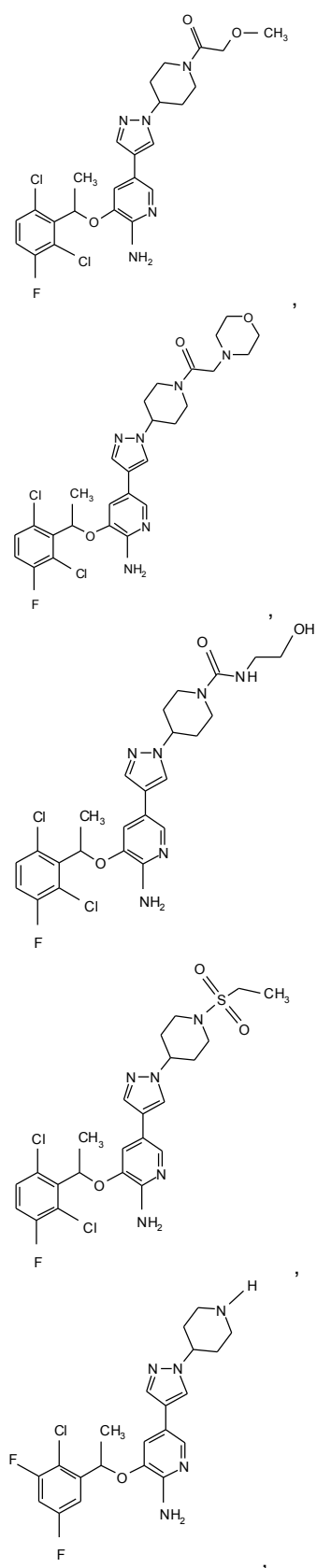


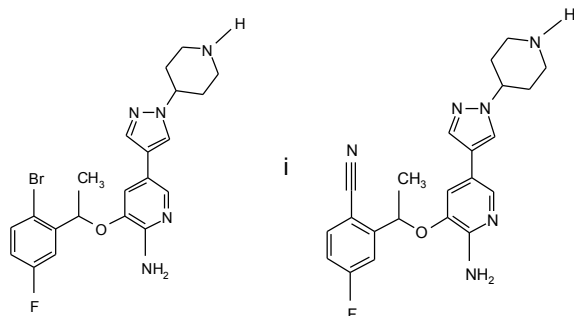
45



86083

46





Винахід стосується в основному нових хімічних сполук і способів. Більш конкретно, винахід стосується нових піразол-заміщених аміногетероарильних сполук, зокрема, до амінопіридинів і амінопіразинів, які володіють активністю протеїнтирозинкінази, і способів синтезу і застосування таких сполук. Переважні сполуки являють собою інгібітори c-Met, які можна використовувати для лікування патологічного клітинного зростання, такого як рак.

Було показано, що в різних типах ракових пухлин людини, тирозинкіназний рецептор фактора росту гепатоцитів (HGF) (c-Met або HGFR) (RTK), залучений в онкогенез, розвиток пухлини з підвищеною клітинною рухливістю та інвазією, а також метастазування [див., наприклад, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev* 13, 41-59]. c-Met (HGFR) може бути активізований за допомогою понадекспресії або мутації в різних ракових пухлинах людини, включаючи дрібноклітинний рак легені (SCLC) [Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281].

c-Met являє собою тирозинкіназний рецептор, що кодується протоонкогеном Met і перетворює біологічний ефект фактора росту гепатоциту (HGF), що також називається фактором розсіювання (SF). [Jiang et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999)]. c-Met і HGF експресовані в різних тканинах, хоча їх експресія звичайно обмежується переважно клітинами епітеліального і мезенхімального походження, відповідно. Було показано, що c-Met і HGF необхідні для нормального розвитку ссавця і відіграють важливу роль у клітинній міграції, клітинній проліферації і виживанні клітин, морфогенетичної диференціації і організації 3-мірних циліндричних структур (наприклад, тубулярних клітин нирок, в утворенні залоз і т.д.). На додаток до його ефектів на епітеліоцити, HGF/SF, як повідомлялось, є ангіогенним фактором, і c-Met, що передає сигнали в ендотеліальних клітинах, може викликати різні клітинні відповідні реакції, необхідні для регенерації тканин (проліферація, рухливість, інвазія).

Було показано, що рецептор c-Met експресований у різних типах ракових пухлин людини. Та-

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

23. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п.1 і фармацевтично прийнятний носій.

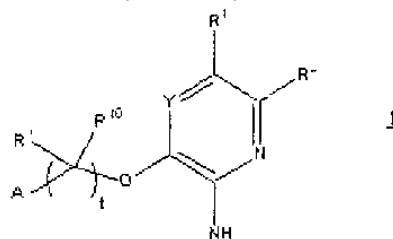
24. Спосіб лікування патологічного клітинного зростання у ссавця, який полягає у введенні ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки, солі, гідрату або сольвату за кожним з пп.1-22.

кож було показано, що c-Met і його ліганд, HGF, коекспресовані з підвищеними рівнями у великій кількості ракових пухлин людини (зокрема, у клітинах саркоми). Однак, оскільки рецептор і ліганд звичайно експресуються різними типами клітин, сигнальний шлях c-Met звичайно регулюється взаємодіями строма-пухлина (пухлина-хазяїн). Крім того, ампліфікація гена c-Met, мутація і перебудова спостерігалась в підкласі ракових пухлин людини. У сімействах з мутаціями зародкових ліній клітин, які активують кіназу c-Met, є схильність до множинних пухлин нирок, а також до пухлин в інших тканинах. Численні дослідження встановлювали зв'язок між експресією c-Met і/або HGF/SF і станом прогресії захворювання різних типів ракових пухлин (включаючи ракові пухлини легені, товстої кишки, молочної залози, простати, печінки, підшлункової залози, мозку, нирок, яєчників, шлунку, шкіри і кісток). Крім того, було показано, що понадекспресія c-Met або HGF пов'язана з несприятливим прогнозом і результатом захворювань у ряді основних ракових пухлин людини, включаючи рак легені, печінки, шлунку і грудей. Також c-Met безпосередньо пов'язаний з раковими пухлинами, що не піддаються лікуванню, наприклад, рак підшлункової залози, гліома і гепатоцелюлярна карцинома.

Приклади інгібіторів c-Met (HGFR), їх синтез і застосування, можна знайти в [патентній заявці США №10/786610, під назвою "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", поданий 26 лютого 2004], і відповідній [міжнародній заявці PCT/US2004/005495 з тією же назвою, поданий 26 лютого 2004], описи яких наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Було б бажано мати нові інгібітори c-MET (HGFR) і способи застосування таких інгібіторів для лікування патологічного клітинного зростання, такого як рак.

В одному з варіантів здійснення винахід стосується сполуки формули 1

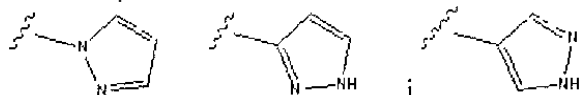


де:

Y являє собою N або CR¹²;

A являє собою C₆₋₁₂арил, 5-12-членний гетероарил, C₃₋₁₂циклоалкіл або 3-12 членну гетероаліциклічну групу, і A необов'язково заміщений однією або декількома R³ групами;

R¹ вибраний з



необов'язково заміщених однією, двома або трьома R¹³ групами;

R² являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R² необов'язково заміщений R⁸;

кожний R³ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, (CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C₆₋₁₂арили, 5-12 членного гетероарили, C₃₋₁₂циклоалкіли або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C₃₋₁₂циклоалкіли, C₆₋₁₂арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸, або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R⁸ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12 членну гетероаліциклічну групу) або -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил); і кожний атом водню в R⁸ необов'язково заміщений R¹¹,

кожний R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₃₋₁₂циклоалкіл, 6-12арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵; R⁹ або R¹⁰ можуть бути об'єднані з атомом кільця A або замісником A з утворенням C₃₋₁₂циклоалкіли. 3-12 членної гетероаліциклічної групи, C₆₋₁₂арили або 5-12 членного гетероарильного кільця, конденсованого з A; і кожний атом водню в R⁹ і R¹⁰ необов'язково заміщений R³;

кожний R¹¹ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₁₋₁₂алкокси, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12 членну гетероаліциклічну групу), -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил) або -CN, і кожний атом водню в R¹¹ необов'язково заміщений галогеном, -OH, -CN, -C₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -O-C₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -CO, -SO або -SO₂;

R¹² являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, (CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R¹² необов'язково заміщений R³;

кожний R¹³ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, 3-12циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, (CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_n(3-12 членну гетероаліциклічну групу), -(CR⁶R⁷)_n(C₃₋₁₂циклоалкіл), -(CR⁶R⁷)_n(C₆₋₁₂арил), -(CR⁶R⁷)_n(5-12-членний гетероарил), -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵ або -(CR⁶R⁷)_nC(O)R⁴, групи R¹³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C₆₋₁₂арили, 5-12 членного гетероарили, C₃₋₁₂циклоалкіли або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R¹³ необов'язково заміщений R³;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

t дорівнює 1, 2, 3 або 4, і

кожне pH незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату,

за умови, що сполука не являє собою 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-діізопропіламіноетил)-

1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін або 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін.

У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12 членної гетероалі-

циклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу, А являє собою C_{6-12} арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або декількома групами R^3 .

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, А являє собою феніл, заміщений однією, двома або трьома групами R^3 , переважно, одним, двома або трьома галогенами.

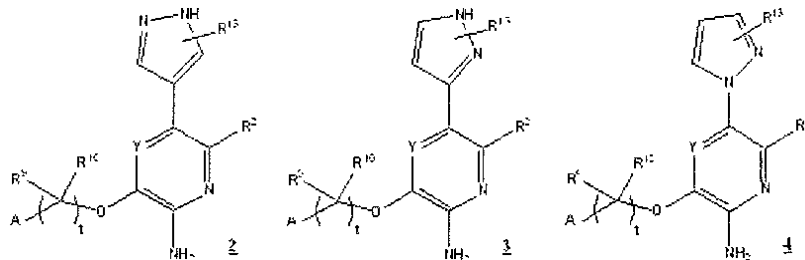
В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, t дорівнює 1, R^9 являє собою метил, і R^{10} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, Y являє собою N, і R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, Y являє собою CR^{12} , R^2 являє собою водень, і R^{12} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, t дорівнює 1, R^{10} являє собою водень, і R^9 об'єднаний з атомом кільця А з утворенням C_{3-12} циклоалкільного кільця, конденсованого з А.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки формули 2, 3 або 4



де:

Y являє собою N або CR^{12} .

А являє собою C_{6-12} арил, 5-12-членний гетероарил, C_{3-12} циклоалкіл або 3-12 членну гетероаліциклічну групу, і А необов'язково заміщений однією або декількома R^3 групами;

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, -

$S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^8 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-

12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C₃₋₁₂ циклоалкілу, C₆₋₁₂арила, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸, або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R⁸ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12 членна гетероаліциклічна група) або -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил); і кожний атом водню в R⁸ необов'язково заміщений R¹¹;

кожний R⁹ і R¹⁰ незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵; R⁹ або R¹⁰ може бути об'єднаний з атомом кільця A або замісником A з утворенням C₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12 членної гетероаліциклічної групи, C₆₋₁₂арила або 5-12 членного гетероарильного кільця, конденсованого з A; і кожний атом водню в R⁹ і R¹⁰ необов'язково заміщений R³;

кожний R¹¹ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₁₋₁₂алкокси, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12 членна гетероаліциклічна група), -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил) або -CN, і кожний атом водню в R¹¹ необов'язково заміщений галогеном, -OH, -CN, -C₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -O-C₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -CO, -SO або -SO₂;

R¹² являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R¹² необов'язково заміщений R³;

кожний R¹³ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵, -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R¹³ необов'язково заміщений R³;

чна група), -(CR⁶R⁷)_n(C₃₋₁₂циклоалкіл), -(CR⁶R⁷)_n(C₆₋₁₂арил), -(CR⁶R⁷)_n(5-12-членний гетероарил), -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵ або -(CR⁶R⁷)_nC(O)R⁴, групи R¹³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C₆₋₁₂арила, 5-12 членного гетероарила, C₃₋₁₂циклоалкілу або 3-12 членної гетероциклічної групи, і кожний атом водню в R¹³ необов'язково заміщений R³;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

t дорівнює 1, 2, 3 або 4, і

кожне pH незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату,

за умови, що сполука не являє собою 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-діізопропіламіноетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін або 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін.

У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R³ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C₆₋₁₂арила, 5-12 членного гетероарила, C₃₋₁₂циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C₃₋₁₂циклоалкілу, C₆₋₁₂арила, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸.

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу, A являє собою C₆₋₁₂арил або 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або декількома R³ групами.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не супе-

речить, А являє собою феніл, заміщений однією, двома або трьома R^J групами, переважно, одним, двома або трьома галогенами.

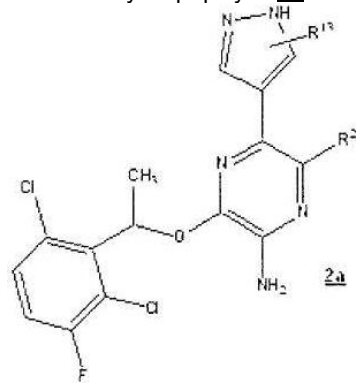
В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, t дорівнює 1, R^9 являє собою метил, і R^{10} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, Y являє собою N, і R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, Y являє собою CR^{12} , R^2 являє собою водень, і R^{12} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу і у поєднанні з будь-яким іншим конкретним аспектом винаходу, який не суперечить, t дорівнює 1, R^{10} являє собою водень, і R^9 об'єднаний з атомом кільця А з утворенням C_{3-12} циклоалкільного кільця, конденсованого з А.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули 2a



де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R не обов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 не обов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 , і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-O-(CH_2)_n(5-12$ -членний гетероарил); і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-O-(CH_2)_n(5-12$ -членний гетероарил) або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ циклоалкіл), $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ арил), $-(CR^6R^7)_n(5-12$ -членний гетероарил), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову.

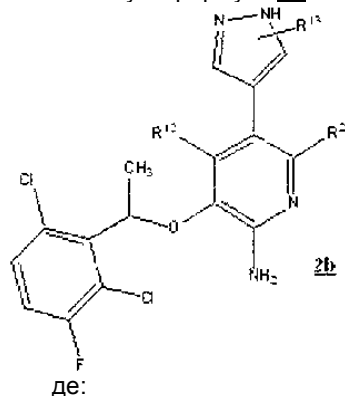
У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою

галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням С₆₋₁₂арили, 5-12 членного гетероарили, С₃₋₁₂циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням С₃₋₁₂циклоалкілу, С₆₋₁₂арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸,

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R² являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули 2b



де:

R² являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R² необов'язково заміщений R⁸;

кожний R³ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R² необов'язково заміщений R⁸;

NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний атом водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням С₆₋₁₂арили, 5-12 членного гетероарили, С₃₋₁₂циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням С₃₋₁₂циклоалкілу, С₆₋₁₂арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸, або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R⁸ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nС₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nС₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12 членна гетероаліциклічна група) або -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил); і кожний атом водню в R⁸ необов'язково заміщений R¹¹;

кожний R¹¹ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₁₋₁₂алкокси, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nС₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nС₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12 членна гетероаліциклічна група), -O-(CH₂)_n(5-12-членний гетероарил) або -CN, і кожний атом водню в R¹¹ необов'язково заміщений галогеном, -OH, -CN, -С₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -O-C₁₋₁₂алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, -CO, -SO або -SO₂;

R¹² являє собою водень, галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R¹² необов'язково заміщений R³;

кожний R¹³ незалежно являє собою галоген, С₁₋₁₂алкіл, С₂₋₁₂алкеніл, С₂₋₁₂алкініл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₆₋₁₂арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, (CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний атом водню в R¹³ необов'язково заміщений R³;

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NR}^6\text{WR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(3\text{-}12\text{-членна гетероаліциклічна група})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5\text{-}12\text{-членний гетероарил})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ або $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{6\text{-}12}\text{ари́лу}$, $5\text{-}12\text{-членного гетероари́лу}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкі́лу}$ або $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної групи}$, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2,

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату,

за умови, що сполука не являє собою 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфені)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфені)етокси]-5-[1-(2-піролідин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфені)етокси]-5-[1-(2-діізопропіламіноетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфені)етокси]-5-[1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін або 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфені)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін.

У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою галоген, $\text{C}_{1\text{-}12}\text{алкіл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкініл}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил}$, $3\text{-}12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5\text{-}12\text{-членний гетероарил}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{=NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{6\text{-}12}\text{ари́лу}$, $5\text{-}12\text{-членного гетероари́лу}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкі́лу}$ або $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної групи}$;

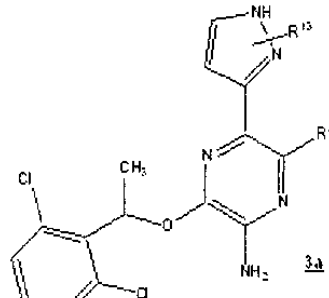
кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, $\text{C}_{1\text{-}12}\text{алкіл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкініл}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил}$, $3\text{-}12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5\text{-}12\text{-членний гетероарил}$; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної}$ або $5\text{-}12\text{-членної гетероари́льної групи}$, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкі́лу}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{ари́лу}$, $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної}$ або $5\text{-}12\text{-членної гетероари́льної групи}$; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^{12} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 і R^{12} являють собою водень.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули 3a



де:

R^2 являє собою водень, галоген, $\text{C}_{1\text{-}12}\text{алкіл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкініл}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил}$, $3\text{-}12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5\text{-}12\text{-членний гетероарил}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{=NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, і кожний атом водню в R необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, $\text{C}_{1\text{-}12}\text{алкіл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкініл}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил}$, $3\text{-}12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5\text{-}12\text{-членний гетероарил}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{=NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{6\text{-}12}\text{ари́лу}$, $5\text{-}12\text{-членного гетероари́лу}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкі́лу}$ або $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної групи}$;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, $\text{C}_{1\text{-}12}\text{алкіл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкініл}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил}$, $3\text{-}12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5\text{-}12\text{-членний гетероарил}$; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної}$ або $5\text{-}12\text{-членної гетероари́льної групи}$, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкі́лу}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{ари́лу}$, $3\text{-}12\text{-членної гетероаліциклічної}$ або $5\text{-}12\text{-членної гетероари́льної групи}$; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, $\text{C}_{1\text{-}12}\text{алкіл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкеніл}$, $\text{C}_{2\text{-}12}\text{алкініл}$, $\text{C}_{3\text{-}12}\text{циклоалкіл}$, $\text{C}_{6\text{-}12}\text{арил}$, $3\text{-}12\text{-членну гетероаліциклічну групу}$, $5\text{-}12\text{-членний гетероарил}$;

12-членний гетероарил, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_6$ -12 арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12$ -членний гетероарил); і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу. 5-12-членний гетероарил, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_6$ -12 арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12$ -членний гетероарил) або $-\text{CN}$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-\text{CO}$, $-\text{SO}$ або $-\text{SO}_2$;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_6$ -12 арил), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5-12$ -членний гетероарил), $(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ або $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{R}^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_6 -12 арилу, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

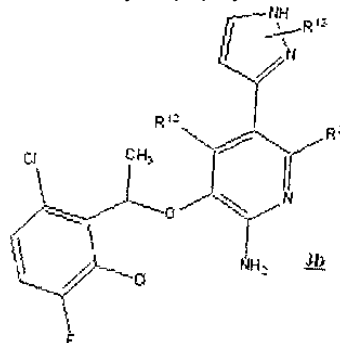
У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_6 -12 арилу, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-

12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_6 -12 арилу, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули 3b



де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^6)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_6 -12 арилу, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_6 -12 арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу. 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_6 -12 арилу, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і

кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n (3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-O-(CH_2)_n (5-12$ членний гетероарил); і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} .

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n (3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-O-(CH_2)_n (5-12$ членний гетероарил) або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ або $-C(O)NR^4 R^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O)NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n (3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(CR^6 R^7)_n (C_{3-12}$ циклоалкіл), $-(CR^6 R^7)_n (C_{6-12}$ арил), $-(CR^6 R^7)_n (5-12$ членний гетероарил), $-(CR^6 R^7)_n C(O)NR^4 R^5$ або $-(CR^6 R^7)_n C(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ або $-C(O)NR^4 R^5$, і кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 .

$O(CR^6 R^7)(CR^6 R^7)_n NR^4 R^5$, $-O(CR^6 R^7)(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ або $-C(O)NR^4 R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

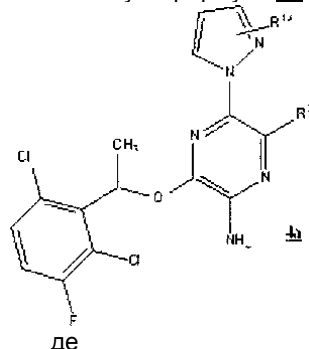
кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^{12} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 і R^{12} являють собою водень.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули 4a



де

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ або $-C(O)NR^4 R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ або $-C(O)NR^4 R^5$, і кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 .

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12$ членний гетероарил); і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12$ членний гетероарил) або $-\text{CN}$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-\text{CO}$, $-\text{SO}$ або $-\text{SO}_2$;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{3-12}$ циклоалкіл), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{6-12}$ арил), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5-12$ членний гетероарил), $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ або $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
кожне p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
кожне n незалежно дорівнює 1 або 2;

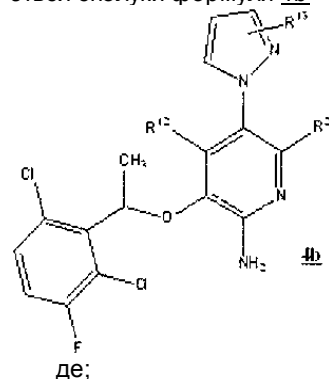
або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу, R^2 являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки формули 4b



де;

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, і кожний атом водню в R необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-O-(CH_2)_n(5-12$ членний гетероарил); і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-O-(CH_2)_n(5-12$ членний гетероарил) або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$.

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ циклоалкіл), $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ арил), $-(CR^6R^7)_n(5-12$ членний гетероарил), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили. C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату.

У конкретному аспекті даних варіантів здійснення винаходу, кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арили, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи; і

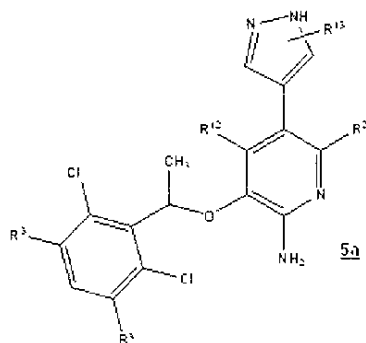
кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арили, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 .

В конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^{12} являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті даного варіанту здійснення винаходу R^2 і R^{12} являють собою водень.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули 5a



де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-O-(CH_2)_n(5-12$ членний гетероарил); і

кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{3-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-O-(CH_2)_n(5-12$ членний гетероарил) або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ циклоалкіл), $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ арил), $-(CR^6R^7)_n(5-12$ членний гетероарил), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарили, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

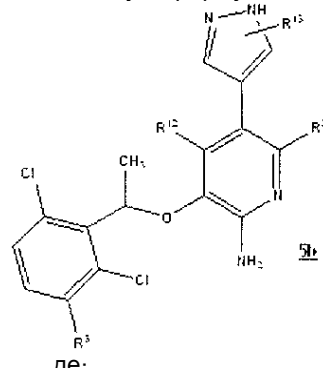
кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне p незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки формули 5b



де:

R^2 являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил,

3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

R^3 являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний атом водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи;

кожний R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома азоту, можуть бути об'єднані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи, що необов'язково містить від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть бути об'єднані з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12 членної гетероаліциклічної або 5-12 членної гетероарильної групи; і кожний атом водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , необов'язково заміщений R^8 , або два атоми водню на одному і тому ж атомі вуглецю в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , необов'язково являють собою оксо замісник;

кожний R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил. 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група) або $-O-(CH_2)_n(5-12$ -членний гетероарил); і кожний атом водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкокси, C_{2-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу. 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-O-(CH_2)_n(5-12$ -членний гетероарил) або $-CN$, і кожний атом водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний атом водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12 членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12$ членна гетероаліциклічна група), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ циклоалкіл), $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ арил), $-(CR^6R^7)_n(5-12$ -членний гетероарил), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть бути об'єднані з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12 членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12 членної гетероаліциклічної групи, і кожний атом водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

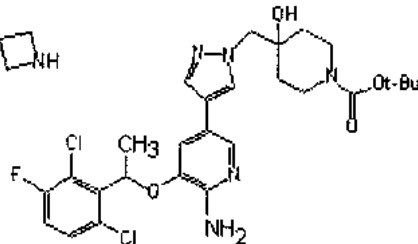
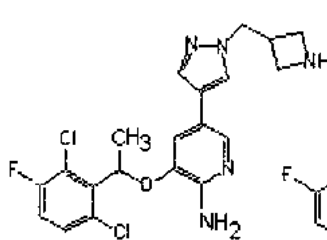
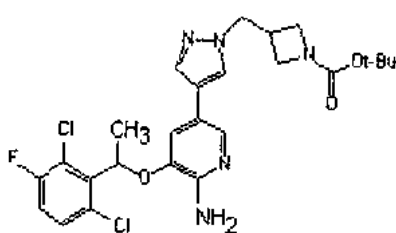
кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожне p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне n незалежно дорівнює 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову.

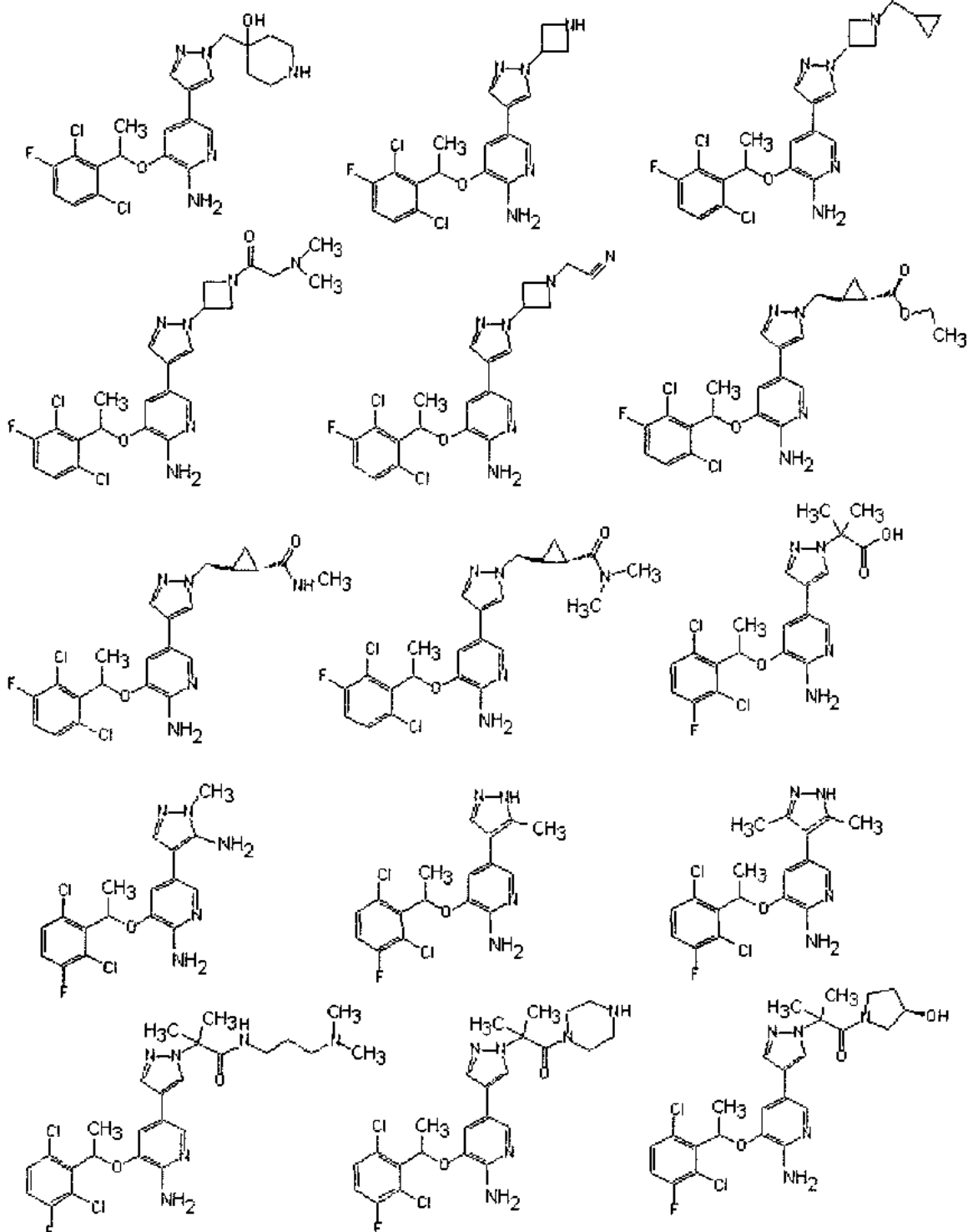
В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:



73

86083

74



з групи,

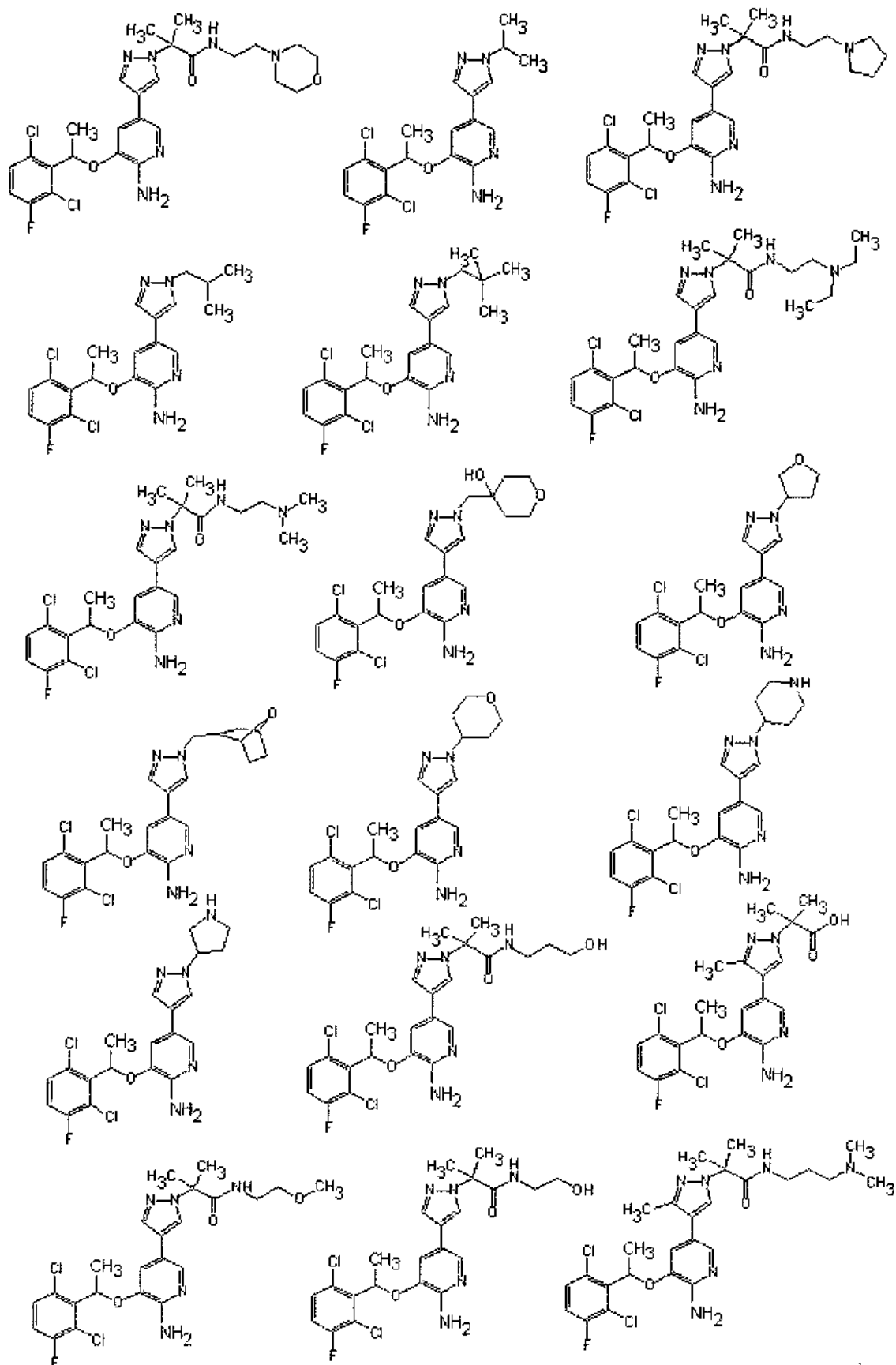
або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або гідрату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної що складається з:

75

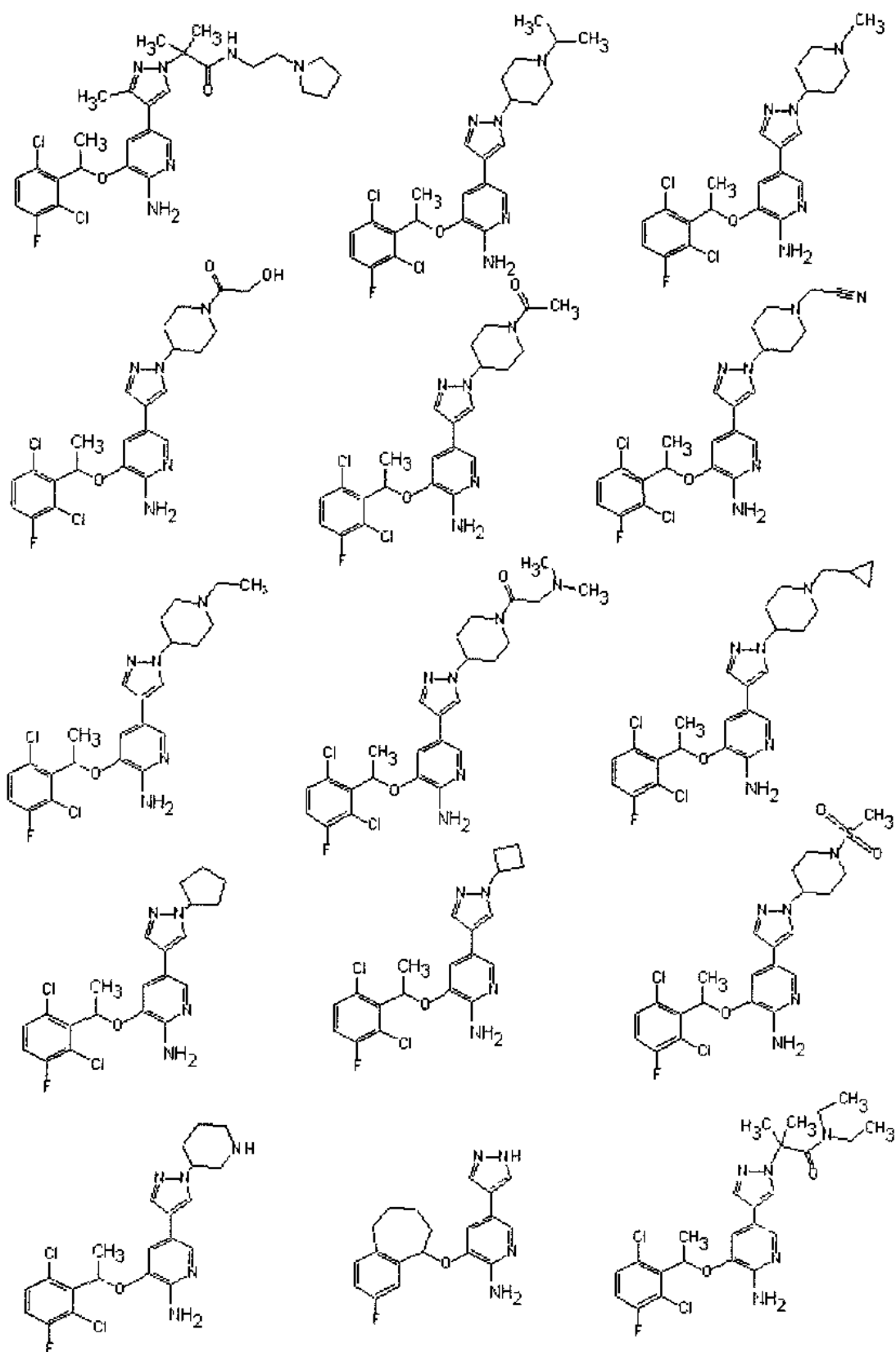
86083

76



або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату або гідрату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:



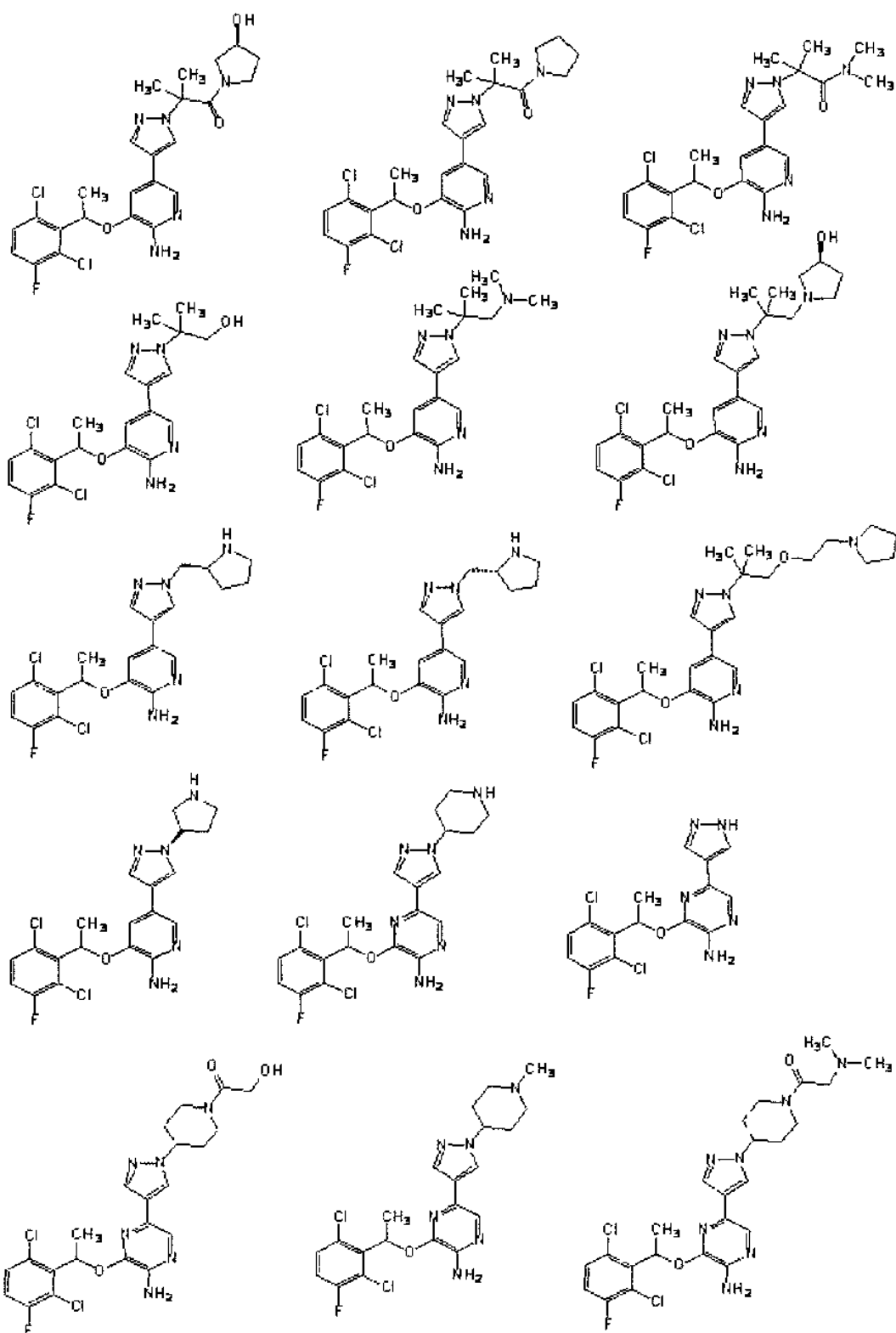
або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату або гідрату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:

79

86083

80



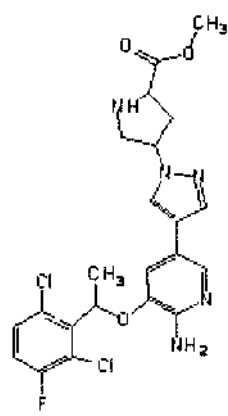
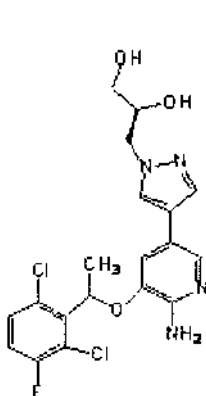
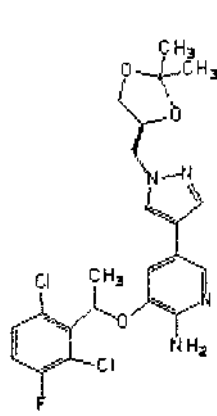
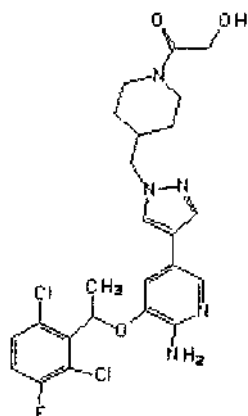
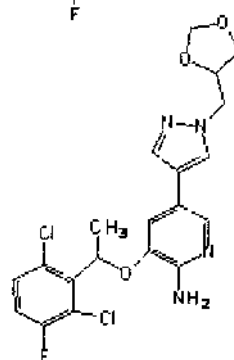
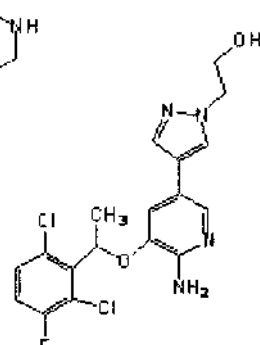
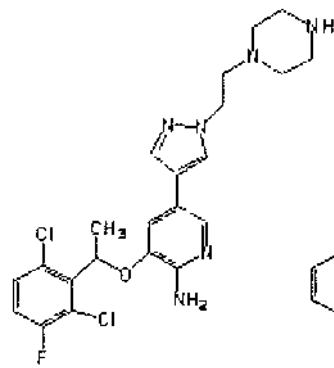
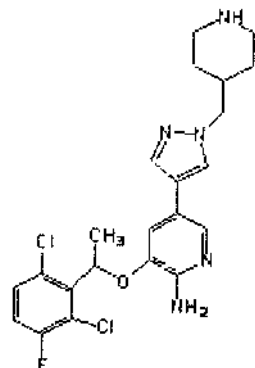
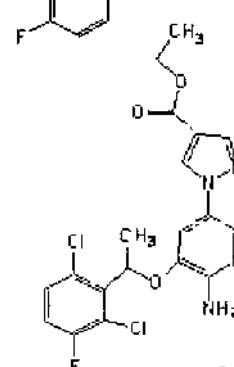
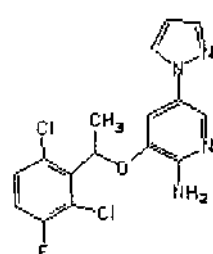
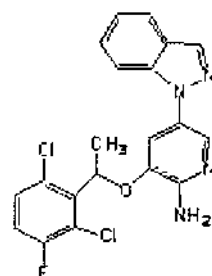
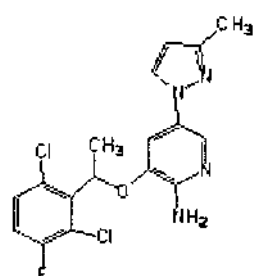
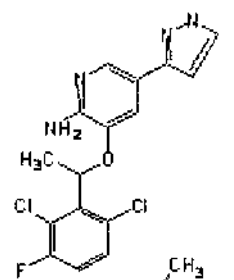
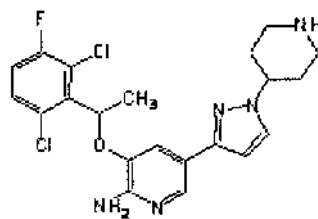
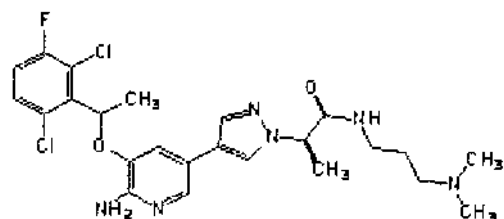
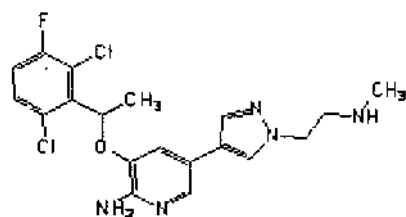
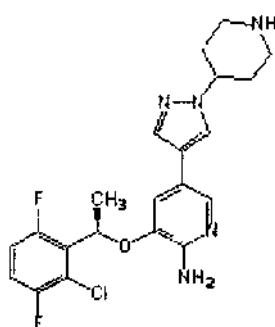
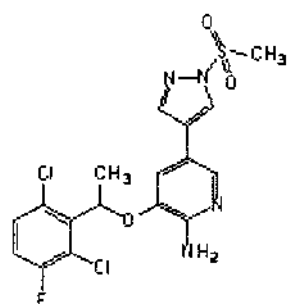
або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або гідрату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:

81

86083

82

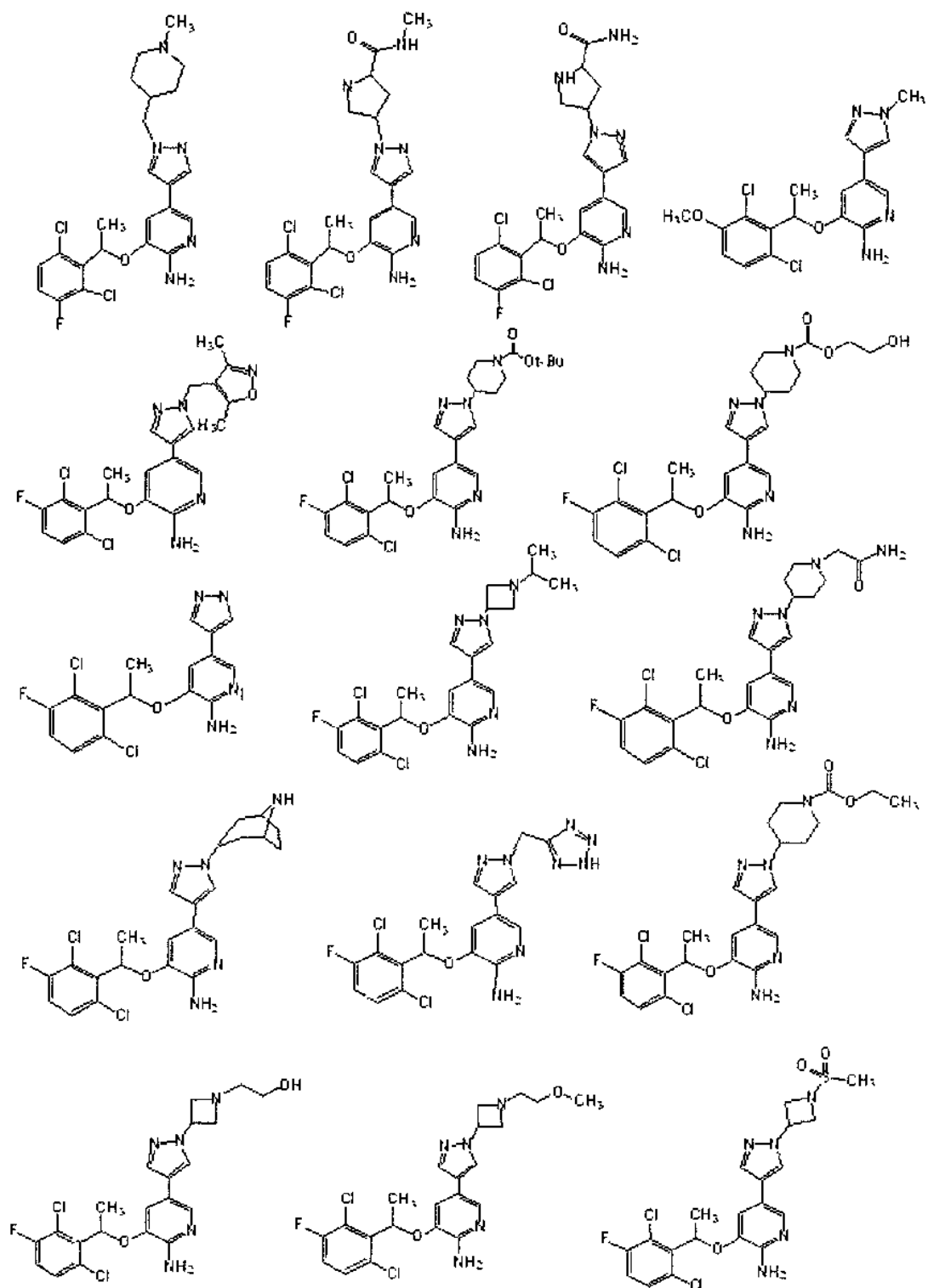


або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або гідрату. В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:

83

86083

84



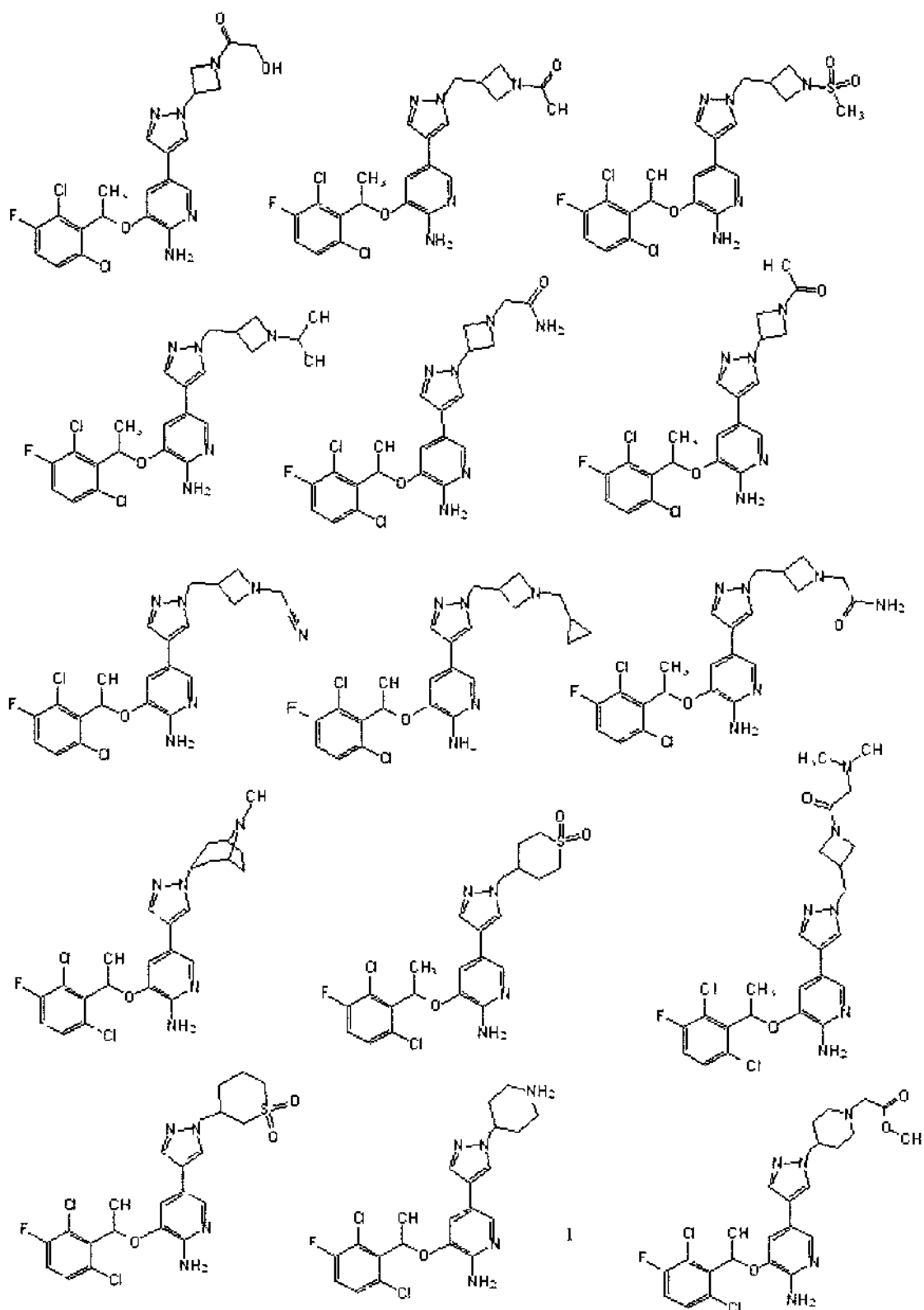
або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:

85

86083

86



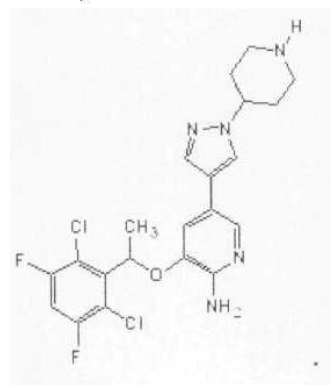
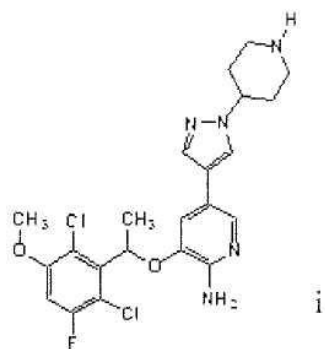
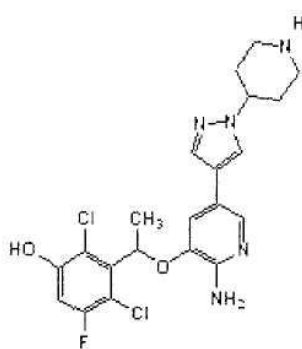
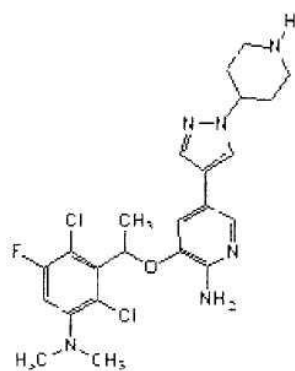
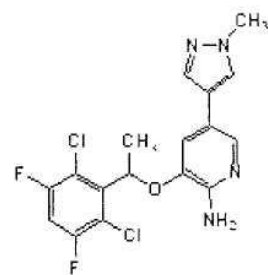
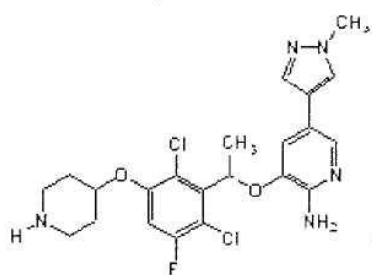
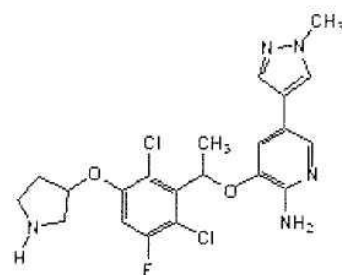
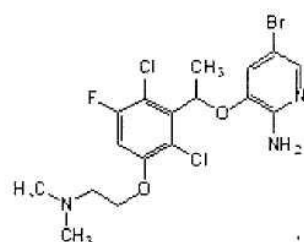
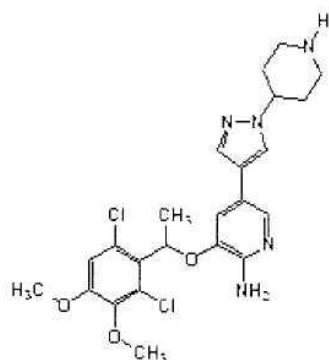
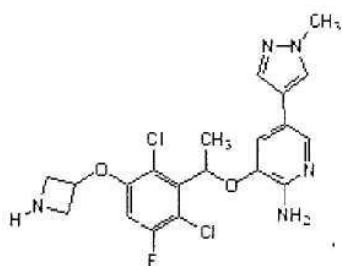
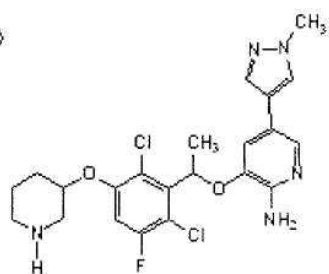
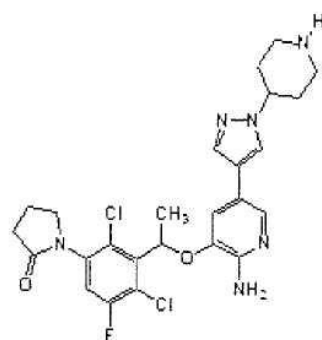
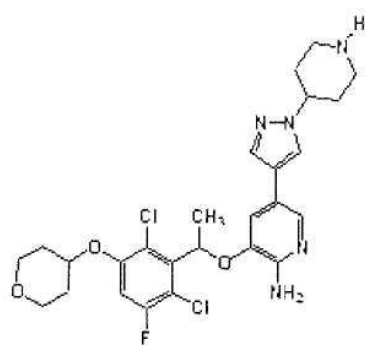
або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:

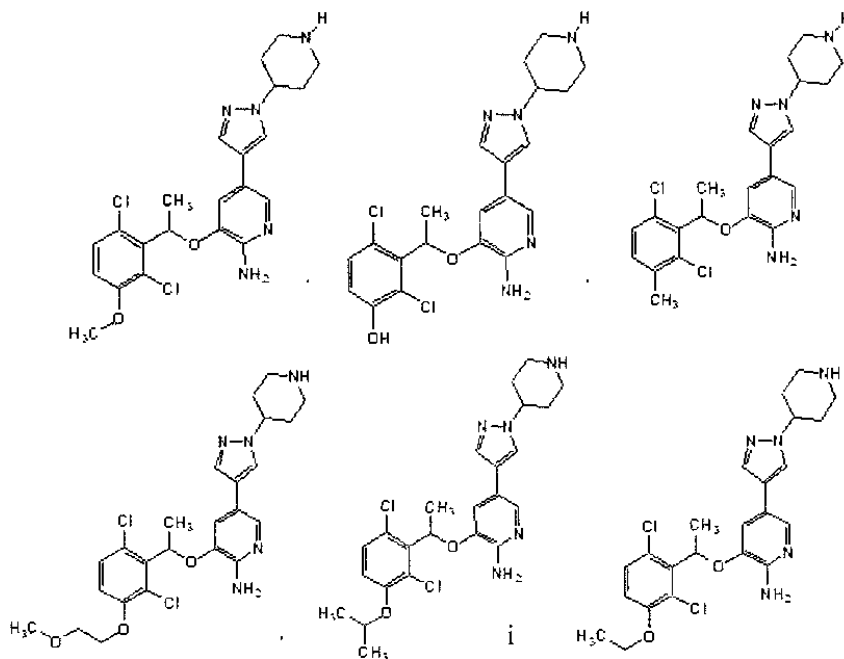
87

86083

88

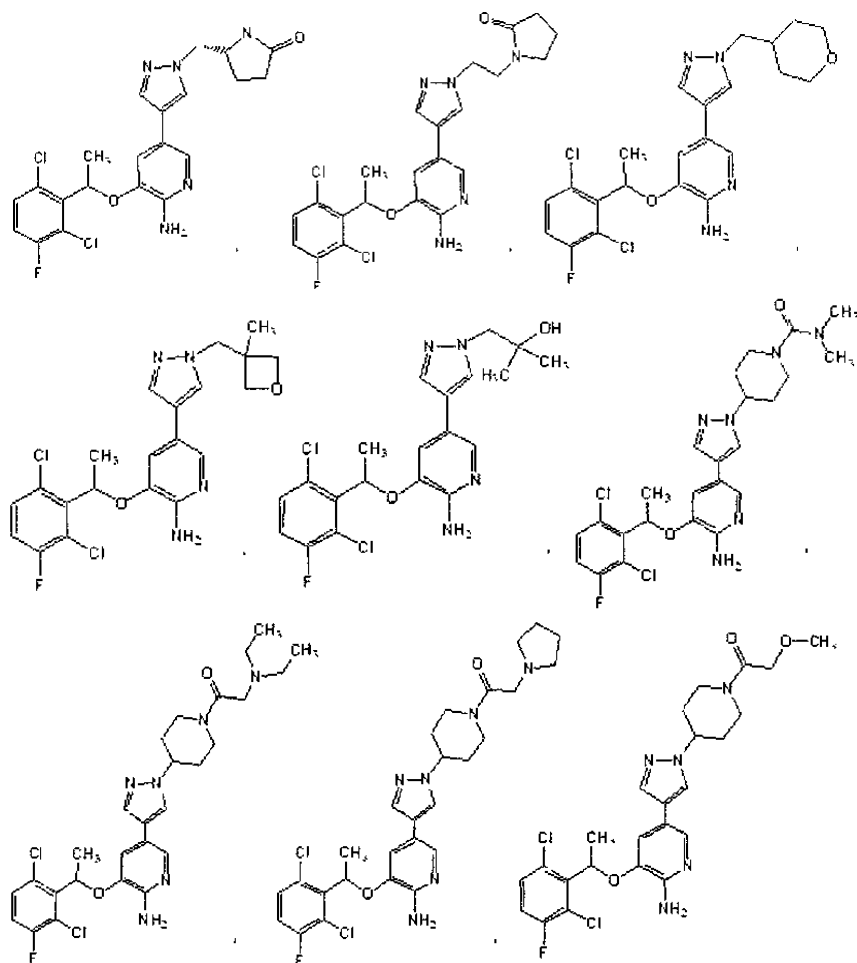


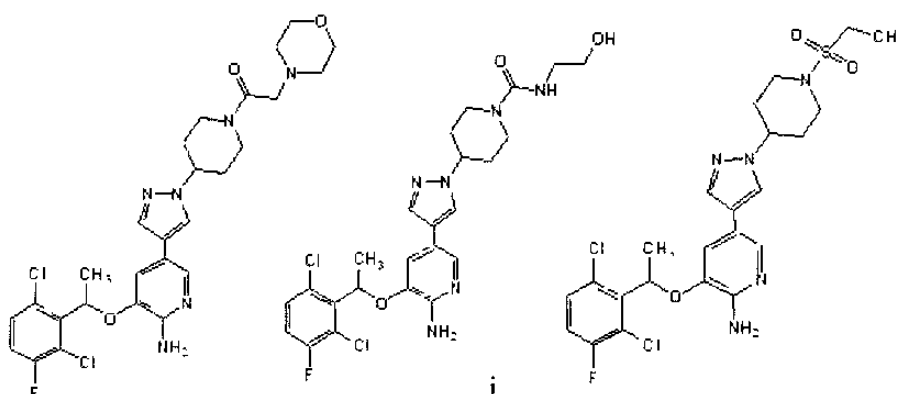
В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:



або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату.

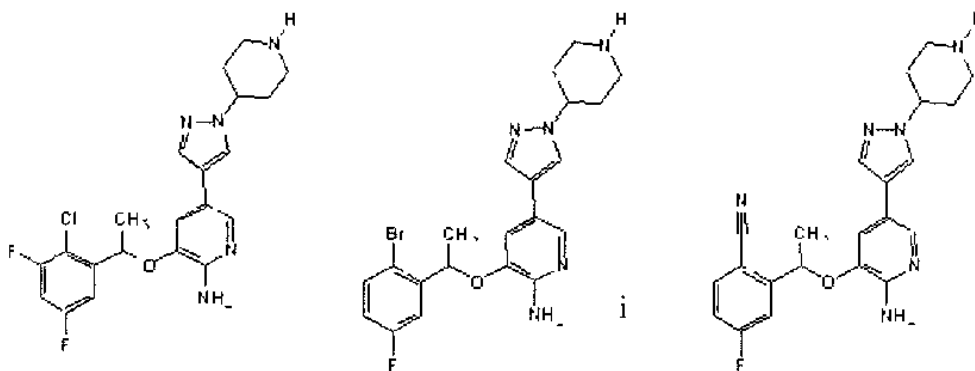
В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:





або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з:



або й фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить будь-яку сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний носій. Приклади таких композицій описані нижче.

Переважають сполуки за винаходом включають сполуки, що володіють інгібуючою активністю с-MET, як визначено будь-якою однією або декількома величинами, вибраними з IC_{50} , K_i або вираженими у відсотках інгібування (%I). Будь-який фахівець у даній галузі може легко визначити чи володіє сполука такою активністю, провівши відповідне дослідження, і описи таких досліджень показані в частині прикладів у розділі "Приклади". В одному з варіантів здійснення винаходу особливо переважні сполуки мають K_i с-MET, яке дорівнює менше 5 мкМ, або менше 2 мкМ, або менше 1 мкМ, або менше 500 нМ, або менше 200 нМ, або менше 100 нМ. В іншому варіанті здійснення особливо переважні сполуки мають значення інгібування с-MET при 1 мкМ, яке дорівнює принаймні 10%, принаймні 20%, принаймні 30%, принаймні 40%, принаймні 50%, принаймні 60%, принаймні 70%, принаймні 80% або принаймні 90%. Способи вимірювання активності с-MET/HGFR описані в розділі "Приклади" даного документу.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування патологічного клітинного зростання у ссавців, включаючи людину, де спосіб

включає введення ссавцеві будь-якої фармацевтичної композиції за винаходом.

У конкретному варіанті здійснення кожного з описаних у даному документі способів винаходу, патологічним клітинним зростанням є рак, включаючи, але ними не обмежуючись, рак легень, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної ділянки, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фалопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному зовнішніх статевих органів, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак статевих членів, рак передміхурової залози, хронічний або гострий лейкоз, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, рак нирок або сечоводу, карциному ниркових клітин, карциному ниркової балії, неоплазію центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спинного мозку, гліому стовбура мозку, аденому гіпофіза або поєднання одного або декількох вищевказаних типів раку. В іншому варіанті здійснення зазначеного способу, зазначеним патологічним клітинним зростанням є доброякісне проліферативне захворювання, що включає, але ними не обмежене, псоріаз, доброякісну гіпертрофію передміхурової залози або рес-тиноз.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування захворювання, опосередкованого HGFR, у ссавця, включаючи людину, де спосіб включає введення ссавцеві будь-якої фармацевтичної композиції за винаходом.

В інших конкретних варіантах здійснення будь-якого описаного в даному документі способу за винаходом, спосіб додатково включає введення ссавцеві деякої кількості однієї або декількох речовин, вибраних із протипухлинних засобів, засобів анти-ангіогенезу, інгібіторів сигнальної трансдукції і антипроліферативних засобів, кількості яких спільно можуть бути ефективні при лікуванні зазначеного патологічного клітинного зростання. Такі речовини включають речовини, описані в публікаціях [PCT №№WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 і WO 00/38786], описи яких наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Приклади протипухлинних засобів включають мітотичні інгібітори, наприклад, алкалоїдні похідні барвінку, такі як вінбластин, вінорелбін, віндесцин і вінкрістин; колхіні, алокохін, галіхондрин, N-бензоїлтриметилметиловий ефір колхіцинової кислоти, доластатин 10, майстанзин, ризоксин, таксани, такі як таксол (паклітаксел), доцетаксел (таксотер), 2'-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-глутарамат (таксол похідне), тіоколіцин, тритил цистеїн, теніпозид, метотрексат, азатіоприн, фторурицил, цитозин арабінозид, 2'2'-дифтордеоксицитидин (гемцитабін), адриаміцин і мітаміцин; алкілюючі засоби, наприклад, цис-платин, карбоплатин, оксиплатин, іпроплатин, складний етиловий ефір N-ацетил-DL-саркозил-L-лейцину (Asaley або Asalex), 1,4-циклогексадієн-1,4-дикарбаїнова кислота, 2,5-біс(1-азирдиніл)-3,6-діоксо-, діетиловий ефір (diaziquone), 1,4-біс(метансульфонілокси)бутан (бісульфан або лейкосульфан), хлорзотонин, кломезон, ціаноморфолінодоксорубіцин, циклодизон, діангідроглактитол, фтордопан, гепсульфам, мітоміцин C, хіцантеонмітоміцин C, мітозоламід, 1-(2-хлоретил)-4-(3-хлорпропіл)піперазин дигідрохлорид, піперазидіон, піпоброман, порфіроміцин, спірогідантоїн іприт, тероксирон, тетраплатин, тіотепа, триетилмеламін, урацил нітроіприт, біс(3-мезилоксипропіл)амін гідрохлорид, мітоміцин, нітрозосечовини агенти, такі як циклогексилхлоретилнітрозосечовина, метилциклогексилхлоретилнітрозосечовина, 1-(2-хлоретил)-3-(2,6-діоксо-3-піперидил)-1-нітрозосечовина, біс(2-хлоретил)нітрозосечовина, прокарбазин, дакарбазин, нітроіприт-пов'язані сполуки, такі як мехлоретамін, циклофосфамід, іфосамід, мелфалан, хлорамбуцил, естрамустин фосфат натрію, стрептозоїн і темозоламід; ДНК анти-метаболіти, наприклад 5-фторурацил, цитозин арабінозид, гідроксисечовина, 2-[(3-гідрокси-2-піринодиніл)метилєн]гідразинкарботіоамід, деоксифторуридин, 5-гідрокси-2-формілпіридин тіосемікарбазон, альфа-2'-деокси-6-тіогуанозин, афідиколін гліцинат, 5-азадеоксицитидин, бета-тіогуанін деоксирибозид, циклоцитидин, гуаназол, інозин глікодеальдегід, макбецин II, піразолімідазол, кладрибін, пентостатин, тіогуанін, меркапто-

пурин, блеоміцин, 2-хлордеоксиденозин, інгібітори тимідилат синтази, такі як ралтитрексед і пеметрексед динатрію, клофарабін, флоксурин і флударабін; ДНК/РНК антиметаболіти, наприклад, L-аланозин, 5-азацитидин, ацивіцин, аміноптерин і його похідні, такі як N-[2-хлор-5-[(2,4-діаміно-5-метил-6-хіназолініл)метил]-аміно]-бензоїл]-L-аспарагінова кислота, N-[4-[(2,4-діаміно-5-етил-6-хіназолініл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, N-[2-хлор-4-[(2,4-діаміноптеридишл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, розчинний антифол Бейкера, дихлораліл лавсона, бреквінар, фтораф, дигідро-5-азацитидин, метотрексат, тетранатрієва сіль N-(фосфонацетил)-L-аспарагінової кислоти, піразофуран, триметрексед, плікаміцин, актиноміцин D, криптофіцин і аналоги, такі як криптофіцин-52 або, наприклад, один з переважних анти-метаболітів, описаних у [європейській патентній заявці №239362] такі як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теніл)-L-глутамінова кислота: інгібітори фактора росту; інгібітори клітинного циклу; інтеркалюючі антибіотики, наприклад, адриаміцин і блеоміцин; білки, наприклад, інтерферон; і антигормони, наприклад антиестрогени, такі як Nolvadex™ (тамоксифен) або, наприклад антиандрогени, такі як Casodex™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(триформетил)пропіонанлід). Таке спільне лікування може здійснюватись шляхом одночасного, послідовного або роздільного прийому доз окремих компонентів лікування.

Засоби антиангіогенезу включають інгібітори MMP-2 (матрична металопротеїназа 2), інгібітори MMP-9 (матрична металопротеїназа 9) та інгібітори COX-II (циклооксигеназа II). Приклади використовуваних інгібіторів COX-II включають CELEBREX™ (алекоксиб) валдекосиб і рофекоксиб. Приклади використовуваних інгібіторів матричної металопротеїнази описані в [WO 96/33172 (опублікована 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опублікована 7 березня 1996), європейській патентній заявці №97304971,1 (зарєєстрована 8 липня 1997), європейській патентній заявці №99308617,2 (подана 29 жовтня 1999), WO 98/07697 (опублікована 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опублікована 29 січня 1998), WO 98/34918 (опублікована 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опублікована 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опублікована 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опублікована 16 липня 1998), публікації європейського патенту 606,046 (опублікована 13 липня 1994), публікації європейського патенту 931,788 (опублікована 28 липня 1999), WO 90/05719 (опублікована 31 травня 1990), WO 99/52910 (опублікована 21 жовтня 1999), WO 99/52889 (опублікована 21 жовтня 1999), WO 99/29667 (опублікована 17 червня 1999), міжнародній заявці PCT №PCT/IB98/01113 (подана 21 липня 1998), європейській патентній заявці №99302232,1 (подана 25 березня 1999), патентній заявці Великобританії номер 9912961,1 (поданий 3 червня 1999), попередній патентній заявці США №60/148464 (подана 12 серпня 1999), патенті США 5863949 (виданий 26 січня 1999), патенті США 5861510 (виданий 19 січня 1999) і в публікації

європейського патенту 780,386 (опублікований 25 червня 1997)], опис яких наведено в даному документі як посилення в повному обсязі. Переважними інгібіторами MMP-2 і MMP-9 є інгібітори, які не володіють або володіють невеликою інгібуючою активністю у відношенні MMP-1. Більш переважними інгібіторами є інгібітори, які селективно інгібують MMP-2 і/або MMP-9 щодо інших матричних металопротеїназ (тобто, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13).

Приклади інгібіторів MMP включають AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і наступні сполуки: 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклопентил)аміно]пропіонова кислота; гідроксамід 3-екзо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксамід (2R,3R) 1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти; гідроксамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти; 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)аміно]-пропіонова кислота; гідроксамід 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти; гідроксамід 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти; гідроксамід (2R,3R) 1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти; 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]-пропіонова кислота; 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїл-тетрагідропіран-4-іл)аміно]пропіонова кислота; гідроксамід 3-екзо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксамід 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти; і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати.

Приклади інгібіторів сигнальної трансдукції включають засоби, які можуть інгібувати відповіді EGFR (рецептор епідермального фактора росту), такі як EGFR-антитіла, EGF-антитіла і молекули, які є інгібіторами EGFR; інгібітори VEGF (ендотеліальний фактор росту судин); та інгібітори рецептора erb2, такі як органічні молекули або антитіла, які зв'язуються з рецептором erb2, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, Каліфорнія, США).

Інгібітори EGFR описані, наприклад, в [WO 95/19970 (опублікована 27 липня 1995), WO 98/14451 (опублікована 9 квітня 1998), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998) і патенті США 5747498 (виданий 5 травня 1998)]. EGFR-

інгібуючі засоби включають, але ними не обмежуються, моноклональні антитіла C225 і анти-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, Нью-Йорк, США), сполуки ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, Нью-Джерсі, США) і OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, Нью-Джерсі, США), VRCTC-310 (Ventech Research) і злитий токсин EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Массачусетс).

Інгібітори VEGF, наприклад, SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, Каліфорнія, США), також можуть бути об'єднані або введені разом з композицією. Інгібітори VEGF описані, наприклад, в [WO 99/24440 (опублікована 20 травня 1999), у міжнародній заявці РСТ РСТ/IB99/00797 (подана 3 травня 1999), в WO 95/21613 (опублікована 17 серпня 1995), WO 99/61422 (опублікована 2 грудня 1999), у патенті США 5834504 (виданий 10 листопада 1998), WO 98/50356 (опублікована 12 листопада 1998), у патенті США 5883113 (виданий 16 березня 1999), у патенті США 5886020 (виданий 23 березня 1999), у патенті США 5792783 (виданий 11 серпня 1998), WO 99/10349 (опублікована 4 березня 1999), WO 97/32856 (опублікована 12 вересня 1997), WO 97/22596 (опублікована 26 червня 1997), WO 98/54093 (опублікована 3 грудня 1998), WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998), WO 99/16755 (опублікована 8 квітня 1999) і WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998)], які наведені в даному документі як посилення в повному обсязі. Іншими прикладами деяких конкретних інгібіторів VEGF є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Вашингтон, США); анти-VEGF моноклональне антитіло бевацизумаб (Genentech, Inc. of South San Francisco, Каліфорнія); і ангіозим, синтетичний рибозим Ribozyne (Boulder, Колорадо) і Chiron (Emeryville, Каліфорнія).

Інгібітори рецепторів Erb2, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome pic) і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Техас, США) і 2B-1 (Chiron) можуть вводиться в поєднанні з композицією. Такі інгібітори erb2 включають інгібітори, описані у [WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 99/35146 (опублікована 15 липня 1999), WO 99/35132 (опублікована 15 липня 1999), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998), WO 97/13760 (опублікована 17 квітня 1997), WO 95/19970 (опублікована 27 липня 1995), патенті США 5587458 (виданий 24 грудня 1996) і в патенті США 5877305 (виданий 2 березня 1999)], кожний з яких наведений у даному документі як посилення в повному обсязі. Інгібітори рецептора Erb2, використовувані в дійсному винаході, також описані в попередній [патентній заявці США №60/117,341, поданій 27 січня 1999, і в попередній патентній заявці США №60/117346, поданій 27 січня 1999], кожна з яких наведена в даному документі як посилення в повному обсязі.

Інші антипроліферативні засоби, які можуть бути використані, включають інгібітори ферменту фарнезилпротеїнтрансфери та інгібітори рецепторної тирозинкінази PDGFr, включаючи сполуки, описані і заявлені в наступних [патентних заявках

США: 09/221946 (подана 28 грудня 1998); 09/454058 (подана 2 грудня 1999); 09/501163 (подана 9 лютого 2000); 09/539930 (подана 31 березня 2000); 09/202796 (подана 22 травня 1997); 09/384339 (подана 26 серпня 1999); і 09/383755 (подана 26 серпня 1999)]; і сполуки, описані і заявлені в наступних попередніх [патентних заявках США: 60/168207 (подана 30 листопада 1999); 60/170119 (подана 10 грудня 1999); 60/177718 (подана 21 січня 2000); 60/168217 (подана 30 листопада 1999) і 60/200834 (подана 1 травня 2000)]. Кожна з вищевказаних патентних заявок і попередніх патентних заявок наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Композиції за винаходом також можуть бути використані з іншими засобами, ефективними для лікування патологічного клітинного зростання або раку, включаючи, але ними не обмежуючись, засоби, здатні підсилювати протипухлинні імунні відповіді, такі як антитіла проти CTLA4 (цитотоксичний лімфоїдний антиген 4), та інші засоби, здатні блокувати CTLA4; і анти-проліферативні агенти, такі як інші інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази. Конкретні CTLA4-антитіла, які можуть бути використані в даному винаході, включають антитіла, описані в попередній [патентній заявці США 60/113647 (подана 23 грудня 1998)], що наведена в даному документі як посилання в повному обсязі.

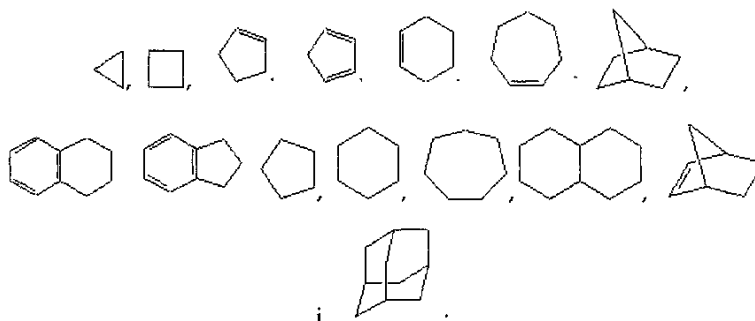
Визначення

Якщо не зазначено іншого, наступні використовувані в описі і формулі винаходу терміни мають зазначені нижче значення. Змінні, визначені в даній частині документа, такі як R, X, n тощо, використовуються як посилання тільки в межах даної частини, і не зберігають свої значення за рамками даної частини визначень. Крім того, більша частина груп, визначених у даному документі, може бути необов'язково заміщеною. Перелік типових замісників, у даній частині визначень, є ілюстративним і не обмежує замісників, визначених де-небудь ще, у межах даного опису і формули винаходу.

Термін "алкіл" означає насичений аліфатичний вуглеводневий радикал, що включає групи з прямим і розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до

20 атомів вуглецю, переважно від 1 до 12 атомів вуглецю, більш переважно від 1 до 8 атомів вуглецю або від 1 до 6 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю. Термін "нижчий алкіл" означає конкретно алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають: метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил тощо. Алкіл може бути заміщеним або незаміщеним. Характерні групи замісників включають циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероаліциклічну групу, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, С-карбокси, О-карбокси, нітро, силіл, аміно і $-NR^X R^Y$, де R^X і R^Y незалежно вибрані із групи, що складається з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, карбонілу, ацетилу, сульфонілу, трифторметансульфонілу і, при об'єднанні, п'яти- або шестичленне гетероаліциклічне кільце.

Термін "циклоалкіл" означає 3-8-членне повністю складається з атомів вуглецю моноциклічне кільце, що повністю складається з атомів вуглецю 5-членне/6-членне або 6-членне/6-членне конденсоване біциклічне кільце або поліциклічну конденсовану кільцеву групу ("конденсована" кільцева система означає, що кожне кільце в системі має спільну пару атомів вуглецю із сусіднім кільцем у системі) групу, де одне або декілька кілець можуть містити один або декілька подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'юговану піелектронну систему. Необмежувальними прикладами циклоалкільних груп є циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексатієн, адамантан, циклогептан, циклогептатрієн тощо. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Характерні групи замісників включають алкіл, арил, гетероарил, гетероаліциклічну групу, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, С-карбокси, О-карбокси, О-карбаміл, N-карбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, аміно і $-NR^X R^Y$, де R^X і R^Y визначені вище. Необмежувальні ілюстративні приклади циклоалкілу одержані з наступного:



Термін "алкеніл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, що складається з принаймні двох атомів вуглецю і принаймні одного вуглець-вуглець подвійного зв'язку. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються,

етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-, 2- або 3-бутеніл тощо.

"Алкініл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, що складається із принаймні двох атомів вуглецю і принаймні одного

вуглець-вуглець потрійного зв'язку. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-, 2- або 3-бутиніл тощо.

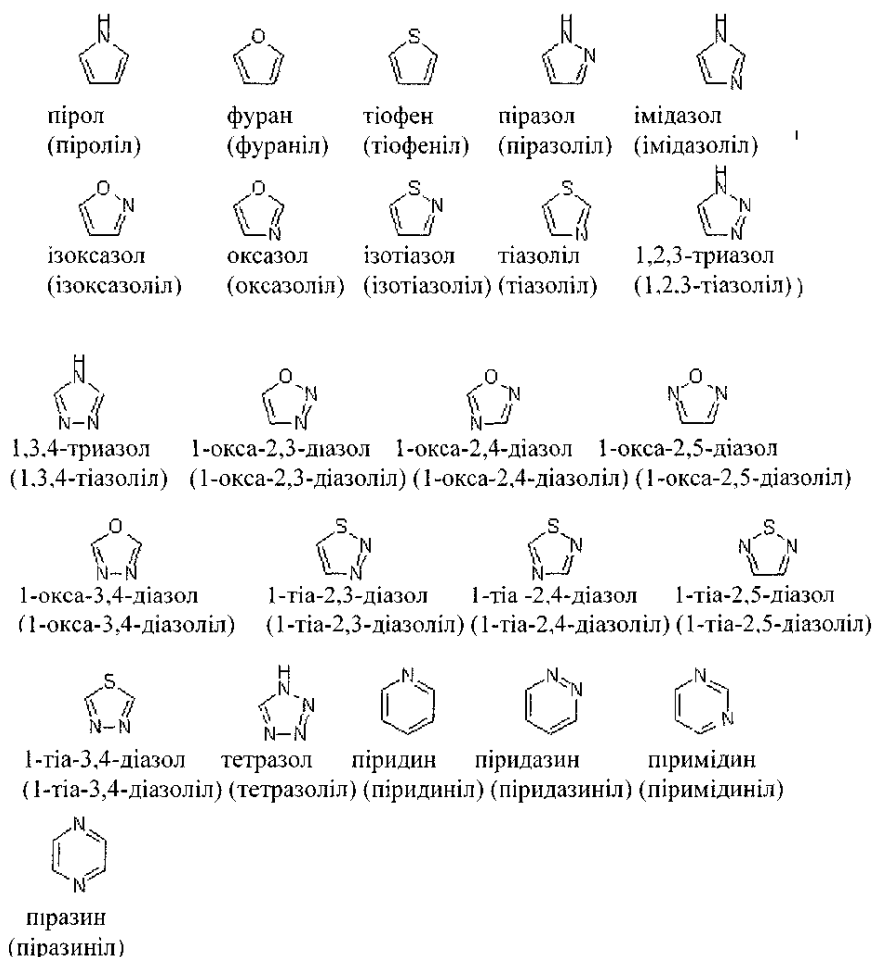
"Арил" стосується моноциклічних, які повністю складаються з атомів вуглецю, або конденсовано-кільцевих поліциклічних груп, які складаються з 6-12 атомів вуглецю, що має повністю кон'юговану пі-електронну систему. Необмежувальні приклади арильних груп являють собою феніл, нафталеніл і антрацешіл. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Характерні замісники включають галоген, тригалогенметил, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, нітро, карбоніл, тіокарбоніл, С-карбокси, О-карбокси, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, сульфініл, сульфоніл, аміно і $-NR^X R^Y$, де R^X і R^Y визначені вище.

"Гетероарил" стосується моноциклічної або конденсованої кільцевої групи, яка складається з 5-12 кільцевих атомів, що містить один, два, три або чотири кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O і S, іншими кільцевими атомами є С. і, крім того,

має повністю кон'юговану пі-електронну систему. Необмежувальні приклади незаміщених гетероарильних груп являють собою пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, піразол, піридин, прімідин, хінолін, ізохінолін, пурин, тетразол, триазин і карбазол. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Характерні замісники включають алкіл, циклоалкіл, галоген, тригалогенметил, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, нітро, карбоніл, тіокарбоніл, сульфонамідо, С-карбокси, О-карбокси, сульфініл, сульфоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, аміно і $-NR^X R^Y$, де R^X і R^Y визначені вище.

Фармацевтично прийнятний гетероарил є досить стабільним, для того, щоб його можна було додавати до сполуки за винаходом з одержанням фармацевтичної композиції і потім вводити пацієнтові.

Приклади характерних моноциклічних гетероарильних груп включають, але ними не обмежуються:



Приклади відповідних конденсованих кільцевих гетероарильних груп включають, але ними не обмежуються:



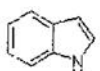
бензофуран

(бензофураніл)



бензотіофен

(бензотіофеніл)



індол

(індоліл)



бензімідазол

(бензімідазоліл)



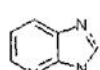
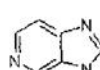
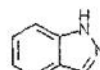
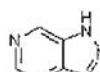
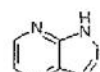
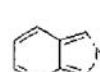
індазол

(індазоліл)



бензотразол

(бензотразоліл)

піроло[2,3-*b*]піридин(піроло[2,3-*b*]піридиніл)піроло[2,3-*c*]піридин(піроло[2,3-*c*]піридиніл)піроло[3,2-*c*]піридин(піроло[3,2-*c*]піридиніл)піроло[3,2-*b*]піридин(піроло[3,2-*b*]піридиніл)імідазо[4,5-*b*]піридин(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)імідазо[4,5-*c*]піридин(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)піразоло[4,3-*d*]піридин(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)піразоло[4,3-*c*]піридин(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)піразоло[3,4-*c*]піридин(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)піразоло[3,4-*b*]піридин(піразоло[3,4-*b*]піридиніл)

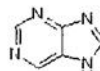
ізоіндол

(ізоіндоліл)



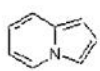
індазол

(індазоліл)



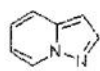
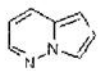
пурин

(пуриніл)



індолізін

(індолініл)

імідазо[1,2-*a*]піридин(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)імідазо[1,5-*a*]піридин(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)піразоло[1,5-*a*]піридин(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)піроло[1,2-*b*]піридазин(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)імідазо[1,2-*c*]піримідин(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)

хінолін

(хінолініл)



ізохінолін

(ізохінолініл)



цинолін

(цинолініл)



хіназолін

(хіназолініл)



хіноксалін

(хіноксалініл)



фталазин

(фталазиніл)



1,6-нафтиридин

(1,6-нафтиридиніл)



1,7-нафтиридин

(1,7-нафтиридиніл)



1,8-нафтиридин

(1,8-нафтиридиніл)



1,5-нафтиридин

(1,5-нафтиридиніл)



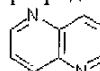
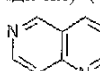
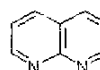
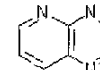
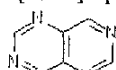
2,6-нафтиридин

(2,6-нафтиридиніл)



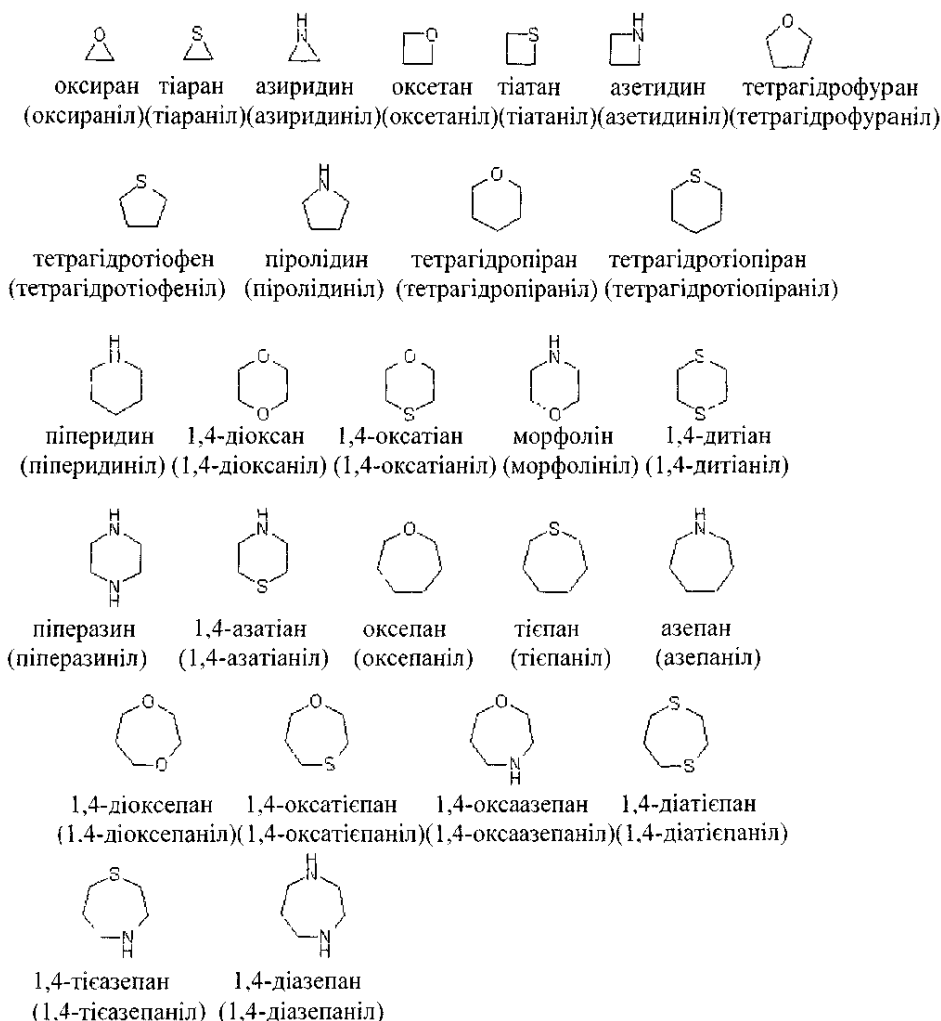
2,7-нафтиридин

(2,7-нафтиридиніл)

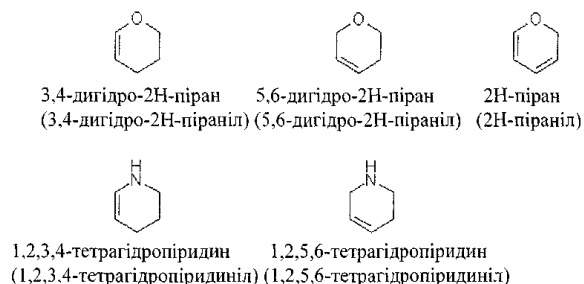
піридо[2,3-*d*]піримідин(піридо[2,3-*d*]піримідиніл)піридо[4,3-*d*]піримідин(піридо[4,3-*d*]піримідиніл)піридо[3,4-*d*]піримідин(піридо[3,4-*d*]піримідиніл)піридо[2,3-*d*]піримідин(піридо[2,3-*d*]піримідиніл)піридо[2,3-*b*]піразин(піридо[2,3-*b*]піразиніл)піридо[3,4-*b*]піразин(піридо[3,4-*b*]піразиніл)піримідо[5,4-*d*]піримідин(піримідо[5,4-*d*]піримідиніл)піразино[2,3-*b*]піразин(піразино[2,3-*b*]піразиніл)піримідо[4,5-*b*]піримідин(піримідо[4,5-*b*]піримідиніл)

Термін "гетероаліциклічний" або "гетероцикл" стосується моноциклічної або конденсованої кільцевої групи, що містить у кільці(ях) 3-12 кільцевих атомів, у якій один або два кільцевих атоми є гетероатомами, вибраними з N, O і S(O)_n (де n дорівнює 0, 1 або 2), інші кільцеві атоми являють собою C. Також кільця можуть містити один або

декілька подвійних зв'язків. Однак, кільця не мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Крім того, один або декілька кільцевих атомів можуть бути заміщені оксогрупою. Приклади відповідних насичених гетероаліциклічних груп включають, але ними не обмежуються:



Приклади відповідних частково ненасичених гетероаліциклічних груп включають, але ними не обмежуються:



Гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкілу,

заміщеного карбокси, гідрокси групою складного ефіру або моно або діалкіламіно.

Термін "гідрокси" стосується -ОН групи.

Термін "алкокси" стосується як -О-(алкіл), так і -О-(незаміщений циклоалкіл)груп. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються, метокси, етокси, пропокс, бутокси, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси тощо.

Термін "галогеналкокси" стосується -О-(галогеналкіл)групи. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються, трифторметокси, трибромметокси тощо.

Термін "арилокси" стосується -О-арильної або -О-гетероарильної групи, як визначено в даному документі. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються, фенокси, піридинілокси,

фуранілокси, тієнілокси, піримідинілокси, піразинілокси тощо, і їхні похідні.

Термін "меркапто" стосується -SH групи.

Термін "алкілтіо" стосується -S-(алкіл) або -S-(незаміщений циклоалкіл) групи. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо, циклопропілтіо, циклобутилтіо, циклопентилтіо, циклогексилтіо тощо.

Термін "арилтіо" стосується -S-арильної або -S-гетероарильної групи, як визначено в даному документі. Характерні приклади включають, але ними не обмежуються, фенілтіо, піридинілтіо, фуранілтіо, тієнілтіо, піримідинілтіо тощо, і його похідні.

Термін "ацил" або "карбоніл" стосується -C(O)R" групи, де R" вибраний із групи, що складається з водню, нижчого алкілу, тригалогенметилу, незаміщеного циклоалкілу, арилу, необов'язково заміщеного одним або декількома, переважно одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, тригалогенметилу, нижчого алкокси, галогену і -NR^xR^y групи, гетероарилу (зв'язаного за допомогою кільцевого атома вуглецю), необов'язково заміщеного одним або декількома, переважно одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, тригалогенметилу, нижчого алкокси, галогену і -NR^xR^y групи, і гетероаліциклу (зв'язаного за допомогою кільцевого атома вуглецю), необов'язково заміщеного одним або декількома, переважно одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, тригалогенметилу, нижчого алкокси, галогену і -NR^xR^y групи. Характерні ацильні групи включають, але ними не обмежуються, ацетил, трифторацетил, бензоїл тощо.

Термін "альдегід" стосується ацильної групи, в якій R" являє собою водень.

Термін "тіоацил" або "тіокарбоніл" стосується -C(S)R" групи, де R" визначений вище.

Термін "тіокарбонільна" група стосується -C(S)R" групи, де R" визначений вище.

Термін "С-карбокси" група стосується -C(O)OR" групи, де R" визначений вище.

Термін "О-карбокси" група стосується -OC(O)R" групи, де R" визначений вище.

Термін "складний ефір" стосується -C(O)OR" групи, де R" визначений у даному документі, за винятком того, що R" не є воднем.

Термін "ацетильна" група стосується -C(O)CH₃ групи.

Термін "галоген" стосується фтору, хлору, бромово або йоду, переважно фтору або хлору.

Термін "тригалогенметильна" група стосується металльної групи, що містить три галогенових замісники, такий як трифторметильна група.

Термін "ціано" стосується -C≡N групи.

Термін "сульфінільна" група стосується -S(O)R" групи, де, у доповнення до того, як визначено вище, R" може являти собою гідроксигрупу.

Термін "сульфонільна" група стосується -S(O)₂R" групи, де, у доповнення до того, як визначено вище, R" може являти собою гідроксигрупу.

Термін "8-сульфонамідо" стосується -S(O)₂NR^xR^y групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "N-сульфонамідо" стосується -NR^x(O)₂R^y групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "О-карбаміл" група стосується -OC(O)NR^xR^y групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "N-карбаміл" стосується R^yOC(O)NR^x-групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "О-тіокарбаміл" стосується -OC(S)NR^xR^y групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "N-тіокарбаміл" стосується R^yOC(S)NR^x-групи, де R^y і R^x визначені вище.

Термін "аміно" стосується -NR^xR^y групи, де R^x і R^y обидва є воднем.

Термін "С-амідо" стосується -C(O)NR^xR^y групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "N-амідо" стосується R^x(O)NR^y-групи, де R^x і R^y визначені вище.

Термін "нітро" стосується -NO₂ групи.

Термін "галогеналкіл" означає алкіл, переважно, нижчий алкіл, заміщений одним або декількома однаковими або різними атомами галогену, наприклад, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ тощо.

Термін "гідроксіалкіл" означає алкіл, переважно, нижчий алкіл, заміщений однією, двома або трьома гідрокси групами; наприклад, гідроксиметил, 1- або 2-гідроксietил, 1,2-, 1,3-, або 2,3-дигідроксипропіл тощо.

Термін "аралкіл" означає алкіл, переважно, нижчий алкіл, заміщений арильною групою, як визначено вище; наприклад, -CH₂феніл, -(CH₂)₂феніл, -(CH₂)₃феніл, CH₃CH(CH₃)CH₂феніл тощо, і його похідні.

Термін "гетероаралкільна" група означає алкіл, переважно, нижчий алкіл, заміщений гетероарильною групою; наприклад, -CH₂піридиніл, -(CH₂)₂піридиніл, -(CH₂)₃імідазоліл тощо, і його похідні.

Термін "моноалкіламіно" означає радикал -NHR, де R являє собою алкіл або незаміщену циклоалкільную групу; наприклад, метиламіно (1-метилетил)аміно, циклогексиламіно тощо.

Термін "діалкіламіно" означає радикал -NRR, де кожний R незалежно являє собою алкіл або незаміщену циклоалкільную групу; диметиламіно, діетиламіно, (1-метилетил)етиламіно, циклогексиламіно, циклопентилметиламіно тощо.

Термін "необов'язковий" або "необов'язково" означає, що далі описана дія або умова може відбуватись або не відбуватись, і що опис включає приклади, де дія або умова відбувається, і приклади, в яких дія або умова не відбувається. Наприклад, "гетероциклічна група необов'язково заміщена алкільною групою" означає, що алкіл може бути присутнім і може не бути присутнім, і опис включає ситуації, коли гетероциклічна група заміщена алкільною групою, і ситуації, коли гетероциклічна група не заміщена алкільною групою.

Термін "фармацевтична композиція" стосується суміші однієї або декількох сполук, описаних в даному документі, або її фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або проліків, з іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії і наповнювачі. Фармацевтичну

композицію одержують для полегшення введення сполуки в організм.

Використовуваний в даному документі термін "фізіологічно/фармацевтично прийнятний носій" стосується носія або розріджувача, що не викликає значної побічної реакції в організмі і не знижує біологічної активності і властивостей сполуки, яку вводять.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" стосується інертної речовини, що додається до фармацевтичної композиції для додаткового полегшення введення сполуки. Необмежувальні приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні види цукру і крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетилєнґліколи.

Використовуваний в даному документі термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вихідної сполуки. Такі солі включають:

(і) солі додавання кислот, які можуть бути одержані шляхом взаємодії вільної основи вихідної сполуки з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота і подібне, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, (D) або (L) яблучна кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, винна кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або малоновна кислота тощо; або (2) солі, утворені у випадку, коли кислотний протон присутній у вихідній сполуці або заміщений іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або взаємодіє з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилґлюкамін тощо.

Термін "PK" стосується білка рецептора тирозинкінази (RTKs), нерцепторної або "клітинної" тирозинкінази (CTKs) і серин-треонінкінази (STKs).

Термін "модуляція" або "модуючий" стосується зміни каталітичної активності RTKs, CTKs і STKs. Зокрема, "модуючий" стосується активації каталітичної активності RTKs, CTKs і STKs, переважно, активації або інгібування каталітичної активності RTKs, CTKs і STKs, залежно від концентрації сполуки або солі, яка впливає на RTK, CTK або STK або, більш переважно, інгібування каталітичної активності RTKs, CTKs і STKs.

Термін "каталітична активність" стосується швидкості фосфорилування тирозину при прямому або непрямому впливі RTKs і/або CTKs, або фосфорилування тирозину і треоніну при прямому або непрямому впливі STKs.

Термін "контактування" стосується приведення сполуки за даним винаходом і мішені PK разом таким чином, що сполука може впливати на каталітичну активність PK, або безпосередньо, тобто, взаємодіючи з самою кіназою, або побічно, тобто, взаємодіючи з іншою молекулою, від якої залежить каталітична активність кінази. Така "взаємодія" може бути здійснена "ш *vitro*", тобто, у пробірці, чашці Петрі або тому подібне. У пробірці,

взаємодія може охоплювати тільки сполуку і PK, що представляють інтерес, або вона може охоплювати всі клітини. Також клітини можна підтримувати або вирощувати в чашках для вирощування клітинних культур і взаємодіяти зі сполукою у такому навколишньому середовищі. В даному контексті, здатність конкретної сполуки впливати на захворювання, пов'язане з PK, тобто, IC₅₀ сполуки, визначеної нижче, може бути встановлена перед застосуванням сполук *in vivo* з живими організмами додаткового комплексу. Для клітин, що знаходяться поза організмом, існують численні, добре відомі фахівцям в даній галузі способи досягнення взаємодії PKs зі сполуками, включаючи, але ними не обмежуючись, способи прямої клітинної мікроін'єкції в клітини і різні способи трансмембранного перенесення.

Термін "in vitro" стосується способів, які виконуються у штучному середовищі, такому як, наприклад, середовище пробірки або культурне середовище, але ними не обмежуючись.

Термін «in vivo» стосується способів, які виконуються у живому організмі, такому як миша, щур або кролик, але ними не обмежуючись.

Терміни "захворювання, пов'язане з PK" "захворювання, викликане PK" і "патологічна активність PK" відносяться до стану, що характеризується невідповідною, тобто, більш низькою або, як правило, більш високою каталітичною активністю PK, де конкретна PK може являти собою RTK, CTK або STK. Невідповідна каталітична активність може виникнути в результаті наступного: (1) експресії PK у клітинах, які звичайно не експресують PK. (2) підвищеної експресії PK, що приводить до небажаної клітинної проліферації, диференціації і/або зростання, або (3) зниженої експресії PK, що приводить до небажаного зниження клітинної проліферації, диференціації і/або зростання. Понадактивність PK стосується ампліфікації гена, що кодує конкретний PK, або одержання рівня активності PK, що може бути пов'язаний з розладом клітинної проліферації, диференціації і/або зростання (тобто, зі збільшенням рівня PK підсилюється вага одного або декількох симптомів клітинного). Недостатня активність являє собою, без сумніву, зворотне, коли тяжкість одного або декількох симптомів клітинного розладу підсилюється залежно від рівня збільшення PK активності.

"Лікувати", "лікуючий" і "лікування" стосується способу ослаблення або усунення клітинного розладу, опосередкованого PK, і/або його супутніх симптомів. Відносно конкретно раку, ці терміни просто означають, що тривалість життя хворого раком зростає або що один або декілька симптомів захворювання будуть зменшені.

Термін "організм" стосується будь-якої живої істоти, що складається принаймні з однієї клітини. Живий організм може бути простим як, наприклад, окрема еукаріотична клітина, або складним як, наприклад, ссавець, включаючи людину.

Термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки, яку вводять, що декілька зменшує розвиток одного або декількох симптомів захворювання, на яке спрямоване лікування. Відносно лікування раку, терапевтично

ефективна кількість стосується кількості, що робить принаймні одну з наступних дій:

- (1) зменшення розмірів пухлини;
- (2) інгібування (тобто, стримування розвитку, переважно, зупинку) метастази пухлини;
- (3) деякого інгібування розвитку (тобто, стримування деякого розвитку, переважно, зупинку) зростання пухлини, і
- (4) деякого ослаблення розвитку (або, переважно, усунення) одного або декількох симптомів, пов'язаних з раком.

Термін "моніторинг" означає спостереження або виявлення ефекту взаємодії сполуки з клітиною, яка експресує конкретну РК. Ефект, який спостерігають або виявляють, являє собою зміну клітинного фенотипу при каталітичній активності РК або зміну взаємодії РК з природним зв'язувальним партнером. Способи спостереження або виявлення таких ефектів добре відомі в даній галузі. Ефект вибраний зі зміни або відсутності зміни клітинного фенотипу, зміни або відсутності каталітичної активності зазначеної протеїнази або зміни або відсутності зміни у взаємодії зазначеної протеїнази із природним зв'язувальним партнером у виключному аспекті даного винаходу.

Термін "клітинний фенотип" стосується зовнішнього вигляду клітини або тканини, або біологічної функції клітини або тканини. Необмежувальні приклади клітинного фенотипу являють собою розмір клітини, клітинне зростання, клітинну проліферацію, клітинну диференціацію, клітинну виживаність, апоптоз і поглинання живильних і використання речовин. Такі фенотипічні властивості можуть вимірюватись способами, добре відомими в даній галузі.

Термін "природний зв'язувальний партнер" стосується поліпептиду, що зв'язується з конкретною РК у клітині. Природні зв'язувальні партнери можуть відігравати роль у передачі сигналу в процесі РК-опосередкованої сигнальної трансдукції. Зміна у взаємодії природного зв'язувального партнера з РК може сама по собі бути доказом того, що як підвищення або зниження концентрації комплексу РК/природний зв'язувальний партнер і, як результат, у спостережуваній зміні здатності РК опосередковувати сигнальну трансдукцію.

Використовувані в даному документі терміни "оптично чисті", "енантімерно чисті", "чистий енантіомер" і "оптично чистий енантіомер" означають композицію, що містить один енантіомер сполуки і по суті не містить протилежний енантіомер сполуки. Характерна оптично чиста сполука містить більше 80% за масою одного енантіомера сполуки і менше близько 20% за масою протилежного енантіомера сполуки, більш переважно, більше близько 90% за масою одного енантіомера сполуки і менше близько 10% за масою протилежного енантіомера сполуки, ще більш переважно, більше близько 95% за масою одного енантіомера сполуки і менш близько 5% за масою протилежного енантіомера сполуки, і найбільш переважно, більше близько 97% за масою одного енантіомера сполуки і менш близько 3% за масою протилежного енантіомера сполуки.

Загальні схеми синтезу сполуки за винаходом можна знайти в розділі "Приклади" в даному документі.

Якщо не зазначено іншого, всі посилання в даному документі на сполуки за винаходом включають посилання на їх солі, сольвати, гідрати і комплекси, і сольвати, гідрати і комплекси їх солей, включаючи поліморфи, стереоізомери і їх варіанти, мічені ізотопом.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі додавання кислоти і основи (включаючи дисолі). Придатні солі додавання кислот утворені з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетат, аспартат, бензоат, бензилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, едисилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюкоронат, глюконат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізотіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-нафтилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрогенфосфат/дигідрогенфосфат, сахарат, теарат, сукцинат, тартрат, тозилат і трифторацетат.

Придатні солі основи утворені з підстав, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну і цинку.

Для огляду придатних солей, дивіться [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" за редакцією Stahl і Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Німеччина, 2002)], опис якої наведений в даному документі як посилання в повному обсязі.

Фармацевтично прийнятна сіль сполук за винаходом може легко бути одержана шляхом змішування розчинів сполуки і бажаної кислоти або основи, залежно від ситуації. Сіль може бути осаджена з розчину і зібрана фільтруванням або відновлена розпарюванням розчинника. Ступінь іонізації солі може змінюватись від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки за винаходом можуть знаходитись як у несольватованих, так і в сольватованих формах. Використовуваний у даному документі термін "сольват" описує молекулярний комплекс, що містить сполуку за винаходом і одну або декілька фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" використовується в тому випадку, коли розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати за винаходом включають гідрати і сольвати, у яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщений, наприклад, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Також в обсяг винаходу включені комплекси, такі як клатрати, комплекси лікарський препарат-хазяїн, де, на відміну від вищевказаних сольватів, лікарський препарат і хазяїн присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також включені комплекси лікарського препарату, що містять два або більше органічних і/або неорганічних компоненти, які можуть бути присутніми у сте-

хіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивіться [J. Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 за редакцією Haleblan (August 1975)], опис якого наведено в даному документі як посилання в повному обсязі.

Також в обсяг винаходу включені поліморфи, проліки та ізомери сполук за винаходом (включаючи оптичні, геометричні і тауомерні ізомери).

Похідні сполук за винаходом, які самі можуть володіти невеликою або можуть не мати фармакологічну активність, проте можуть, при введенні пацієнтові, перетворюватись в сполуки за винаходом, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні є переважними як "проліки". Додаткову інформацію з використання проліків можна знайти в ["Pro-drugs as Novel Delivery Systems". Vol.14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) і в "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (видання E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)], описи яких наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Проліки за винаходом можуть бути, наприклад, одержані шляхом заміщення відповідних функціональних груп, що є присутніми у сполуках за винаходом, з певними групами, відомими фахівцям в даній галузі як "про-групи" як описано, наприклад, в ["Design of Prodrugs" за редакцією H. Bundgaard (Elsevier, 1985)], опис яких наведено в даному документі як посилання в повному обсязі.

Деякі приклади проліків за винаходом включають:

(i) у випадку, коли сполука містить функціональну групу карбонової кислоти (-COOH), її складний ефір, то, наприклад, водень заміщений на (C₁-C₈)алкіл;

(ii) у випадку, коли сполука містить функціональну групу спирту (-OH), її ефір, наприклад, водню заміщений на (C₁-C₆)алканойлоксиметил; і

(iii) у випадку, коли сполука містить первинну або вторинну функціональну аміногрупу (-NH₂ або -NHR, де R≠H), її амід, то, наприклад, один або два атоми водню заміщені на (C₁-C₁₀)алканойл.

Додаткові приклади груп замісників відповідно до вищевказаних прикладів і прикладів інших типів проліків можна знайти у вищевказаних посиланнях.

Нарешті, певні сполуки за винаходом можуть самостійно діяти як проліки інших сполук за винаходом.

Сполуки за винаходом, що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю, можуть знаходитись у вигляді двох або декількох стереоізомерів. У випадку, коли сполука за винаходом містить алкеніл або алкеніленову групу, то можливі геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. У випадку, коли сполука містить, наприклад, кето або оксим групу або ароматичну групу, то може зустрічатись тауомерна ізомерія ("тауомерія"). Одна сполука може представляти більше ніж один тип ізомерії.

В обсяг винаходу включені всі стереоізомери, геометричні ізомери і тауомерні форми сполук за

винаходом, включаючи сполуки, які представляють більше ніж один тип ізомерії, і їх одну або декілька сумішей. Також включені солі додавання кислот або основи, де протіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин або рацемічним, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені звичайними способами, добре відомими фахівцям в даній галузі, наприклад, хроматографією і фракційною кристалізацією.

Звичайні способи одержання/виділення конкретних енантіомерів включають хіральний синтез з придатної оптично чистої вихідної речовини або розчинення рацемату (або рацемату солі або похідного), використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічна вихідна речовина) може взаємодіяти з придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотну або основну групу, то кислоту або основу, таку як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана діастереоізомерна суміш може бути розділена хроматографією і/або фракційною кристалізацією і один або обидва діастереоізомери перетворені у відповідний чистий енантіомер(и) способами, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Хіральні сполуки за винаходом (і їх вихідні речовини) можуть бути одержані в енантіомерно-збагаченій формі, використовуючи хроматографію, звичайно, ВЕРХ, на асиметричному полімері з рухомою фазою, що містить вуглеводень, звичайно гептан або гексан, що містить від 0 до 50% ізопропанолу, звичайно від 2 до 20%, і від 0 до 5% алкіламіну, звичайно 0,1% діетиламіну. Концентрація елюату дає збагачену суміш.

Стереоізомерні скупчення можна розділяти звичайними способами, відомими фахівцям в даній галузі; дивіться, наприклад, ["Stereochemistry of Organic Compounds" за редакцією E. L. Eliel (Wiley, Нью Йорк, 1994)], опис якого наведено в даному документі як посилання в повному обсязі.

Винахід також включає ізотопномічені сполуки за винаходом, де один або декілька атомів заміщені атомом, який має той же атомний номер, але атомна маса або масове число відрізняється від атомної маси або атомного числа того, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які підходять для включення в сполуки за винаходом, включають ізотопи водню, такі як ²H і ³H, вуглецю, такі як ¹¹C, ¹³C і ¹⁴C, хлору, такі як ³⁶Cl, фтору, такі як ¹⁸F, йоду, такі як ¹²³I і ¹²⁵I, азоту, такі як ¹³N і ¹⁵N, кисню, такі як ¹⁵O, ¹⁷O і ¹⁸O, фосфору, такий як ³²P, і сірки, такі як ³⁵S. Певні ізотопно-мічені сполуки за винаходом, наприклад, що містять радіоактивний ізотоп, звичайно використовуються в дослідженнях лікарських препаратів і/або розподілу субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, ³H, і вуглець-14, ¹⁴C, зокрема використовуються для цієї мети через простоту їх введення і легкого способу виявлення. Заміну на важкі ізотопи, такі як дейтерій, ²H, може дати певні терапевтичні переваги, обумовлені більшою метаболічною стабільністю, наприклад, підвищений in vivo напівперіод або знизена доза, і тому може бути переважною в деяких

випадках. Заміну на позитронно активні ізотопи, такі як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може використовуватись в дослідженнях позитрон-емісійної топографії (PET) для вивчення заповнення субстратом рецептора.

Ізотопно-мічені сполуки за винаходом можуть звичайно бути одержані звичайними способами, відомими фахівцям в даній галузі, або способами, аналогічними описаним в даному документі, використовуючи відповідні ізотопномічені реагенти замість немічених реагентів, застосовуваних у протилежному випадку.

Фармацевтично прийнятні сольвати за винаходом включають сольвати, в яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО

Призначені для фармацевтичного застосування сполуки за винаходом можуть вводитись у вигляді кристалічних або аморфних продуктів або їх сумішей. Вони можуть бути одержані, наприклад, у вигляді твердих свічок, порошків або плівок, способами, такими як осадження, кристалізація, сушіння заморожуванням, розпилювальне сушіння або сушіння розпарюванням. Для цієї мети може використовуватись мікрохвильове або радіочастотне сушіння.

Сполуки можуть вводитись самостійно або в поєднанні з однією або декількома іншими сполуками за винаходом, або в поєднанні з одним або декількома іншими лікарськими препаратами (або у вигляді будь-якого їх поєднання). Звичайно, їх вводять у вигляді препарату разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами. Використовуваний в даному документі термін "наповнювач" описує будь-який компонент, який відрізняється від сполук(и) за винаходом. Вибір наповнювача вкрай різноманітний і залежить від факторів, таких як конкретний спосіб введення, дія наповнювача на розчинність і стабільність, і тип дозованої форми.

Фармацевтичні композиції, що підходять для доставки сполук за винаходом, і способи їх одержання будуть цілком очевидні для фахівців в даній галузі. Такі композиції і способи їх одержання можна знайти, наприклад, в ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19 видання (Mack Publishing Company, 1995)], опис якого наведено в даному документі як посилання в повному обсязі.

Пероральне введення

Сполуки за винаходом можуть вводитись перорально. Пероральний спосіб введення може включати ковтання, при якому сполука надходить у шлунково-кишковий тракт, або може використовуватись буккальний або під'язичний спосіб введення, при якому сполука надходить безпосередньо в кровотік з ротової порожнини.

Придатні для перорального введення композиції включають тверді препарати, такі як таблетки, капсули, що містять тверді частинки, рідини або порошки, пастилки (включаючи рідконаповнені), жувальні цукерки, мульті- і нано-частинки, гелі, тверді розчини, ліпосоми, плівки (включаючи мукоадгезивні), овулі, спреї і рідкі композиції.

Рідкі композиції включають суспензії, розчини, сиропи і еліксири. Такі композиції можуть використовуватись як наповнювачі у м'яких або твердих

капсулах і звичайно включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатну олію, і один або декілька емульгуючих агентів і/або суспендуючих агентів. Також рідкі композиції можуть бути одержані шляхом відновлення твердих речовин, наприклад, із саше.

Сполуки за винаходом також можуть використовуватись у швидкорозчинних, швидкодезінтегрованих дозованих формах, наприклад, описаних в [Expert Opinion in Therapeutic Patents. 11 (6), 981-986 за редакцією Liang і Chen (2001)], опис якої наведено в даному документі як посилання в повному обсязі.

Для таблетованих дозованих форм, залежно від дози, лікарський препарат може складати від 1мас.% до 80мас.% дозованої форми, звичайно від 5мас.% до 60мас.% дозованої форми. В доповнення до лікарського препарату, таблетки звичайно містять дезінтегруючий агент. Приклади дезінтегруючих агентів включають натрій крохмаль гліколят, натрій карбоксиметил целюлозу, кальцій карбоксиметил целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, нижчий алкіл-заміщену гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, пептизований крохмаль і альгінат натрію. Звичайно дезінтегруючий агент містить від 1мас.% до 25мас.%, переважно, від 5мас.% до 20мас.% дозованої форми.

Зв'язувальні речовини звичайно використовуються для додавання в'язких властивостей таблетованим композиціям. Придатні зв'язувальні речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, пептизований крохмаль, гідроксипропіл целюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Також таблетки можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений розпиленням моногідрат, безводну тощо), маніт, ксиліт, декстроза, сахароза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль і дигідрат діосноного фосфату кальцію.

Також таблетки можуть необов'язково містити поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію і полісорбат 80, і засоби, що надають ковзання, такі як діоксид кремнію і тальк. У випадку присутності, кількість поверхнево-активних засобів звичайно складає від 0,2мас.% до 5мас.% таблетки, а засобів ковзання звичайно складає від 0,2мас.% до 1мас.% таблетки.

Також таблетки звичайно містять змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарил фумарат натрію, і суміші стеарату магнію з лаурил сульфатом натрію. Змащувальні речовини звичайно кількісно складають від 0,25мас.% до 10мас.%, переважно від 0,5мас.% до 3мас.% таблетки.

Інші звичайні компоненти включають антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти і речовини, що виправляють смак лікарського засобу.

Характерні таблетки містять до близько 80мас.% лікарського препарату, від близько 10мас.% до близько 90мас.% зв'язувальної речо-

вини, від близько 0мас.% до близько 85мас.% розріджувача, від близько 2мас.% до близько 10мас.% дезинтегруючого агента, і від близько 0,25мас.% до близько 10мас.% змащувальної речовини.

Суміші таблеток можуть пресуватись безпосередньо або за допомогою ковзанки для формування таблетки. Суміші таблеток або частини суміші можуть альтернативно бути гранульовані сухим або вологим способом, або плавленням, заморожені в розплавленому вигляді або екструдовані перед таблетуванням. Остаточна композиція може містити один або декілька шарів і може бути покрита або непокрита оболонкою; або інкапсульована.

Одержання таблеток докладно описане у ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", за редакцією H. Lieberman і L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)], опис якої наведено в даному документі як посилання в повному обсязі.

Тверді композиції для перорального введення можуть бути одержані для прямого і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Композиції модифікованого вивільнення включають відстрочене, безперервне, пульсуюче, контрольоване, мішеневе і програмоване вивільнення.

Придатні композиції модифікованого вивільнення описані в [патенті США №6106864]. Докладний опис інших придатних способів вивільнення, таких як дисперсії високої енергії і осмотичні і покриті оболонкою частинки, можна знайти у [Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]. Застосування жувальної гумки для досягнення контрольованого вивільнення описане у [WO 00/35298]. Описи цих посилань наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Парентеральне введення

Сполуки за винаходом також можуть вводиться безпосередньо в кровотік, у м'яз або у внутрішній орган. Відповідні шляхи парентерального введення включають внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньочеревинний, інтратечкальний, інтравентрикулярний, інтрауретральний, інтрастернальний, внутрішньочерепний, внутрішньом'язовий і підшкірний. Відповідні інструменти для парентерального введення включають шприци з голкою (включаючи мікроголку), шприци без голки і устаткування для інфузії.

Композиції для парентерального введення звичайно являють собою водні розчини, які можуть містити наповнювачі, такі як солі, вуглеводи і буферні агенти (переважно, рН дорівнює від 3 до 9), але для деяких випадків застосування, їх зручніше одержувати у вигляді стерильного неводного розчину або у вигляді сухої форми для використання разом з придатним носієм, таким як стерильна апірогенна вода.

Одержання композицій для парентерального введення у стерильних умовах, наприклад, ліофілізацію, може легко бути виконано, використовуючи стандартні фармацевтичні способи, добре відомі фахівцям в даній галузі.

Розчинність сполук за винаходом використовуваних при одержанні розчинів для парентераль-

ного введення, може бути підвищена, використовуючи відповідні способи одержання лікарських композицій, такі як введення агентів, які підсилюють розчинність.

Композиції для парентерального введення можуть бути одержані для прямого і/або модифікованого вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають відстрочене, безперервне, пульсуюче, контрольоване, мішеневе і програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки за винаходом можуть бути одержані у вигляді твердої речовини, напівтвердої речовини або тиксотропної рідини для введення як імплантований накопичувач, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають покриті лікарською речовиною стенти і мікросфери PGLA.

Місцеве застосування

Також сполуки за винаходом можна застосовувати місцево, тобто наносити на шкірний покрив або слизову, тобто, дермально або трансдермально. Характерні композиції для цієї мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, пов'язки, піни, плівки, шкірні пластири, пластинки, імпланти, тампони, волокна, бинти і мікроемульсії. Також можуть бути використані ліпосоми. Характерні носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути включені підсилювачі проникнення; дивіться, наприклад, [J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 за редакцією Finnin і Morgan (жовтень 1999)]. Інші способи місцевого застосування включають доставку за допомогою електропорації, іонтофорезу, фонофорезу, сонофорезу і шприци з мікроголкою або шприци без голки (наприклад, Powderject™, Bioject™ та інші). Описи цих посилань наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Композиції для місцевого застосування можуть бути одержані для прямого і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Композиції модифікованого вивільнення включають відстрочене, безперервне, пульсуюче, контрольоване, мішеневе і програмоване вивільнення.

Інгаляційне/інтраназальне введення

Сполука за винаходом також може вводиться інтраназально або за допомогою інгаляції, звичайно у формі сухого порошку (або самостійно, у вигляді суміші, наприклад, у сухій суміші з лактозою, або у вигляді компонентної частини суміші, наприклад, в суміші з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора із сухим порошком або у вигляді аерозольного спрею з контейнера, що знаходиться під тиском, насоса, розпилювача, пульверизатора (переважно, пульверизатора, що використовує електрогідродинаміку для одержання тонкого розпилення) або аерозольного апарату, з або без використання придатного газу-розпилювача. такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для інтраназального застосування, порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Контейнер, що знаходиться під тиском, насос, розпилювач, пульверизатор або аерозольний апа-

рат містить розчин або суспензію сполук(и) за винаходом, яка включає, наприклад, етанол, водний етанол або придатний альтернативний агент для дисперсії, розчинення або об'ємного вивільнення активної сполуки, газ(и)-витискувач як розчинник, і, необов'язково, поверхнево-активну речовину, таку як сорбітан триолеат, олеїнова кислота або оліго-молочна кислота.

Перед використанням у композиції сухого порошку або суспензії, лікарський продукт тонко подрібнюють до розмірів, придатних для доставки шляхом інгаляції (звичайно менше 5 мікрон). Це досягається будь-яким придатним способом подрібнювання, таким як струминне подрібнювання зі спіральним викидом, струминне подрібнювання псевдосріженого шару, понадкритична флюїдна обробка для утворення наночастинок, гомогенізація під високим тиском або сушіння розпиленням.

Капсули (одержані, наприклад, з желатину або HPMS), білери і картриджі для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути одержані для того, щоб містити порошкову суміш сполуки за винаходом, придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль і поліпшувач властивостей, такий як 1-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, останнє є переважним. Інші придатні наповнювачі включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу і трегалозу.

Придатна композиція розчину для використання в пульверизаторі, із застосуванням електрогідродинаміки для одержання тонкого розпилення, може містити від 1мкг до 20мг сполуки за винаходом на спрацьовування і обсяг спрацьовування може змінюватись від 1мл до 100мл. Характерна композиція включає сполуку за винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть використовуватись замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

Придатні ароматизатори, такі як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або натрій сахарин, можуть додаватись до даних композицій за винаходом, призначених для інгаляційного/інтраназального введення.

Композиції для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути одержані для безпосереднього і/або модифікованого вивільнення, використовуючи, наприклад, полі(DL-молочна-когліколева кислота (PGLA)). Композиції модифікованого вивільнення включають відстрочене, безперервне, пульсуюче, контрольоване, мішеневе і програмоване вивільнення.

У випадку інгаляторів із сухим порошком і аерозолів, однакратна доза визначається пристроєм клапана, за допомогою якого доставляється дозована кількість. Одиниці за винаходом звичайно встановлюються для регулювання дозованою кількістю або "пшиком", що містить бажану кількість сполуки за винаходом. Повна добова доза може вводиться за один раз однією дозою або, як правило, у вигляді дробових доз протягом доби.

Ректальне/інтравагінальне введення

Сполуки за винаходом можуть вводиться ректально або вагінально, наприклад, у формі супо-

зиторію, песарію або клізми. Масло какао є традиційною основою супозиторію, однак залежно від ситуації можуть використовуватись різні альтернативні замітники.

Композиції для ректального/вагінального введення можуть бути одержані для прямого і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Композиції модифікованого вивільнення включають відстрочене, безперервне, пульсуюче, контрольоване, мішеневе і програмоване вивільнення.

Офтальмологічне введення

Сполуки за винаходом також можуть вводиться безпосередньо через око або вушну раковину, звичайно у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному рН-встановленому стерильному фізіологічному розчині. Інші композиції, що підходять для офтальмологічного і аурального введення, включають мазі, що розсмоктуються (наприклад, гелеві тампони, що розсмоктуються, колаген) і що не розсмоктуються (наприклад, силікон) імпланти, облатки, лінзи і корпускулярні або везикулярні системи, такі як ніозоми або ліпосоми. Полімер, такий як поперечно-зв'язана поліакрилова кислота, полівінілспирт, гіалуринова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, або метилцелюлоза або гетерополісахаридний полімер, наприклад, желатинова смола, може бути включений разом з консервантом, таким як хлорид бензалконію. Також такі композиції можуть доставлятися за допомогою іонтофорезу.

Композиції для офтальмологічного/аурального введення можуть бути одержані для прямого і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Композиції модифікованого вивільнення включають відстрочене, безперервне, пульсуюче, контрольоване, мішеневе і програмоване вивільнення.

Інші способи

Сполуки за винаходом можуть поєднуватись з розчинними макромолекулярними утвореннями, такими як циклодекстрин і його придатними похідними або полімерами, які містять поліетиленгліколь, для поліпшення їх розчинності, швидкості розчинення, виправлення смаку, біодоступності і/або стабільності для застосування в будь-яких вищевказаних способах введення.

Було виявлено, що, наприклад, комплекси лікарський препарат-циклодекстрин в цілому ефективні в більшості дозованих форм і способів введення. Можуть використовуватись як включні, так і невключні комплекси. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з лікарським препаратом, як допоміжна домішка може використовуватись циклодекстрин, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільше часто для цих цілей використовуються альфа-, бета- і гамма-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в [публікації РСТ №WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148], описи яких наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Дозування

Кількість активної сполуки, яку вводять, буде залежати від індивідуума, лікування якого здійснюється, тяжкості захворювання або стану, шляху введення, розподілу сполуки і приписання лікаря.

Проте, ефективна доза звичайно знаходиться в межах від близько 0,001 до близько 100мг на кг ваги тіла в добу, переважно, від близько 0,01 до близько 35мг/кг/добу, в однократній або розділеній дозах. Для людини з вагою 70кг доза буде становити від близько 0,07 до близько 7000мг/добу, переважно, від близько 0,7 до близько 2500мг/добу. У деяких окремих випадках, рівні доз, нижче нижчої межі вищевказаного інтервалу, можуть бути більше ніж достатніми, тоді як в інших випадках можуть використовуватись більші дози без одержання яких-небудь небажаних побічних ефектів, такі більші дози звичайно розділяють на декілька менших доз для введення протягом доби.

Набір

Оскільки може бути необхідним введення комбінації активної сполуки, наприклад, для лікування конкретного захворювання або стану, в обсязі даного винаходу передбачено, що дві або декілька фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку за винаходом, можуть відповідним чином бути об'єднані у форму набору, що підходить для спільного введення композиції. Таким чином, набір за винаходом включає дві або декілька окремих фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку за винаходом, і призначений для роздільного зберігання зазначеної композиції, наприклад, контейнер, розділена посудина або розділена упаковка з фольги. Прикладом такого набору є добре відома blister-упаковка, яку використовують для упакування таблеток, капсул і тому подібного.

Набір за винаходом особливо підходить для введення різних дозованих форм, наприклад, пероральних і парентеральних, для введення розділених композицій при різних інтервалах введення лікарського засобу, або для титрування окремих композицій по відношенню одна до одної. Для допомоги у визначенні сумісності, набір звичайно містить інструкцію із застосування і пам'ятку.

Приклади

У прикладах, які йдуть далі, "Et" означає етил, "Ac" означає ацетил, "Me" означає метил, "Ms" означає метансульфоніл (CH_3SO_2), "iPr" означає ізопропіл, "HATU" означає гексафторфосфат 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію, "Ph" означає феніл, "Boc" означає трет-бутоксикарбоніл, "EtOAc" означає етилацетат, "HOAc" означає оцтову кислоту, "NEt₃" або "Et₃N" означає триетиламін, "TGF" означає тетрагідрофуран, "DIC" означає діізопропілкарбодіїмід, "HOBT" означає гідроксибензотриазол, "MeOH" означає метанол, "i-PrOAc" означає ізопропілацетат, "KOAc" означає ацетат калію, "DMCO" означає диметилсульфоксид, "AcCl" означає ацетилхлорид, "CDCl₃" означає дейтерований хлороформ, "MTBE" означає метил трет-бутиловий ефір, "DMF" означає диметилформамід, "Ac₂O" означає оцтовий ангідрид, "Me₃SOI" означає триметилсульфоксоній йодид, "DMAP" означає 4-диметиламінопіридин, "drpf" означає дифенілфосфінофероцен, "DME" означає диметилловий ефір етиленгліколю (1,2-диметоксietан), HOBT означає 1-гідроксибензотриазол, EDC означає 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід.

Наступні приклади наведені для ілюстрації даного винаходу. Проте варто врахувати, що винахід не обмежується конкретними умовами або даними, описаними в цих прикладах.

Реагенти можуть бути синтезовані способом, описаним в даному документі, або їх можна придбати з комерційних джерел [наприклад, Aldrich, Milwaukee, WI; Acros, Morris Plains, NJ; Biosynth International, Naperville, IL; Frontier Scientific, Logan, UT; TCI America, Portland, OR; Combi-Blocks, San Diego, CA; Matrix Scientific, Columbia, SC; Acros, Morris Plains, NJ; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; Apollo Scientific, UK; etc.], або вони можуть бути синтезовані способами, відомими в даній галузі.

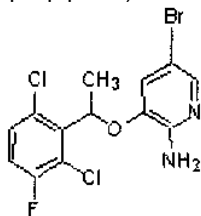
Синтез деяких конкретних реагентів представлений у [патентній заявці США, серійний номер 10/786610, під назвою "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", поданій 26 лютого 2004, і відповідній міжнародній заявці PCT/US2004/005495 з аналогічною назвою, поданій 26 лютого 2004]. Інші реагенти можуть бути синтезовані, застосовуючи способи, описані в даному документі, і будь-який фахівець в даній галузі може легко модифікувати ці способи для одержання бажаних сполук. Крім того, зазначені посилання містять загальні способи і конкретні приклади одержання великого числа гетероариламіно сполук, і фахівець в даній галузі може легко використати такі способи і приклади для одержання сполук за даним винаходом. Описи цих посилань наведені в даному документі як посилання в повному обсязі.

Якщо зазначено загальний або ілюстративний спосіб синтезу, то фахівець в даній галузі може легко визначити відповідні реагенти, якщо вони не зазначені, то екстраполюючи їх із загальних або ілюстративних способів. Деякі загальні способи наведені як приклади одержання конкретних сполук. Фахівець в даній галузі може легко модифікувати такі способи для синтезу інших сполук. Варто врахувати, що групи R, показані в загальних способах, є характерними для певного класу і необмежувальними. і не відповідають визначенням груп R, наведеним де-небудь ще в даному документі. Кожна така група R являє собою одну або множину хімічних груп, які можуть бути однаковими або відмінними від хімічних груп, які також позначені аналогічним символом R. Фахівець в даній галузі може легко визначити ряд придатних груп R в ілюстративних способах синтезу. Крім того, зображення незаміщеного положення у представлених структурах або в загальних способах наведено для зручності і не виключає заміщення, як описано де-небудь ще в даному документі. Для конкретних груп, які можуть бути представлені, або у вигляді груп R у загальних способах, або у вигляді непоказаних необов'язкових замісників, наведені описи в іншій частині даного документа, включаючи формулу, реферат і докладний опис винаходу.

Деякі із загальних способів показані для синтезу сполук, де 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етоксигрупа являє собою чистий (R)-ізомер, і деякі показані для сполук, де зазначена група являє собою рацемічну суміш. Необхідно враховувати, що способи в даному документі можуть використовувати

тись для одержання рацемічних сполук або енантімерно чистих (R) ізомерів шляхом вибору відповідної рацемічної або енантімерно чистої вихідної речовини.

Вибір вихідних продуктів
5-бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін (рацемат):



1,2,6-Дихлор-3-фторацетофенон (15г, 0,072моль) перемішували в ТГФ (150мл, 0,5М) при 0°C, використовуючи крижану баню протягом 10 хвилин. Повільно додавали алюмогідрид літію (2,75г, 0,072моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і краплями додавали воду (3мл), потім повільно додавали 15%-ний NaOH (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 15%-ний NaOH (9мл), MgSO₄ і суміш фільтрували для видалення твердих речовин. Тверді речовини промивали ТГФ (50мл), і фільтрат концентрували з одержанням 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (14,8мг, вихід 95%) у вигляді жовтої олії.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,45 (д, 3H), 5,42 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,42 (м, 1H).

2. До перемішаного розчину трифенілфосфіну (8,2г, 0,03моль) і DEAD (13,65мл 40%-ного розчину в толуолі) у ТГФ (200мл) при 0°C додавали розчин 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (4,55г, 0,021моль) і 3-гідроксинітропіридину (3,35г, 0,023моль) у ТГФ (200мл). Одержаний світло-оранжевий розчин перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 4 годин до витрати вихідних речовин. Розчинник видаляли, і сирий продукт вмішували сухим на силікагель, і елюювали сумішшю етилацетат-гексан (20:80) з одержанням 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)-2-нітропіридину (6,21г, 0,021моль, 98%) у вигляді твердої речовини рожевих кольорів.

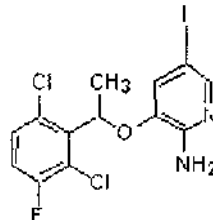
¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,8-1,85 (д, 3H), 6,0-6,15 (кв., 1H), 7,0-7,1 (т, 1H), 7,2-7,21 (д, 1H), 7,25-7,5 (м, 2H), 8,0-8,05 (д, 1H).

3. У перемішуваний суміші AcOH (650мл) і EtOH (500мл) суспендували 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)-2-нітропіридин (9,43г, 0,028моль) і залізню стружку (15,7г, 0,28моль). Реакційну суміш повільно кип'ятили зі зворотним холодильником і залишали перемішуватись протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали діетиловий ефір (500мл) і воду (500мл). Розчин обережно нейтралізували, додаючи карбонат натрію. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим NaHCO₃ (2×100мл), H₂O (2×100мл) і насиченим сольовим розчином (1×100мл), потім сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха у вакуумі з одержанням 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-2-іламіну

(9,04г, 0,027моль, 99%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,8-1,85 (д, 3H), 4,9-5,2 (ушир.с, 2H), 6,7-6,84 (кв., 1H), 7,0-7,1 (м, 1H), 7,2-7,3 (м, 1H), 7,6-7,7 (м, 1H).

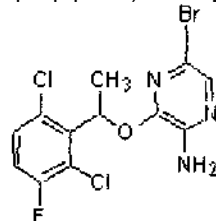
4. Перемішуваний розчин 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-2-іламіну (9,07г, 0,03моль) в ацетонітрилі охолоджували до 0°C, використовуючи крижану баню. До цього розчину порціями додавали N-бромсукцинамід (NBS) (5,33г, 0,03моль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Реакцію концентрували досуха у вакуумі. Одержану темну олію розчиняли в EtOAc (500мл) і очищали хроматографією на колонці з силікагелем. Потім розчинники видаляли у вакуумі з одержанням 5-бром-3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-2-іламіну (5,8г, 0,015моль, 51%) у вигляді білої кристалічної твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,85-1,95 (д, 3H), 4,7-5,0 (ушир.с, 2H), 5,9-6,01 (кв., 1H), 6,8-6,95 (д, 1H), 7,01-7,2 (т, 1H), 7,4-7,45 (м, 1H), 7,8-7,85 (д, 1H).

5-йод-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін (рацемат):



До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (10,0г, 33,2ммоль) в ацетонітрилі (600мл) і оцтовій кислоті (120мл) додавали N-йодсукцинамід (11,2г, 49,8ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і реакцію гасили розчином Na₂S₂O₅. Після розпарювання залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали 2н NaOH розчином, насиченим сольовим розчином, і сушили над Na₂SO₄. Сирий продукт очищали на колонку із силікагелем з одержанням 5-йод-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (7,1г, вихід 50%). MS m/z 427 [M+]. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 1,74 (д, J=6,57Гц, 3H) 5,91-5,99 (м, 3H) 6,82 (д, J=1,26Гц, 1H) 7,46 (т, J=8,72Гц, 1H) 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H) 7,62 (д, J=1,52Гц, 1H).

5-бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін (рацемат):



1,2,6-Дихлор-3-фторацетофенон (15г, 0,072моль) перемішували в ТГФ (150мл, 0,5М) при 0°C, використовуючи крижану баню, протягом 10 хвилин. Повільно додавали алюмогідрид літію (від Aldrich, 2,75г, 0,072моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній

бані і краплями додавали воду (3мл), потім повільно додавали 15%-ний NaOH (3мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 15%-ний NaOH (9мл), MgSO_4 і суміш фільтрували для видалення твердих речовин. Тверді речовини промивали ТГФ (50мл) і фільтрат концентрували з одержанням 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (14,8мг, 95% вихід) у вигляді жовтої олії. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 1,45 (д, 3H), 5,42 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,42 (м, 1H).

2. 5-бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін одержували описаним нижче способом 9 з 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу і 3,5-дибромпіразин-2-іламіну. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 1,74 (д, 3H), 6,40 (м, 1H), 6,52 (ушир.с, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,56 (с, 1H); MS m/z 382 (M+1).

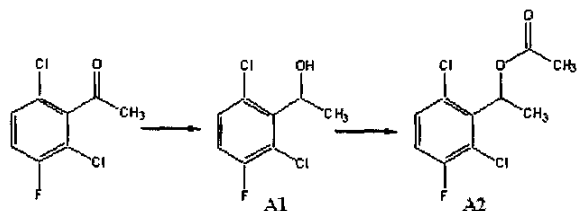
Енантіомерно чисті вихідні продукти

PLE є ферментом, що випускається компанією Roche, і продається компанією Biocatalytics Inc. у вигляді сирого препарату естерази печінки свині, відомого як PLE-AS (придбаний від Biocatalytics як ICR-123, продається у вигляді суспензії сульфату алюмінію). Фермент класифікований у реєстрі CAS як "гідролаза складного ефіру карбонової кислоти, CAS No.9016-18-6". Відповідний класифікаційний номер ферменту-ЕС 3.1.1.1. Відомо, що фермент володіє широкою субстратною специфічністю, гідролізуючи різні складні ефіри. Ліпазну активність визначають, використовуючи спосіб, оснований на гідролізі етилбутирату в рН титраторі. 1 LU (ліпазна одиниця) дорівнює кількості ферменту, що вивільняє 1мкмоль масляної кислоти, яка титрується, на хвилину при 22°C, рН8,2. Препарат, описаний в даному документі (PLE-AS, у вигляді суспензії), звичайно поставляється у вигляді матової зелено-коричневої рідини із активністю, що заявляється, > 45LU/мг (вміст білка близько 40мг/мл).

(1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанол

(1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанол, показаний на схемах нижче як сполука (S-1), одержували шляхом комбінації ферментативного гідролізу рацемічного 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етилацетату, етерифікації і хімічного гідролізу з інверсією згідно зі схемою В. Рацемічний 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етилацетат (сполука A2) одержували згідно зі схемою А.

Схема А

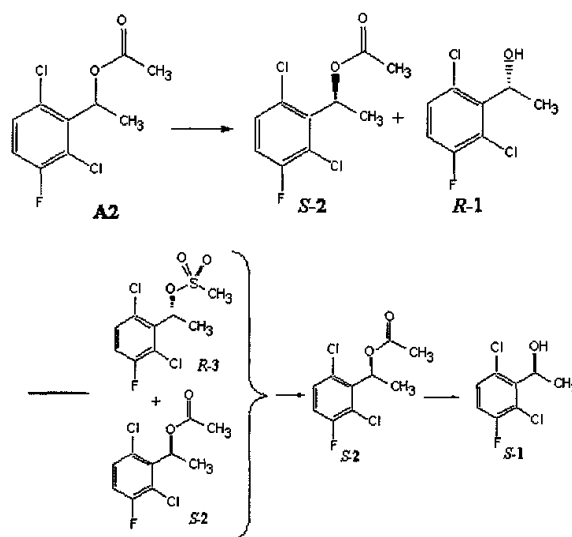


1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанол (A1): До розчину 2,6'-дихлор-3'-фторацетофенону (Aldrich, номер у каталозі 52294-5) (207мг, 1ммоль) в 2мл безводного CH_3OH додавали боргідрид натрію (90мг, 2,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, по-

тім упарювали з одержанням залишку у вигляді безбарвної олії. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюючи 0→10% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки A1 у вигляді безбарвної олії (180мг; 0,88ммоль; вихід 86,5%); MS (APCI), (M-H)⁻ 208; ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,64 (д, J=6,82Гц, 3H), 3,02 (д, J=9,85Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 1H), 7,19-7,33 (м, 1H).

1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етилацетат (A2): Оцтовий ангідрид (1,42мл, 15ммоль) і піридин (1,7мл, 21ммоль) послідовно додавали до розчину сполуки A1 (2,2г, 10,5ммоль) в 20мл CH_2Cl_2 . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім упарювали з одержанням жовтуватого маслянистого залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюючи 7→9% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки A2 у вигляді безбарвної олії (2,26г; 9,0ммоль; вихід 85,6%); ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,88 (д, J=6,82Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 6,62 (кв., J=6,82Гц, 1H), 7,25 (т, J=8,46Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,84, 5,05Гц, 1H).

Схема В



В 50мл-ову посудину з кожухом, обладнану рН електродом, мішалкою з верхнім завантаженням і трубкою для додавання основи (1М NaOH), додавали 1,2мл 100г буфера фосфату калію рН7,0 і 0,13мл суспензії PLE AS. Потім краплями додавали сполуку A2 (0,13г, 0,5ммоль, 1,00екв.) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, підтримуючи рН реакційної константи при 7,0, використовуючи 1М NaOH. Як конверсію, так і е.н. (енантіомерний надлишок) реакції контролювали за допомогою ЗФ-ВЕРХ, і зупиняли після витрати 50% вихідної речовини (приблизно 17 годин при цих умовах). Потім суміш екстрагували три рази 10мл етилацетату з одержанням як складного ефіру, так і спирту у вигляді суміші R-1 і S-2.

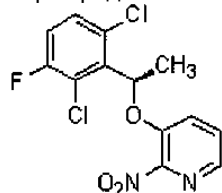
Метансульфонілхлорид (0,06мл, 0,6ммоль) додавали до розчину суміші R-1 і S-2 (0,48ммоль) в 4мл піридину в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім упарювали з одержанням олії.

До суміші додавали воду (20мл) і потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc (20мл×2). Органічні шари об'єднували, сушили, фільтрували і упарювали з одержанням суміші R-3 і S-2. Цю суміш використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,66 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,84 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 6,39 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 6,46 (кв., $J=6,8$ Гц, 1H), 6,98-7,07 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,34 (дд, $J=8,8, 4,80$ Гц, 1H).

До суміші R-3 і S-2 (0,48ммоль) в 4мл ДМФ в атмосфері азоту додавали ацетат калію (0,027г, 0,26ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додавали воду (20мл) і EtOAc (20мл×2) для екстрагування водного розчину. Об'єднаний органічний шар сушили, фільтрували і упарювали з одержанням олії S-2 (72мг, вихід 61% у дві стадії). Хіральність е.н.: 97,6%. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,66 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 6,39 (кв., $J=6,8$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H).

До сполуки S-2 (4,64г, 18,8ммоль) в атмосфері азоту при 0°C повільно додавали метоксид натрію (19ммоль; 0,5М в метанолі). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник упарювали і додавали H_2O (100мл). Охолоджену реакційну суміш нейтралізували за допомогою буферного розчину ацетат натрію-оцтова кислота до pH7. Для екстрагування водного розчину додавали етилацетат (100мл×2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали з одержанням білої твердої речовини (4,36г, 94,9% вихід); SFC-MS: 97% е.н. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,65 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 5,58 (кв., $J=6,9$ Гц, 1H), 6,96-7,10 (м, 1H), 7,22-7,36 (м, 1H).

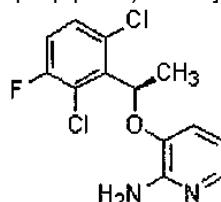
3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин



До перемішаного розчину (1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (229,8мг, 1,1ммоль) у ТГФ (10мл) в атмосфері азоту послідовно додавали 3-гідрокси-2-нітропіридин (175мг, 1,21ммоль) і трифенілфосфін (440мг, 1,65ммоль). Реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім при 0°C додавали діізопропіл азо-дикарбоксилат (0,34мл, 1,65ммоль). Суміш перемішували протягом ще 12 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі з одержанням олії. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюючи 20→25% EtOAc в гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (321,5мг; 0,97ммоль; вихід 88,3%); MS (APCI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 331; SFC-MS: 99,5% е.н. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,85 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 6,10 (кв., $J=6,6$ Гц, 1H), 7,04-7,13 (м, 1H), 7,21 (дд, $J=8,5, 1,14$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H),

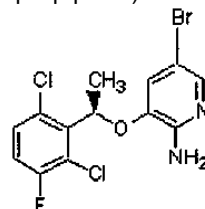
7,37 (дд, $J=8,6, 4,6$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=4,6, 1,3$ Гц, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



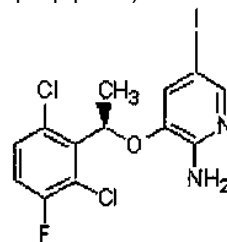
До перемішаного розчину 3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридину (321мг, 0,97ммоль) в суміші EtOH (2мл) і 2М HCl (0,2мл) при 0°C додавали залізо (365мг). Одержаний розчин нагрівали до 85°C протягом 2 годин. До охолодженої реакційної суміші додавали целіт (0,5г). Цю суміш фільтрували через шар з целіту і упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темної олії. MS (APCI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 301.

5-бром-3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін:



Енантімерно чистий ізомер R одержували способом, описаним для одержання рацемату, але, використовуючи описані вище енантімерно чисті вихідні речовини. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 1,74 (д, 3H), 6,40 (м, 1H), 6,52 (ушир, с, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,56 (с, 1H); MS m/z 382 ($\text{M}+1$).

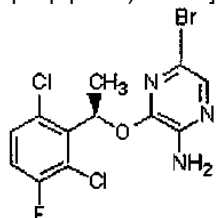
5-йод-3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін:



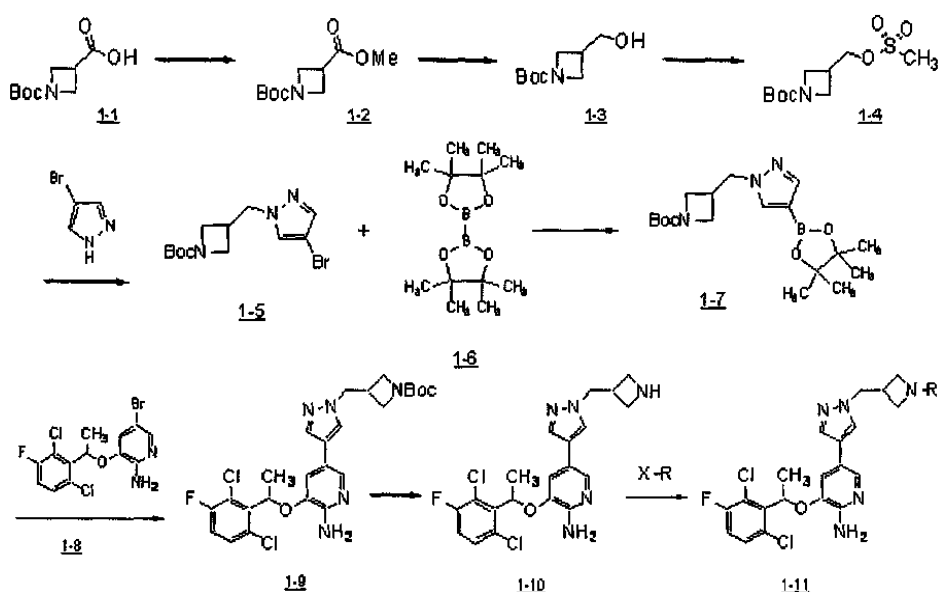
До перемішаного розчину 3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-2-аміну (0,97ммоль) в суміші оцтової кислоти (3мл) і H_2O (0,5мл) послідовно додавали періодну кислоту (60мг, 0,24ммоль), йод (130мг, 0,5ммоль) і сірчану кислоту (0,03мл). Одержаний розчин нагрівали до 80°C протягом 5 годин. Охолоджену реакційну суміш гасили Na_2SO_3 (80мг) і підлугували насиченим Na_2CO_3 (2×100мл) до pH7. Для екстрагування водного розчину додавали CH_2Cl_2 (2×50мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 потім фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюючи 35→40% EtOAc в гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої олії (254мг; 0,6ммоль; 61,6% вихід); MS (APCI), ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

426. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,81 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 3H), 4,86 (с, 2H), 5,98 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 6,96 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 7,08 (дд, $J=9,0$, 8,0Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,8$, 4,8Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H).

5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іамін:



Загальний спосіб 1



1-(Трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонову кислоту (1-1)(AXL016917, 1000мг, 4,97ммоль) розчиняли в MeOH (5мл)/толуол (20мл) і потім охолоджували до 0°C. Потім краплями додавали TMSCHNN (триметилсилілдіазометан) (7,45ммоль) протягом 15 хвилин, при цьому спостерігалось утворення деякої кількості пухирців. Колір розчину ставав прозорим і повільно ставав жовтим. Розчин перемішували протягом 10 хвилин при 0°C і потім нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім розчин концентрували і відсмоктували для видалення толуолу з одержанням 1,055г 1-трет-бутил 3-метил азетидин-1,3-дикарбоксилату (1-2), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення (вихід сирого продукту 99%).

1-Трет-бутил 3-метил азетидин-1,3-дикарбоксилат (1055мг, 4,90ммоль) розчиняли в ТГФ (17мл) і потім охолоджували до 0°C. Послідовно додавали MeOH (0,397мл, 9,80ммоль) і LiBH₄ (14,7ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин. Потім додавали 10%-ний водний розчин калій натрієвої солі тетрагідрату тартрату (сіль Rochelle) (30мл) і EtOAc (30мл) і розчин перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом 30 хвилин. Органічний шар відокремлювали і потім сушили (Na₂SO₄) і концентрували з одержанням 674мг трет-бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилату (1-3) у вигляді сирого продукту (прозора олія). Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трет-бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (674мг, 3,60ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (13мл, 0,25M) і потім послідовно додавали при 0°C MsCl Et₃N (1,0мл, 7,20ммоль), DMAP (44мг, 0,360ммоль) і метансульфонілхлорид (0,31мл, 3,96ммоль), додавання здійснювали повільно. Розчин нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Через 15 годин додавали насичений водний NaHCO₃ (50мл) і потім продукт екстрагували CH₂Cl₂ (2×5мл), і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали флеш-хроматографією (Biotage Horizon-10%EtOAc/рексан-100% EtOAc) з одержанням 962мг (1-4) у вигляді олії (кількісний вихід).

При кімнатній температурі Na (95%, 96мг, 3,99ммоль) змішували із ДМФ (10мл) в атмосфері N₂. Потім додавали 4-бромпіразол (533мг,

3,63ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додавали сполуку (1-4) і розчин нагрівали до 95°C. Через 2 години додавали насичений водний NH_4Cl (50мл) і потім EtOAc (50мл). Органічний екстракт сушили (Na_2SO_4) і концентрували, і потім пропускали через тонкий шар із силікагелю з 50% EtOAc /гексан з одержанням 846мг сирого продукту (1-5), що безпосередньо використовували на наступній стадії (вихід сирого продукту 74%).

Сполуку (1-5) (846мг, 2,68ммоль), сполуку (1-6) (815мг, 3,21ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (108мг, 0,133ммоль) і KOAc (893мг, 9,10ммоль) об'єднували в DMCO (10мл, продутий N_2 протягом 10 хвилин) і потім розчин нагрівали до 80°C. Через 16 годин розчин фільтрували через целіт і потім додавали H_2O (50мл) і EtOAc (50мл). Органічну фазу екстрагували і сушили (Na_2SO_4), концентрували, і потім пропускали через шар силікагелю з сумішшю 50% EtOAc /гексан. Розчинник концентрували з одержанням 1,22г сирого (1-7), що безпосередньо використовували на наступній стадії.

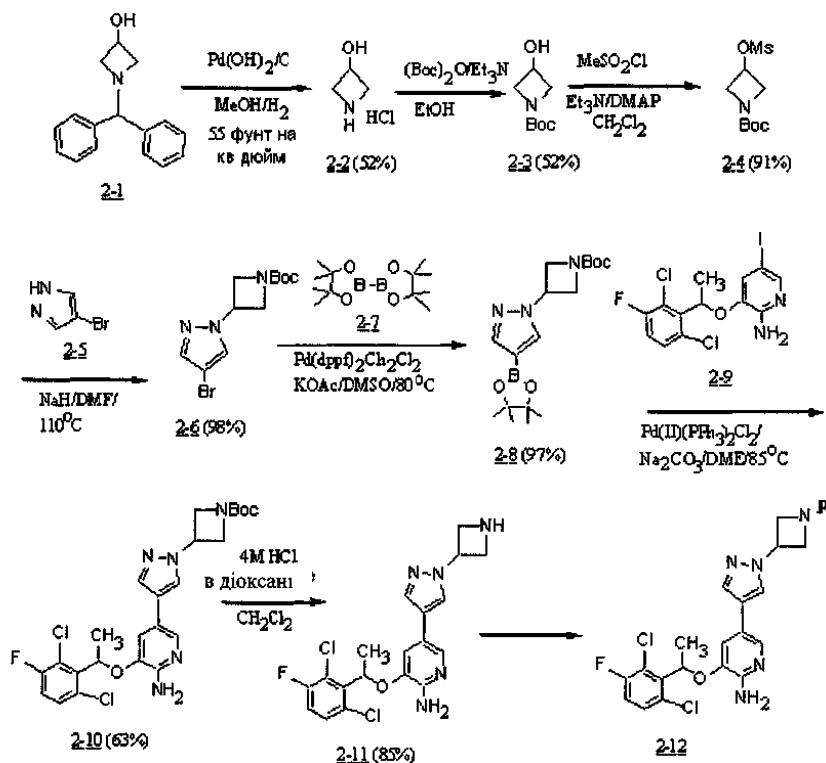
Ефір боронової кислоти (1-7) (4144мг, 11,4ммоль), сполуку (1-8) (2890мг, 7,60ммоль), дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладій(II) (534мг, 0,760ммоль), DME (40мл, дегазований протягом 30 хвилин за допомогою N_2) і 1н Na_2CO_3 (40мл, дегазований протягом 30 хвилин за допомогою N_2) об'єднували і нагрівали до 80°C. Через 16 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали EtOAc (80мл). Розчин фільтрували через целіт і потім додавали воду (80мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4)

і концентрували. Продукт очищали флеш-хроматографією з одержанням 1486мг сполуки (1-9) у вигляді коричневої твердої речовини (36 %).

Іонообмінну смолу DOWEX 50WX2-400, в кількості 1г, одержували, промиваючи її H_2O (500мл), 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, MeOH (5×250мл), CH_2Cl_2 (500мл) і гексаном (500мл). Потім DOWEX сушили у вакуумній печі при 40°C протягом 1 дня. Сполуку (1-9) розчиняли в MeOH і потім додавали DOWEX (588мг, 1,096ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім розчин фільтрували і залишок промивали MeOH (3×200мл) і промивання декантували. Потім смолу промивали 3,5М NH_3/MeOH і збирали. Потім розчин концентрували з одержанням 374мг сполуки (1-10) у вигляді смолистої твердої речовини (78%).

Для одержання сполуки формули (1-11) може бути здійснений наступний ілюстративний спосіб. Один молярний еквівалент сполуки (1-10) розчиняли в DMF або CH_2Cl_2 і потім додавали основу (3 молярних еквіваленти) і/або зв'язувальний реагент (1,5 молярних еквіваленти). До розчину додавали X-R (1,1 молярний еквівалент), де X являє собою, наприклад, Cl, Br, I, OMs, COCl , CO, COOH, етилен або карбонат, і R являє собою бажану групу, наприклад, показану у прикладах в даному документі або аналогічні групи. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали H_2O і EtOAc і органічну фазу екстрагували, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Сирий продукт може бути очищений препаративною ВЕРХ або іншими добре відомими в даній галузі способами з одержанням продукту (1-11).

Загальний спосіб 2



3-Азетидиол (2-2): Реакційну суміш HCl солі N-бензгідрілазетидин-3-олу (2,76г, 10,0ммоль) з гідроксидом паладію, 20%-ним Pd (суха основа) на C (400мг) в 50мл MeOH гідрували при 55 фунт на кв. дюйм протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар із целіту і ретельно промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі при кімнатній температурі на водній бані. Залишок обробляли ефіром (3×30мл) і розчинник декантували. Тверду речовину сушили на повітрі з одержанням 571мг продукту HCl солі (2-2) у вигляді білої твердої речовини (52% вихід). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- D_6) δ м. ч. 3,33 (с, 1H), 3,63-3,80 (м, 2H), 3,93-4,09 (м, 2H), 4,40-4,58 (м, 1H), 6,18 (д, $J=6,32\text{Гц}$, 1H).

Трет-бутиловий ефір 3-гідроксіязетидин-1-карбонової кислоти (3-3): До холодного (0°C лазня) перемішуваного розчину сполуки (2-2) (570мг, 5,20ммоль) в 10мл EtOH додавали Et_3N (1,8мл, 13,0ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (1,702г, 7,38ммоль). Одержану суміш у вигляді прозорого розчину перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між EtOAc (200мл) і 0,5н розчином лимонної кислоти (30мл; насичений сольовий розчин (30мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі з одержанням 899мг сполуки (2-3) у вигляді прозорої олії (52%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,42 (с, 9H), 3,78 (дд, $J=9,47$, 4,42Гц, 2H), 4,13 (дд, $J=9,35$, 6,57Гц, 2H), 4,49-4,63 (м, 1H).

Трет-бутиловий ефір 3-метансульфонілоксіазетидин-1-карбонової кислоти (2-4): До розчину сполуки (2-3) (466мг; 2,69ммоль) з Et_3N (0,75мл; 5,38ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (33мг, 0,269ммоль) в 10мл CH_2Cl_2 при 0°C додавали метансульфонілхлорид (0,25мл, 3,23ммоль). Одержану суміш у вигляді коричневого розчину перемішували при 0° до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили NaHCO_3 , потім розподіляли між CH_2Cl_2 (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім фільтрували через шар силікагелю, елюювали сумішшю гексан:EtOAc/1:1; фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 614мг сполуки (2-4) у вигляді жовтої олії (вихід 91%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,43 (с, 9H), 3,05 (с, 3H), 4,08 (дд, $J=10,36$, 4,29Гц, 2H), 4,26 (дд, $J=10,36$, 6,82Гц, 2H), 5,11-5,26 (м, 1H).

1-(Трет-бутиловий ефір 3-азетидин-1-карбонової кислоти)-4-бромпіразол (2-6): в 5мл-ову трубку для мікрохвильової обробки вміщували сполуку (2-4) (304мг, 1,21ммоль); 4-бромпіразол (2-5, 178мг, 1,21ммоль) і 60%-ний Na у мінеральному маслі (73мг, 1,82ммоль) з 2мл ДМФ. Одержану суміш нагрівали за допомогою ПВЧ випромінювання при 110°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл); сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі з одержанням 360мг сполуки (2-6) у вигляді жовтої олії (98%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- D_6) δ м. ч. 1,36-1,43 (м, 9H), 4,08

(с, 2H), 4,18-4,31 (м, 2H), 5,12-5,22 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,14 (с, 1H).

Трет-бутил 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксборолан-2-іл)-1P-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (2-8): Реакційну суміш сполуки (2-6) (225мг, 0,74ммоль) і біс(пінаколат)дибору (2-7, 227мг, 0,89ммоль) з KOAc (247мг, 2,52ммоль) в 3мл ДМСО продували N_2 протягом 15 хвилин, потім додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30мг, 2,52ммоль). Одержану суміш перемішували при 80°C в атмосфері N_2 протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар з целіту і ретельно промивали EtOAc. Фільтрат екстрагували H_2O (2×50мл), насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі. Потім залишок фільтрували через шар із силікагелю, елюювали сумішшю гексан:EtOAc/3:2. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 250мг сполуки (2-5) у вигляді чистої олії (вихід 97%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,18-1,27 (м, 9H), 1,28-1,34 (м, 6H), 1,41-1,49 (м, 6H), 4,22-4,33 (м, 2H), 4,36 (т, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 4,98-5,13 (м, 1H), 7,83 (с, 2H).

Трет-бутил 3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (2-10): Реакційну суміш сполуки (2-8) (459мг; 1,31ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-аміну (2-9) (374мг; 0,88ммоль) в 13мл простого диметилового ефіру етиленгліколю, безводний, (DME) продували N_2 протягом 15 хвилин, потім додавали $\text{Re}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (46мг, 0,07ммоль) і продовжували продувати N_2 протягом ще 15 хвилин. Після продування N_2 протягом 15 хвилин додавали інший 1,0н Na_2CO_3 розчин (3,9мл; 3,9ммоль). Одержану суміш перемішували при 85°C в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту і ретельно промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл); насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі. Для збирання бажаної фракції залишок очищали за допомогою системи Biotage (25M, 100% CH_2Cl_2 ; від 100% CH_2Cl_2 до 90% CH_2Cl_2 з 10% MeOH) з одержанням 421мг сполуки (2-10) у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору (вихід 92%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 1,17-1,26 (м, 9H), 1,80-1,87 (м, 3H), 4,04-4,18 (м, 2H), 4,20-4,33 (м, 2H), 4,34-4,41 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 5,02 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 1H), 7,04 (т, $J=8,46\text{Гц}$, 1H), 7,33-7,41 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H); LCMS обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_3$ (M+H), 523, знайдено 523.

5-(1-азетидин-3-іл-1H-піразол-4-іл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-2-амін (2-11): Реакційну суміш сполуки (2-10) (421мг; 0,81ммоль) з 4,0M HCl у діоксані (2,0мл; 8,1ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 перемішували при кімнатній температурі протягом 2,0 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок обробляли EtOAc. Осаджену тверду речовину відфільтровували і ретельно

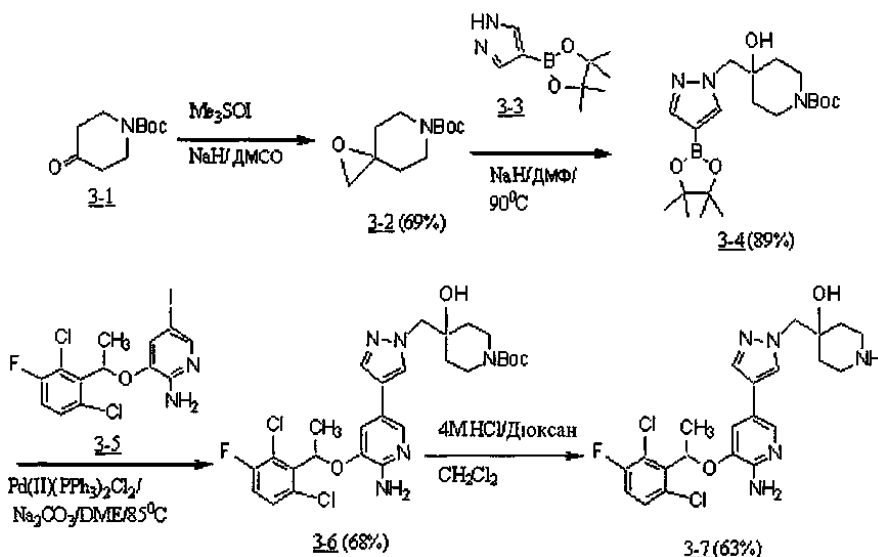
промивали EtOAc, гексаном, потім сушили у вакуумі з одержанням 275мг сполуки (2-11) у вигляді твердої HCl солі пісочного кольору (вихід 81%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ м. ч. 1,79-1,89 (м, 3H), 3,56 (с, 1H), 4,35 (с, 4H), 5,40 (с, 1H), 6,23 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,40-7,54 (м, 1H), 7,59 (дд, $J=8,84$, $5,05\text{Гц}$, 1H), 7,73-7,83 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 9,20 (с, 1H). LCMS обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$ (M+H), 423, знайдено 423.

Сполуки формули 2-12 можуть бути одержані за допомогою наступного ілюстративного способу: До реакційної суміші сполуки (2-11) (1,0екв.) з Et_3N (2,0екв.) в 2,0мл ДМФ при кімнатній температурі додавали алкілбромід (1,1екв.). Одержану суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл); насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім

концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою системи Dionex (від 5% до 95% MeCN:H $_2$ O мас 0,1% HOAc буфер) для збирання бажаної фракції з одержанням сполуки (2-12).

Альтернативно, сполуки формули 2-12 можуть бути одержані за допомогою наступного ілюстративного способу: До реакційного розчину алкіламіну (1,0екв.) з $i\text{Pr}_2\text{Et}$ (діізопропілетиламін) (3,0екв.) в 2,0мл ДМФ додавали HATU (1,5екв.). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали сполуку (2-11) (1,0екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл) і насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою системи Dionex (від 5% до 95% MeCN:H $_2$ O w 0,1% HOAc) для збирання бажаного продукту з одержанням сполуки (2-12).

Загальний спосіб 3:



Трет-бутил 1-окса-6-азаспіро[2,5]октан-6-карбоксилат (3-2): Розчин метиліду диметилсульфоксонію одержували в атмосфері N_2 з 60%-ної дисперсії Na у мінеральному маслі (440мг; 11,0ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (2,421г; 11,0ммоль) в 5мл безводного ДМСО. Краплями додавали інший розчин 1-Вос-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (3-1, 1,993г; 10,0ммоль) в 5мл ДМСО. Одержану суміш перемішували при 55°C протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш виливали в лід- H_2O і екстрагували EtOAc (2×200мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O (50мл); насиченим сольовим розчином (50мл) і потім сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі з одержанням 1,4791г сполуки (3-2) у вигляді жовтої олії (вихід 69%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- d) δ м. ч. 1,37-1,52 (м, 11H), 1,71-1,84 (м, 2H), 2,63-2,72 (м, 2H), 3,35-3,49 (м, 2H), 3,62-3,78 (м, 2H).

Трет-бутил 4-гідрокси-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат (3-4): Реакцій-

ну суміш сполуки (3-2) (214мг; 1,0ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (3-3, 194мг; 1,0ммоль) з 60%-ною дисперсією Na у мінеральному маслі (60мг; 1,5ммоль) в 3мл ДМФ перемішували при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням 361мг сполуки (3-4) у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору (89% вихід). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- d) δ м. ч. 1,21-1,34 (м, 12H), 1,39-1,50 (м, 9H), 1,56-1,78 (м, 4H), 3,14 (с, 2H), 3,72-3,91 (м, $J=32,34\text{Гц}$, 2H), 4,05 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,00 (с, 1H). LCMS обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}_5$ (M+H) 408, знайдено 408. ВЕРХ чистота 85%.

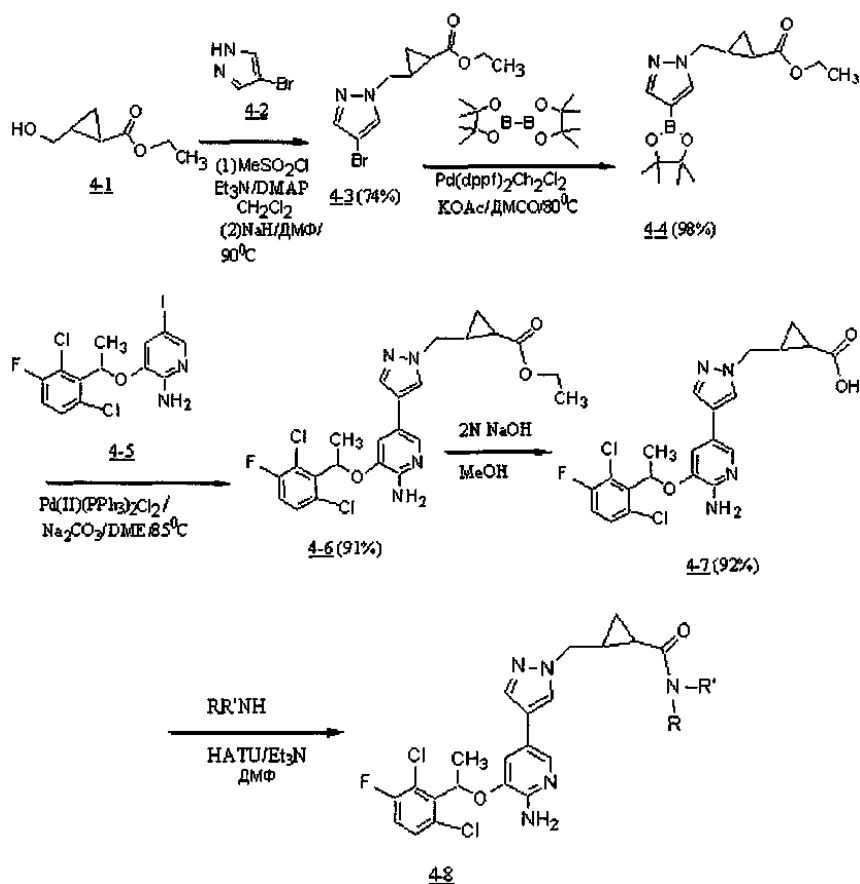
Трет-бутил 4-[[4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (3-6): Реакційну суміш сполуки (3-4) (361мг; 0,89ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-

йодпіридин-2-аміну (3-5) (378мг; 0,89ммоль) в 9,0мл простого диметилового ефіру етиленгліколю, безводний, (DME) продували N_2 протягом 15 хвилин, потім додавали $Pd(II)(PPh_3)_2Cl_2$ (32мг, 0,05ммоль) і продовжували продувати N_2 протягом ще 15 хвилин. Після продування N_2 протягом 15 хвилин додавали інший 1,0н розчин Na_2CO_3 (3,9мл; 3,9ммоль). Одержану суміш перемішували при $85^\circ C$ в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту і ретельно промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×50 мл); насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі. Для збирання бажаної фракції залишок очищали за допомогою системи Dionex (від 25% до 95% MeCN:H $_2$ O в 0,1% HOAc буфер) для збирання бажаної фракції з одержанням 147мг сполуки (3-6) у вигляді білої твердої речовини (28% вихід). 1H ЯМР (400МГц, DMSO- D_6) δ м. ч. 1,34-1,39 (м, 9H), 1,70-1,77 (м, 2H), 1,79 (д, $J=6,57$ Гц, 3H), 3,06 (д, $J=12,63$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 6,08 (д, $J=6,82$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,51-7,58 (м,

2H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,73 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H). LCMS обчислено для $C_{27}H_{32}Cl_2FN_5O_4$ (M+H), 581, знайдено 581. ВЕРХ чистота 87%.

4-[(4-[6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл)метил]піперидин-4-ол (3-7): Реакційну суміш сполуки (3-6) (145мг; 0,25ммоль) з 4,0М HCl у діоксані (2,0мл; 8,1ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 перемішували при кімнатній температурі протягом 2,0 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Для збирання бажаної фракції залишок очищали за допомогою системи Dionex (від 5% до 95% MeCN:H $_2$ O в 0,1% HOAc буфер) з одержанням 76мг сполуки (3-7) у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору (63% вихід). 1H ЯМР (400МГц, DMSO- D_6) δ м. ч. 1,41-1,55 (м, 2H), 1,59-1,71 (м, 2H), 1,81 (д, $J=6,57$ Гц, 3H), 2,88-3,00 (м, 2H), 3,02-3,14 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,14-6,27 (м, $J=6,57$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,40-7,49 (м, $J=8,72$, 8,72Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, $J=9,09$, 4,80Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,81 (с, 1H). LCMS обчислено для $C_{22}H_{24}Cl_2FN_5O_2$ (M+H) 481, знайдено 481. ВЕРХ чистота 98%. Аналітично ($C_{22}H_{24}Cl_2FN_5O_2 \times 2,2HOAc \times 2,3H_2O$) C, H, N.

Загальний спосіб 4:



Етил 2-[(4-бром-1H-піразол-1-іл)метил]циклопропанкарбоксилат (4-3): До реакційного розчину етил 2-(гідроксиметил)-циклопропанкарбоксилату (4-1) (577мг; 4,0ммоль) з Et_3N (1,1мл; 8,0ммоль) і DMAP (49мг; 0,4ммоль) в

12мл CH_2Cl_2 при $0^\circ C$ додавали метансульфонілхлорид (0,4мл; 4,8ммоль). Одержану суміш у вигляді суспензії коричневого кольору перемішували при від $0^\circ C$ до кімнатної температури в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш гасили $NaHCO_3$,

потім розподіляли між CH_2Cl_2 (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (50мл); насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім фільтрували через шар із силікагелю, елюювали сумішшю гексан:EtOAc/1:1. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 880мг етил

2-[[метилсульфоніл]окси]метил]циклопропанкарбоксилату у вигляді жовтої олії (вихід 99%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 0,91-1,02 (м, 1H), 1,26 (кв., J=6,99Гц, 3H), 1,29-1,36 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 3,99-4,24 (м, 4H).

Одержували реакційну суміш етил 2-[[метилсульфоніл]окси] метил]-циклопропанкарбоксилату (880мг; 4,0ммоль), 4-бромпіразолу (4-2, 588мг, 4,0ммоль) і 60%-ного Na у мінеральному маслі (240мг, 6,0ммоль) з 3,0мл ДМФ. Одержану суміш перемішували при 90°C в атмосфері N_2 протягом чотирьох годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл); насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі з одержанням 812мг сполуки (4-3) у вигляді жовтої олії (74%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 0,85 (дд, J=7,96, 3,16Гц, 1H), 0,88-0,98 (м, 1H), 1,18-1,29 (м, 3H), 1,56-1,71 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 4,07-4,17 (м, 2H), 7,45 (д, J=3,79Гц, 2H). LCMS обчислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_2$ (M+H) 274, знайдено 274. ВЕРХ чистота 95%.

Етил 2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксоболюлан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]циклопропанкарбоксилат (4-4): Реакційну суміш сполуки (4-3) (812мг, 2,97ммоль) і біс(пінаколат)дйбору (906мг, 3,57ммоль) з KOAc (991мг, 10,10ммоль) в 10,0мл ДМСО продували N_2 протягом 15 хвилин, потім додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (122мг, 0,15ммоль). Одержану суміш перемішували при 80°C в атмосфері N_2 протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар з целіту і ретельно промивали EtOAc. Фільтрат екстрагували H_2O (2×50мл), насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі. Потім залишок фільтрували через шар із силікагелю і елюювали сумішшю гексан:EtOAc/3:1. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 945мг сполуки (4-4) у вигляді жовтої олії (вихід 98%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 0,85 (дд, J=7,83, 3,03Гц, 1H), 0,90-0,96 (м, 1H), 1,20-1,24 (м, 3H), 1,29-1,34 (м, 12H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 3,96-4,07 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,15-4,23 (м, J=14,27, 6,44Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,77 (с, 1H).

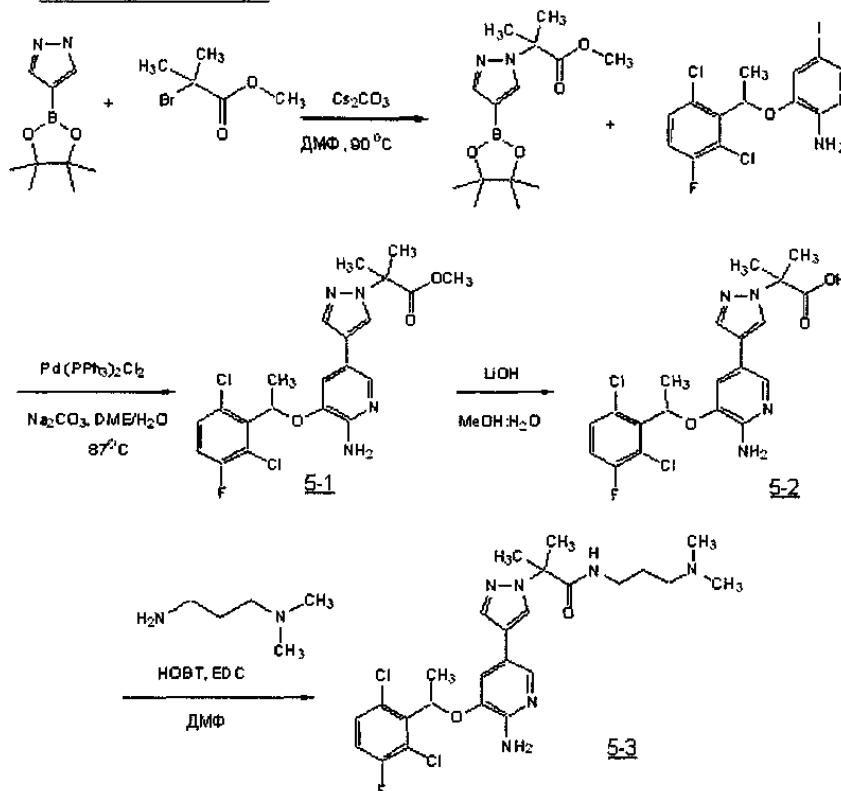
Етил 2-[[4-(6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]циклопропанкарбоксилат (4-6): Реакційну суміш сполуки (4-4) (643мг; 2,01ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-аміну (4-5) (572мг; 1,34ммоль) в 20,0мл простого диметилевого ефіру етиленгліколю, безводного, (DME) продували N_2 протягом 15 хвилин, потім додавали $\text{Pd}(\text{II})(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (71мг, 0,1ммоль) і продовжували продувати N_2 протягом ще 15 хвилин. Після про-

дування N_2 протягом 15 хвилин додавали ще 1,0н розчин Na_2CO_3 (6,0мл; 6,0ммоль). Одержану суміш перемішували при 85°C в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту і ретельно промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл); насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою системи Biotage (25M CH_2Cl_2 100%; CH_2Cl_2 100%-90% CH_2Cl_2 :10% MeOH) для збирання бажаної фракції з одержанням 600мг сполуки (4-6) у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору (вихід 91%). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 0,96-1,10 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,07Гц, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,95-4,14 (м, 4H), 5,66 (с, 2H), 6,08 (д, J=6,57Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,49-7,62 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,88 (с, 1H). LCMS обчислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$ (M+H), 494, знайдено 494. ВЕРХ чистота 95%.

2-[[4-(6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]циклопропанкарбонова кислота (4-7): До реакційного розчину сполуки (4-6) (377мг, 0,76ммоль) в 5,0мл MeOH при кімнатній температурі в атмосфері N_2 додавали інший 2,0н розчин NaOH (2) (1,5мл, 3,04ммоль). Одержану суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для видалення більшої частини MeOH і підкисляли 2M HCl до pH 4,0. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2×200мл); органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням 324мг сполуки (4-7) у вигляді жовтої твердої речовини (92% вихід). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 0,92-1,04 (м, 2H), 1,57-1,72 (м, 2H), 1,76-1,90 (м, 3H), 3,98-4,18 (м, 2H), 6,46 (с, 2H), 6,89-7,02 (м, 1H), 7,29-7,52 (м, 2H), 7,52-7,63 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 12,19 (с, 1H). LCMS обчислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$ (M-H) 463, знайдено 463. ВЕРХ чистота 87%.

2-[[4-(6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]-N-метилциклопропанкарбоксамід (4-8) (R=Me, R'=H): До реакційного розчину сполуки (4-7) (1,0екв.) з $i\text{Pr}_2\text{Et}$ (2,0екв.) в 1,0мл ДМФ додавали HATU (1,5екв.). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали алкіламін (1,1екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (2×50мл) і насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Зразок виділяли шляхом розподілу між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO_3 (50мл) і насиченим сольовим розчином (50мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок обробляли 1,0мл H_2O і ліофілізували з одержанням сполуки (4-8).

Загальний спосіб 5:



До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (5г, 25,77ммоль) і метилового ефіру 2-бром-2-метил-пропіонової кислоти (12,6г, 27,06ммоль) у ДМФ (85мл) додавали Cs₂CO₃ (12,6г, 38,65ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90°C на масляній бані протягом ночі. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водою і етилацетатом. Об'єднаний розчин етилацетату промивали п'ять разів водою, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням продукту метилового ефіру 2-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропіонової кислоти (4,776г, вихід 63%).

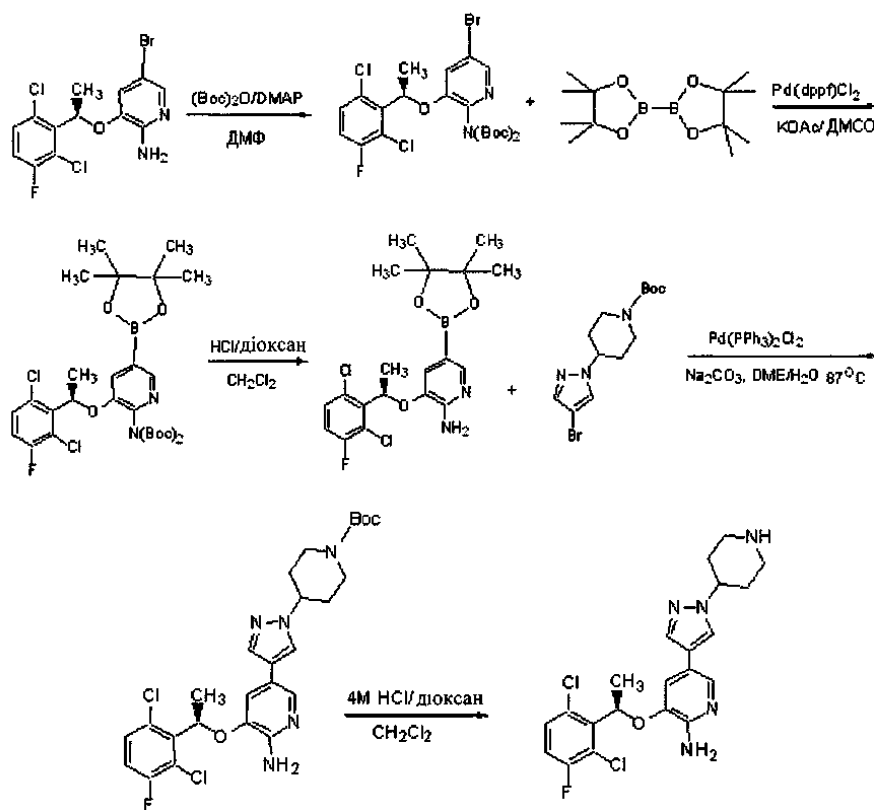
До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іламіну (6,363г, 14,901ммоль) і метилового ефіру 2-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропіонової кислоти (4,6г, 15,64ммоль) в DME (27мл) додавали розчин CsF (6,79г, 44,7ммоль) у воді (9,3мл). Реакційну суміш дегазували 3 рази N₂. Додавали Pd(dppf)CH₂Cl₂ і реакційну суміш дегазували 3 рази N₂. Реакцію нагрівали до 120°C у мікрохвильовій печі (додатковий Pd додавали з інтервалами, рівними 30 хвилин, до повного завершення реакції). Додавали воду і реакційну суміш екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням метилового ефіру 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем гра-

дієнтом 25%-50% EtOAc/рексан з одержанням метилового ефіру 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти (1,46г, вихід 21%) з R₀/11 (50% EtOAc/рексан).

До розчину метилового складного ефіру (2,92г, 6,25ммоль) в MeOH (31мл) додавали розчин LiOH (450мг, 18,76ммоль) у воді (6,25мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C доти, доки LCMS не показала завершення гідролізу (близько 45 хвилин). MeOH видаляли у вакуумі і додавали MeOH (2,5мл) і воду (1мл). Значення pH доводили до pH5 за допомогою 1н HCl, при якій продукт випадав в осад. Після фільтрування одержували продукт, 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонову кислоту (2,825г, кількісний вихід).

До розчину 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти (1,00г, 2,20ммоль) у ДМФ (5,5мл) додавали HOBt (300мг, 2,20ммоль), EDC (633мг, 3,30ммоль) і N,N=диметилпропан-1,3-діамін (225мг, 2,20ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш очищали за допомогою препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою C-18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з 0,1% оцтовою кислотою з одержанням 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(3-диметиламінопропіл)ізобутирамід (170мг, 14% вихід).

Загальний спосіб 6:



До розчину 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (12,83г, 33,76ммоль) у безводному ДМФ (100мл) додавали ди-трет-бутил дикарбонат (21,25г, 97,35ммоль) і 4-диметиламінопіридин (0,793г, 6,49ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері азоту. До суміші додавали насичений розчин NaHCO_3 (300мл) і екстрагували EtOAc ($3 \times 250\text{мл}$). Об'єднаний екстракт промивали водою ($5 \times 100\text{мл}$), насиченим NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, потім сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування, розпарювання і сушіння в глибокому вакуумі одержували ди-бос захищений 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін у вигляді не зовсім білого піноподібної твердої речовини (19,59г, 100% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц) δ 8,18 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,48 (т, 1H), 6,25 (кв., 1H), 1,75 (д, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,19 (с, 9H).

До розчину ди-бос заміщеного 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (19,58г, 33,76ммоль) у ДМСО (68мл) додавали ацетат калію (11,26г, 114,78ммоль) і біс(пінаcolato)дибор (10,29г, 40,51ммоль). Суміш дегазували і насичували три рази азотом, потім додавали $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,38г, 1,69ммоль). Реакційну суміш дегазували і насичували три рази азотом, і потім перемішували при 80°C на масляній бані в атмосфері азоту протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100мл) і фільтрували через шар з целіту, який промивали

етилацетатом. Об'єднаний етилацетатний розчин (700мл) промивали водою ($5 \times 100\text{мл}$), насиченим сольовим розчином (100мл) і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування і концентрування, залишок очищували на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю EtOAc /рексан (0%-50%) з одержанням ди-бос захищеного 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну у вигляді піноподібної твердої речовини (20,59г, вихід 97%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц) δ 8,20 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,47 (т, 1H), 6,20 (кв., 1H), 1,73 (д, 3H), 1,50-1,13 (м, 30H).

До розчину ди-бос захищеного 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну (20,34г, 32,42ммоль) в CH_2Cl_2 (80мл) додавали розчин сухого HCl у діоксані (4н, 40,5мл, 162ммоль). Реакційний розчин перемішували при 40°C на масляній бані в атмосфері азоту протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (400мл), потім обережно, але швидко промивали насиченим розчином NaHCO_3 доти, доки водний шар не ставав основним ($\text{pH} > 8$). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Після фільтрування, розпарювання і сушіння у високому вакуумі одержували 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін у вигляді не зовсім білої піноподібної твердої речовини (13,48г, 97% вихід). ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц) δ 8,20 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,47 (т, 1H), 6,20 (кв., 1H), 1,73 (д, 3H), 1,50-1,13 (м, 30H).

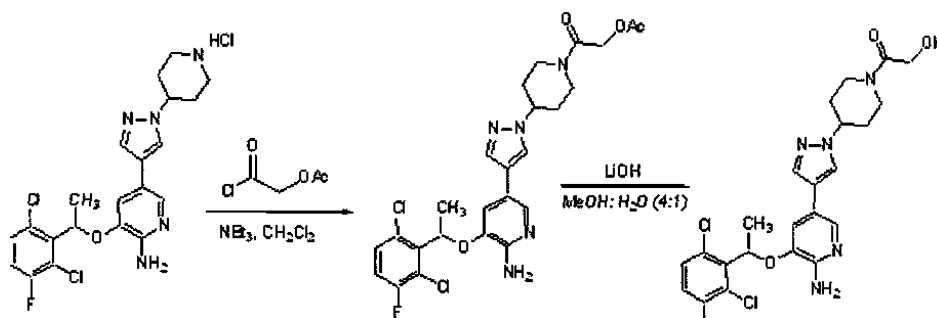
d_6 , 400МГц) δ 8,01 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (т, 1H), 6,12 (кв., 1H), 5,08 (ушир.с, 2H), 1,81 (д, 3H), 1,30 (с, 6H), 1,28 (с, 6H).

До перемішаного розчину 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іламіну (4,2711г, 10,0ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (дивіться спосіб 11) (3,9628г, 12,0ммоль) в DME (40мл) додавали розчин Na_2CO_3 (3,1787г, 30,0ммоль) у воді (10мл). Розчин дегазували і насичували азотом три рази. До розчину додавали $\text{Pa}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (351мг, 0,50ммоль). Реакційний розчин дегазували і знову насичували азотом три рази. Реакційний розчин перемішували при 87°C на масляній бані протягом близько 16 годин (або доти, доки не витратиться боран пінаколовий складний ефір), охолоджували до кімнатної температури і розбавляли EtOAc (200мл). Реакційну суміш фільтрували через шар з целіту і промивали EtOAc. Розчин EtOAc промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Сирий продукт очищали на колонку із силікагелем, елюючи системою EtOAc/гексан (від 0% EtOAc до 100% EtOAc) з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-{6-аміно-

5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (3,4167г, вихід 65%, чистота ~95%) з R_f 0,15 (50% EtOAc/гексан). MS m/e 550 ($M+1$)⁺.

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (566,7мг, 1,03ммоль) у метанолі (5мл) або дихлорметані (30мл) додавали 4н HCl/діоксан (15мл). Розчин перемішували протягом близько 1 години або до завершення видалення захисної групи. Розчинники упарювали і залишок розчиняли в метанолі і очищали препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою C-18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з 0,1% оцтовою кислотою від 5% до 30% лінійного градієнта. Після ліофілізації одержували ацетат 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну у вигляді білої твердої речовини (410мг, вихід 78%, 100%-на чистота по ВЕРХ, 96,4% е.н.). ¹H ЯМР (DMSO- d_6 , 400МГц) δ 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,02 (кв., 1H), 5,57 (ушир.с, 2H), 4,09 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,73 (д, 3H), 1,70 (м, 2H). MS m/e 450 ($M+1$)⁺.

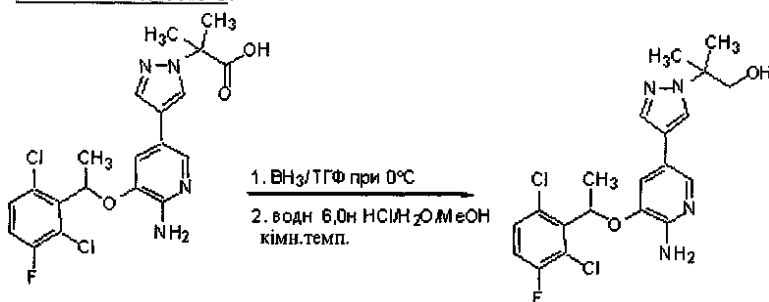
Загальний спосіб 7:



До суспензії 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну у вигляді HCl солі (спосіб 6) (150мг, 0,288ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) додавали NEt_3 (0,121мл, 0,863ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали хлоркарбонілметиловий ефір оцтової кислоти і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою LC-MS, і після завершення перетворення до бажаного продукту додавали воду (2мл). Реакційну суміш екстрагували EtOAc (4×10мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням кількісного виходу 2-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-

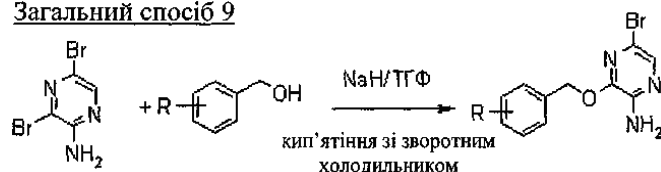
іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру оцтової кислоти (164мг, кількісний вихід).

До розчину 2-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру оцтової кислоти (164мг, 0,298ммоль) в MeOH (4мл) додавали LiOH (7мг, 0,298ммоль), розчинений в 1мл води. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, і LC-MS показала завершення перетворення до 1-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанону. Продукт очищали препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою C-18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з вмістом 0,1% оцтової кислоти від 10% до 40%.

Загальний спосіб 8:

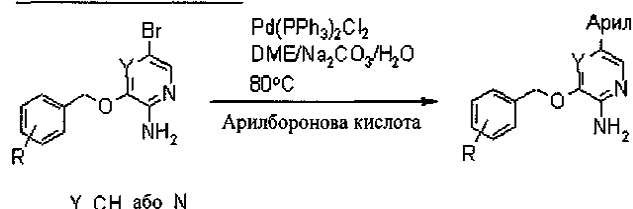
Посудину об'ємом 100мл, оснащений мішалкою, сушили в печі і охолоджували в атмосфері сухого азоту. Посудина була обладнана кришкою у вигляді гумової груші. Посудину занурювали в баню із крижаною водою в атмосфері азоту, і вводили 1,6мл (1,6ммоль) 1,0М розчину борану в ТГФ. Потім вводили 2-(4-{5-аміно-6-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонову кислоту (спосіб 5) (0,1г, 0,221ммоль) у безводному ТГФ (1,0мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 5 годин і повільно додавали 6N HCl (1,1мл), і потім вводили H₂O (1,1мл) і MeOH (7,4мл). Реакційну суміш безупинно пере-

мішували протягом ночі. Більшу частину розчинників упарювали у вакуумі і потім, для доведення pH до 11, використовували 1 н розчин NaOH. Додавали воду і розчин екстрагували EtOAc (3×30мл) і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування і концентрування, сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з вмістом 0,1% оцтової кислоти від 10% до 60%. Після ліофілізації чистих фракцій одержували ацетат 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропан-1-олу у вигляді білої твердої речовини (21мг, 22% вихід).

Загальний спосіб 9

До охолодженого льодом розчину заміщеного бензилового спирту (1,0 молярний еквівалент) і безводного тетрагідрофурану (0,14М) повільно в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (1,0 молярний еквівалент). Після перемішування протягом 30 хвилин, за допомогою додаткової лійки краплями з високою швидкістю додавали 3,5-дибромпіразин-2-іламін (1,0 молярний еквівалент) у тетрагідрофурани (0,56М). Після завершення додавання крижану баню забирали і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту і контролювали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою. Через 18 годин ВЕРХ звичайно

показувала, що основна частина вихідного 3,5-дибромпіразин-2-іламіну витрачалась, і реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували, розбавляли етилацетатом і промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали, використовуючи силікагель, елюючи сумішшю 1:1 етилацетат/дихлорметан з одержанням 5-бром-3-(заміщений-бензилокси)піразин-2-іламіну у вигляді білої твердої речовини з виходом 60-90%.

Загальний спосіб 10

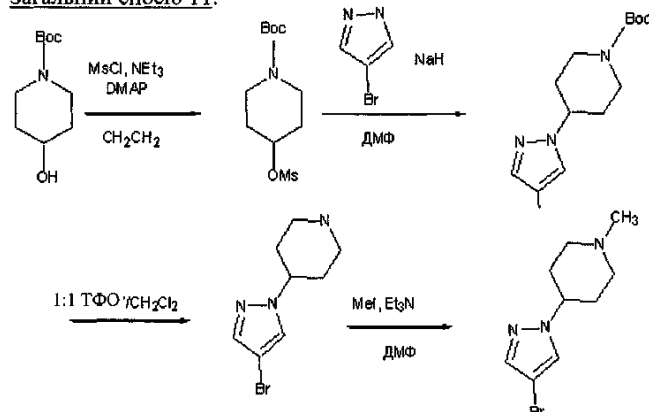
Суміш 5-бром-3-(заміщений-бензилокси)піридин-2-іламіну або 5-бром-3-(заміщений-бензилокси)піразин-2-іламіну (1 молярний еквівалент), заміщеної 4-піразолілборонової кислоти або складного ефіру (1,2 молярних еквіваленти), хлориду біс(трифенілфосфін)паладію II

(0,03 молярних еквіваленти) і карбонату натрію (3,0 молярних еквіваленти) в диметиловому ефірі етиленгліколю і воді (4:1, 0,2М) дегазували і насичували азотом три рази, і потім нагрівали зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури і розбавляли етилацетатом. Суміш промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і очищали на колонці із силікагелем з одержанням 5-(заміщений піразол-4-іл)-3-

(заміщений-бензилокси)піридин-2-іламіну або 5-(заміщений піразол-4-іл)-3-(заміщений-бензилокси)піразин-2-іламіну.

Загальний спосіб 11:



До перемішаного розчину трет-бутилового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (7,94г, 39,45ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл), охолодженого до 0°C , повільно додавали NEt_3 (5,54мл, 39,45ммоль), потім метансульфонілхлорид (3,06мл, 39,45ммоль) і DMAP (48мг, 0,39ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали воду (30мл). Екстрагували CH_2Cl_2 (3×30мл), потім сушили (Na_2SO_4) і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням трет-бутилового ефіру 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (11,00г, вихід >99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 4,89 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

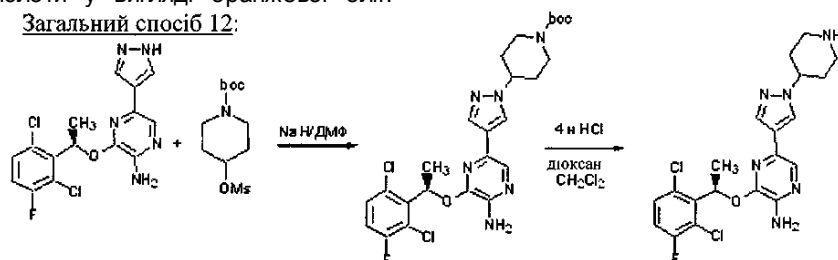
До перемішаного розчину 4-бромпіразолу (10, 44г, 71,03ммоль) у безводному ДМФ (96мл), охолодженому до 0°C , повільно додавали Na (60%-ний у мінеральному маслі) (3,13г, 78,133ммоль). Розчин перемішували протягом 1 години при 0°C . Повільно додавали трет-бутиловий ефір 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти (19,82г, 71,03ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом ночі або доти, доки не витратиться піразол за даними ЯМР. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (20мл), потім екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином NaCl (4×20мл), сушили Na_2SO_4 і концентрували з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді оранжевої олії.

Олію очищували, використовуючи хроматографію на колонку із силікагелем, елюючи від 10% EtOAc/гексан до 25% EtOAc/гексан з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (10,55г, 45% вихід) з $R_f=0,4$ (25% EtOAc/гексан, використовуючи йод як барвник). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,46 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,23 (м, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (500мг, 1,515ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) додавали ТФО (3мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, доки LCMS не показувала завершення реакції. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в MeOH (15мл). pH розчину доводили до 9 за допомогою гідроксидної смоли з одержанням 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидину.

До розчину 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидину (375мг, 1,63ммоль) у ДМФ (3,26мл) додавали NEt_3 (230мкл, 1,63ммоль) і перемішували протягом 5 хвилин. Додавали метилйодид (Me) (1,63мл, 1M Me у ДМФ, свіжоодержаний) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду і розчин екстрагували EtOAc (4×10мл). Органічний розчин промивали насиченим сольовим розчином, сушили Na_2SO_4 , концентрували і сушили у вакуумі з одержанням 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидину (251мг, вихід 63%).

Загальний спосіб 12:

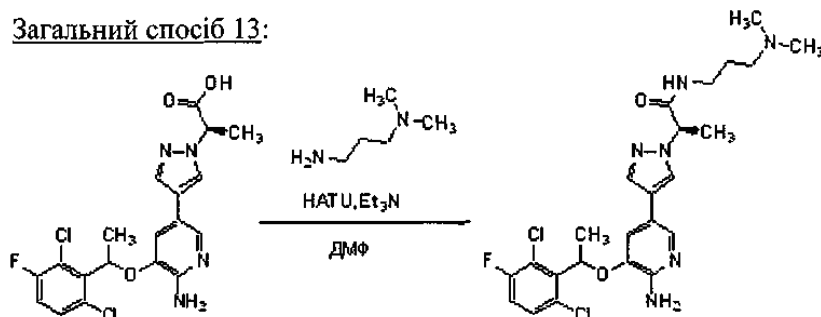


До розчину 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну (295мг, 0,80ммоль) у безводному ДМФ (4мл) додавали Na (60%-ний у мінеральному маслі, 30,7мг, 0,80ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 0,5 годин, і потім вводили трет-бутиловий ефір 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти (223,5мг, 0,80ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90°C на масляній бані протягом 0,5 годин в атмосфері азоту і охолоджували до кімнатної температури. До суміші повільно додавали воду, потім екстрагували EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Сирий продукт очищали на колонку із силікагелем з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламіну

іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (265мг, 59% вихід).

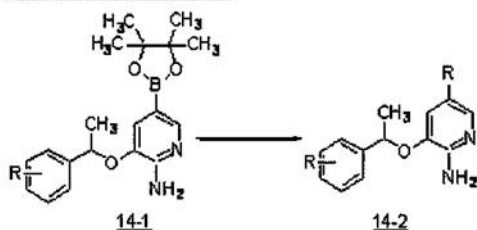
До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-{5-аміно-6-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (265мг, 0,48ммоль) в CH₂Cl₂ додавали суміш 4н HCl/діоксан (4мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Після розпарювання залишок розчиняли в метанолі (2,5мл) і очищували препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою C-18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода, що містить 0,1% оцтової кислоти, з лінійним градієнтом 10%-40%. Після ліофілізації одержували ацетат 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну у вигляді білої твердої речовини (125мг, вихід 51%).

Загальний спосіб 13:

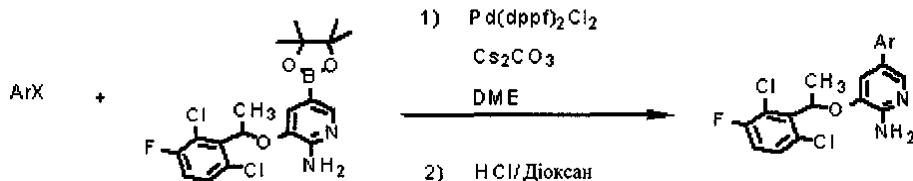


До розчину 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропіонової кислоти (69мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,024мл, 0,17ммоль) і 3-диметиламінопропіламіну (0,022мл, 0,17ммоль) в 1,6мл ДМФ додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній пентафторид фосфору (HATU) (66мг, 0,17ммоль). Після перемішування протягом 3 годин реакційну суміш концентрували розпарюванням на роторі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на колонку із силікагелем, використовуючи градієнтне елювання дихлорметаном, метанолом, гідроксидом амонію, з одержанням 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(3-диметиламіно-пропіл)пропіонамиду (41мг, 50%).

Загальний спосіб 14:

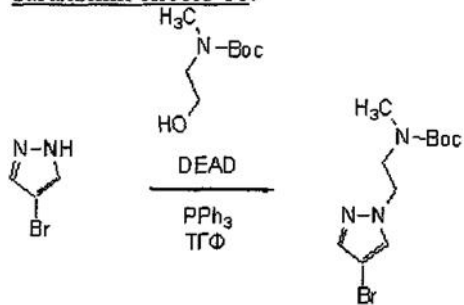
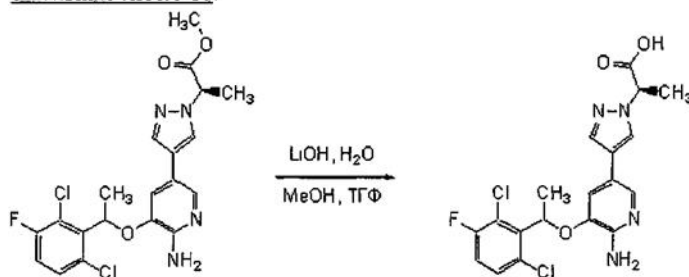


Сполуку 14-1 (1,3 молярних еквіваленти) додавали до розчину арилгалогеніду (0,21ммоль) в 3мл DME. Суміш продували азотом декілька разів і потім додавали дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярний еквівалент). До реакційної суміші додавали карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 0,6мл H₂O і одержаний розчин нагрівали до 85°C протягом 12 годин. Для гасіння реакції до реакційної суміші додавали воду. Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc. Шар EtOAc сушили над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровували і фільтрат упарювали з одержанням темно-коричневого маслянистого залишку. Залишок очищали за допомогою хроматографії на колонку із силікагелем (елуюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 14-2.

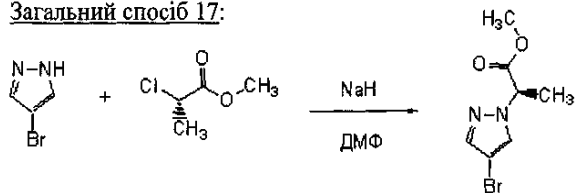
Загальний спосіб 15:

Даний загальний спосіб ілюструє конкретний приклад одержання (6-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл)-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл}феніл)метанону, але може бути застосований для одержання інших сполук шляхом відповідного вибору арилгалогеніду або гетероарилгалогеніду Ar.

До суміші трет-бутилового ефіру [3-(4-йодбензоїл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-іл]карбамінової кислоти (100мг, 0,234ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну (100мг, 0,234ммоль) в DME (2мл) додавали $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10мг, 0,012ммоль) і Cs_2CO_3 (351мг, 0,702ммоль). В суміш барботували азот протягом 10 хвилин, потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 30 хвилин. LCMS показувала, що реакція завершилась. Сиру реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім промивали водою і насиченим сольовим розчином. Розчин сушили над MgSO_4 . Очищення препаративною ВЕРХ давала тверду речовину. Тверду речовину перемішували з сумішшю 4 н HCl /діоксан (3мл) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Видалення летких речовин давало залишок, який очищували препаративною ВЕРХ з одержанням (6-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл)-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл}феніл)метанону (30мг, вихід 26%).

Загальний спосіб 16:Загальний спосіб 18:

До розчину трифенілфосфіну (0,80г, 3,1ммоль) у ТГФ (20мл) при 0°C додавали діетилазодикарбоксилат (0,48мл, 3,1ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин, додавали 4-бромпіразол (0,30мг, 2,0ммоль). Через ще 5 хвилин перемішування додавали трет-бутиловий ефір (2-гідроксietил)-метилкарбамінової кислоти (0,45г, 2,6ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і фільтрували. Фільтрат концентрували роторним розпарюванням. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, етилацетатом з одержанням трет-бутилового ефіру [2-(4-бромпіразол-1-іл)етил]метилкарбамінової кислоти (541мг, 87%).

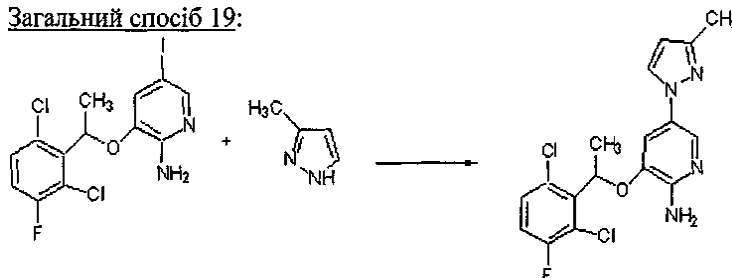
Загальний спосіб 17:

До розчину 4-бром-4Н-піразолу (0,60г, 4,1ммоль) у ДМФ (10мл) додавали гідрід натрію (0,12г, 4,9ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали розчин метилового ефіру 2-хлорпропіонової кислоти в ДМФ (4мл). Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Фази розділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували за допомогою роторного розпарювання. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем, використовуючи градієнтне елюювання етилацетатом і гексаном з одержанням метилового ефіру 2-(4-бромпіразол-1-іл)пропіонової кислоти (733мг, 77%).

До розчину метилового ефіру 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропіонової кислоти (70мг, 0,15ммоль) в суміші ТГФ (1,5мл) і MeOH (0,4мл) додавали розчин LiOH (34мг, 1,4ммоль) у воді (0,4мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і напівнасиченим насиченим сольовим розчином. До-

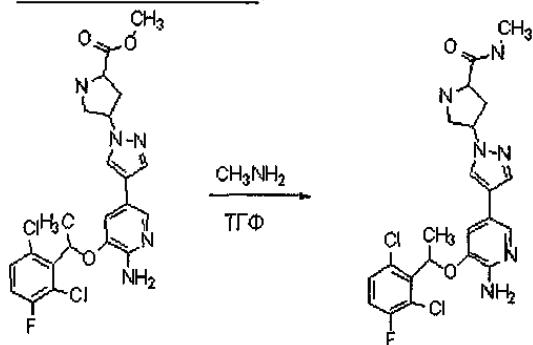
давали невелику кількість етанолу і pH доводили до 7 за допомогою 1М HCl. Фази розділяли, і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували за допомогою роторного розпарювання з одержанням 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропіонової кислоти (69мг, 100%).

Загальний спосіб 19:



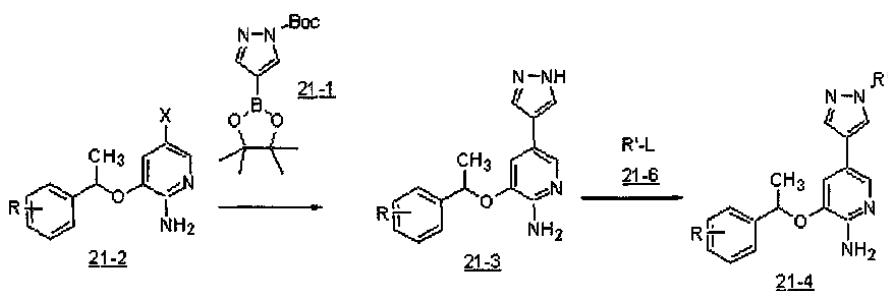
До перемішаного розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-іламіну (100мг, 0,23ммоль) і 3-метил-1H-піразолу (59мг, 0,70ммоль) у ДМСО (1мл) додавали K₃PO₄ (101мг, 0,47ммоль), додекан (0,015мл, 0,05ммоль), циклогександіамін (0,009мл, 0,07ммоль) і йодид міді (Cu) (14мг, 0,07ммоль). У розчин барботували азот протягом 5 хвилин, потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 2 годин, LCMS показувала, що реакція завершена, суміш очищали препаративною ВЕРХ із одержанням 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(3-метилпіразол-1-іл)піридин-2-іламіну (30мг), вихід 34,2%.

Загальний спосіб 20:



До перемішаного розчину метилового ефіру 4-(3-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідін-2-карбонової кислоти (105мг, 0,21ммоль) у ТГФ (5мл) додавали 2М CH₃NH₂ у ТГФ (1,06мл, 2,12ммоль), суміш перемішували і нагрівали при 55°C протягом 18 годин, LCMS підтверджувала, що реакція завершена, видаляли ТГФ, залишок очищали препаративною ВЕРХ із одержанням метиламіду 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідін-2-карбонової кислоти (30мг), вихід 28,6%.

Загальний спосіб 21:

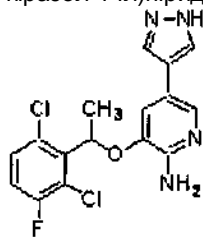


x=Br, I

L=Br, OMs

Трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (21-1): До розчину 4,4,5,5-тетраметил-2-(1H-піразол-4-іл)-1,3,2-діоксaborolanу (6ммоль) в 40мл ДМФ додавали ди-трет-бутил дикарбонат (7,2 молярних еквіваленти), 4-(диметиламіно)піридин (0,84 молярних еквіваленти). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Для гасіння реакції до реакційної суміші додавали воду. Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc. EtOAc-ий шар сушили над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровували і фільтрат упарювали з одержанням сполуки 21-1 (1,32г; 4,56ммоль; 76%) у вигляді коричнево-жовтого маслянистого залишку. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,32 (с, 12H), 1,63 (с, 9H), 7,91 (с, 1H), 8,37 (с, 1H). Залишок використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

Сполука 21-3 ілюстрована конкретним прикладом 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридину-2-аміну (21-3а):

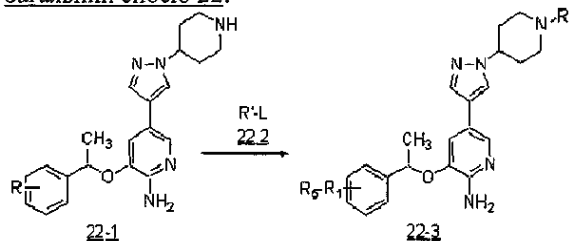


До розчину сполуки 21-2а (сполука 21-2, із замісниками R для одержання 2,6-дихлор-3-фторфенілу) (1,92ммоль) в 20мл DME додавали сполуку 21-1 (1,0 молярний еквівалент). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 30 хвилин і потім додавали дихлорбіс(трифенілфосфіно) паладій (II) (0,05 молярних еквіваленти). До реакційної суміші додавали карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 4мл H₂O і одержаний розчин нагрівали до 85°C протягом 12 годин. Використовувані альтернативні основи являли собою CsF і Cs₂CO₃ з 1 або 2 еквівалентами складного ефіру боронової кислоти, і при кімнатній температурі (CsF) або 80°C (всі). Для гасіння реакції до реакційної суміші додавали воду. Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc (150мл×2). EtOAc-ний шар сушили над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровували і фільтрат упарювали з одержанням темно-коричневого маслянистого залишку. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи 0→10% MeOH в етилацетаті) з одержанням бажаного продукту, сполука 21-3а (2,05г, вихід 53,6%).

¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,60 (с, 1H), 1,84 (д, J=6,57Гц, 3H), 5,07 (с, 2H), 6,06 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,77Гц, 1H), 6,96-7,06 (м, 1H), 7,22-7,33 (м, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,80 (д, J=1,52Гц, 1H).

Для одержання сполуки формули 21-4 може бути використаний наступний ілюстративний спосіб: до розчину сполуки 21-3 (0,87ммоль) в 10мл ДМФ додавали гідрід натрію (1,2 молярних еквіваленти). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 30 хвилин і потім додавали сполуку 21-6 (1 молярний еквівалент). Одержаний розчин нагрівали при 85-90°C протягом 12 годин. До реакційної суміші для гасіння реакції додавали воду (20мл). Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc (50мл×2). EtOAc-ний шар сушили над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи EtOAc в гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки 21-4 (вихід 20-50%).

Загальний спосіб 22:

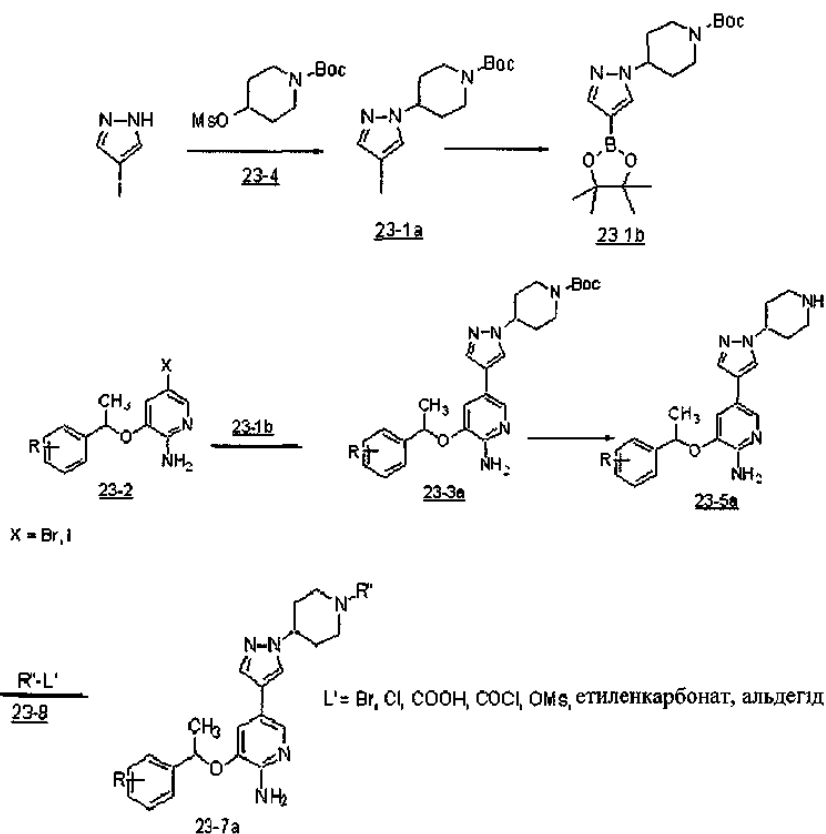


L= Br, Cl, COOH, COCl, OMs, етиленкарбонат, альдегід

Сполуки формули 22-3 можуть бути одержані за допомогою наступного ілюстративного способу: Сполуку 22-2 (1,2 молярних еквіваленти) додавали до розчину сполуки 22-1 (0,24ммоль) і основи (3-5 молярних еквівалентів) і/або сполучного реагенту (1 молярний еквівалент) в 5мл ДМФ. Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 12 годин. Для гасіння реакції до реакційної суміші додавали воду (20мл). Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc (50мл×2). EtOAc-ний шар сушили над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровували і фільтрат упарювали. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполука 22-3.

Загальний спосіб 23:

Наступний спосіб може бути використаний для одержання похідних піперидин-тразол-2-амінопіридину.



Трет-бутил 4-(4-йод-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (23-1a)

До перемішаного розчину 4-йодпіразолу (0,57ммоль) у ДМФ (2л) при 4°C додавали частинами Na (1,2екв., 0,68ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 1 години при 4°C і потім додавали сполуку 23-4 (1,1екв., 0,63ммоль). Одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 12 годин. Реакцію гасили H₂O і екстрагували EtOAc декілька разів. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували, концентрували з одержанням оранжевої олії. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи 5% EtOAc у пентані) з одержанням сполуки 23-1a у вигляді білої твердої речовини (140г, 66%).

Трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (23-b)

До розчину сполуки 23-1a (140г, 0,37ммоль) в 1,5л ДМСО послідовно додавали біса(пінаколато)дибор (1,4екв., 134г, 0,52ммоль) і ацетат калію (4екв., 145г, 1,48ммоль). Суміш декілька разів продували азотом і потім додавали дихлорбіс(трифенілфосфіно) паладій (II) (0,05екв., 12,9г, 0,018ммоль). Одержану суміш нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар з целіту і промивали EtOAc. Фільтрат промивали насиченим NaCl (500мл×2), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи 5% EtOAc в гексані) з одержан-

ням сполуки 23-1b у вигляді білої твердої речовини (55г, 40%).

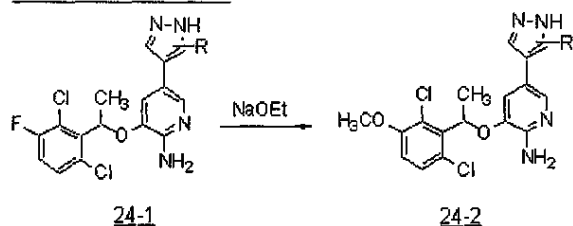
До розчину сполуки 23-1b (1,3 молярних еквіваленти) в 15мл DME додавали сполуку 23-2 (1,0 молярних еквіваленти). Суміш декілька разів продували азотом і потім додавали дихлорбіс(трифенілфосфіно) паладій (II) (0,05 молярних еквіваленти). До реакційної суміші додавали карбонат цезію (3 молярних еквіваленти) в 4мл H₂O і одержаний розчин нагрівали до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші для гасіння реакції додавали воду (10мл). Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc (150мл×2). EtOAc-ний шар сушили над Na₂SO₄. Відфільтровували Na₂SO₄ і фільтрат упарювали з одержанням темно-коричневого маслянистого залишку. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи 75→100% EtOAc в гексані) з одержанням сполуки 23-3a (вихід 61%).

До розчину сполуки 23-3a (0,63ммоль) в MeOH (4мл) додавали гідрохлорид (19екв., 12ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник упарювали і додавали H₂O (10мл). Для нейтралізації розчину до pH7 додавали насичений NaHCO₃ (водний). Для екстрагування водного розчину додавали етилацетат (100мл×2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали з одержанням сполуки 23-5a у вигляді твердого залишку (0,6ммоль, вихід 95%).

Сполуки формули 23-7 можуть бути одержані згідно з наступним загальним способом: До розчину сполуки 23-5a (0,24ммоль) і основи (3-5 моляр-

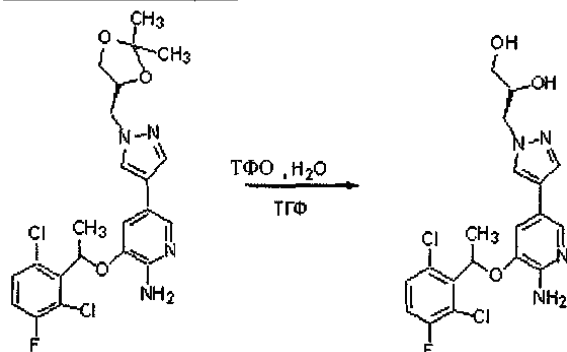
них еквіваленти) і/або зв'язувального реагенту (1 молярний еквівалент) в 5мл ДМФ додавали сполуку 23-8 (1,2 молярних еквіваленти). Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 12 годин. Для гасіння реакції до реакційної суміші додавали воду (20мл). Потім для екстрагування водного розчину додавали EtOAc (50мл×2). EtOAc-ний шар сушили над Na₂SO₄ Na₂SO₄ відфільтровували і фільтрат упарювали з одержанням маслянистого залишку. Залишок очищали хроматографією на колонці із силікагелем (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполука 23-7а.

Загальний спосіб 24:



3-Метокси сполуки можуть бути одержані з відповідних 3-фтор сполук наступним загальним способом. До 4мл ДМСО додавали 0,124мл етанолу, потім 32мг Na. Після перемішування протягом 30 хвилин додавали 250мг сполуки 24-1 і реакційну суміш нагрівали до 40°C. Через три години реакційну суміш охолоджували, виливали у воду для осадження. Після нейтралізації до pH6 виділяли продукт 24-2.

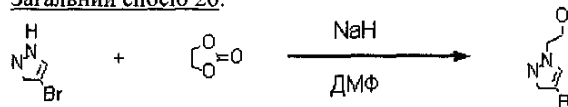
Загальний спосіб 25:



До перемішаного розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]піридин-2-іламіну (150мг, 0,31ммоль) у ТГФ (3мл) і Н₂О (2мл) додавали ТФО (2мл) при 0°C, суміш перемішували і нагрівали до кімнатної температури, по-

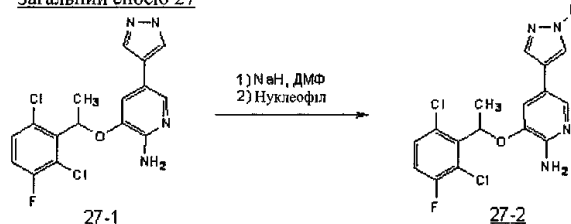
тім нагрівали при 50°C протягом 5 годин, LCMS підтверджувала, що реакція завершена, видаляли ТГФ, залишок очищали препаративною ВЕРХ із одержанням 3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропан-1,2-діолу (102мг), вихід 74,2%.

Загальний спосіб 26:



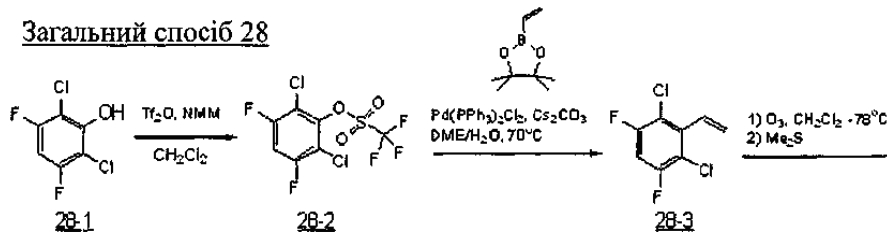
До перемішаного розчину 4-бром-1Н-піразолу в ДМФ при кімнатній температурі додавали гідрид натрію. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, додавали [1,3]діоксолан-2-он, суміш перемішували і повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакцію контролювали за допомогою ТСХ. Після завершення взаємодії додавали EtOAc, промивали насиченим NaHCO₃, водою і насиченим сольовим розчином, сушили Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою силікагелю, елюенти EtOAc і DCM 10%, з одержанням 2-(4-бромпіразол-1-іл)етанолу 0,22г, вихід 34%. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D), δ м. ч. 7,49 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,18-4,23 (м, 2H), 3,93-3,98 (м, 2H), 3,09 (с, 1H).

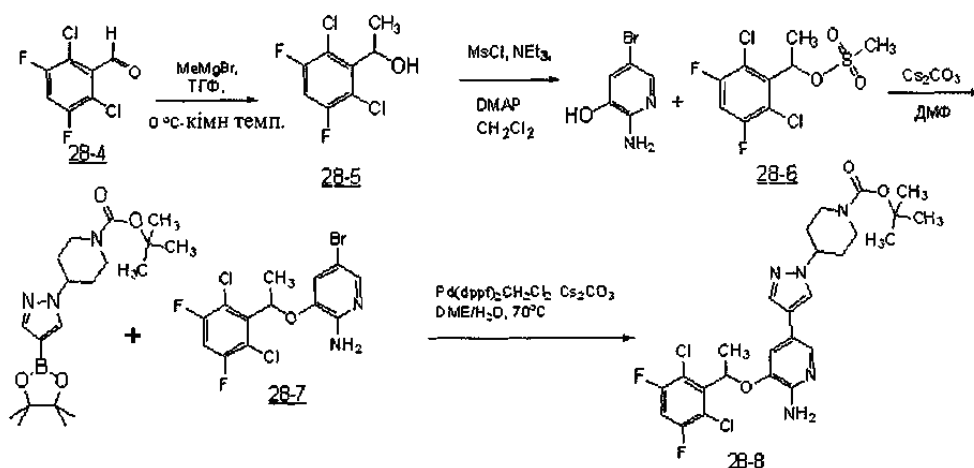
Загальний спосіб 27



В суху круглодонну посудину додавали піразол (1екв.) і Na (1екв.) у безводному ДМФ (0,2М). Додавали бажаний нуклеофільний реагент (1екв.) і реакційну суміш нагрівали протягом 17 годин при 90°C. До реакційної суміші додавали воду (20мл) і EtOAc (20мл). Водний шар екстрагували EtOAc (4×20мл), потім сушили (Na₂SO₄) і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням бажаного сирого продукту. Очищали хроматографією на колонці із силікагелем.

Загальний спосіб 28





До перемішаного розчину 2,6-дихлор-3,5-дифторфенолу (25г, 125,62ммоль) в CH_2Cl_2 (250мл), охолодженого до 0°C , повільно додавали N-метилморфолін (21мл, 188,43ммоль), потім ангідрид трифторметансульфонової кислоти (32мл, 188,43ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали воду (50мл). Екстрагування CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{мл}$), потім сушіння (Na_2SO_4) і видалення розчинника у вакуумі давало сполуку 28-2 у вигляді олії (42,18г, вихід >99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,15 (т, 1H).

До перемішаного розчину 2,6-дихлор-3,5-дифторфенолового ефіру трифторметансульфонової кислоти 28-2 (42,18г, 127,43ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-оніл[1,3,2]діоксаборолану (21,59г, 140,17ммоль) в DME (200мл) додавали Na_2CO_3 (40,52г, 382,29ммоль), розчинений у воді (50мл). Об'єднані розчини дегазували $3 \times \text{N}_2$. Додавали дихлортрифенілфосфін паладію (1,78г, 2,54ммоль) і реакційний розчин знову дегазували $3 \times \text{N}_2$. Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при 70°C . Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали EtOAc (50мл). Розчин фільтрували через шар з целіту і промивали EtOAc і водою. Водний шар екстрагували EtOAc ($3 \times \text{мл}$). Об'єднані органічні фази сушили Na_2SO_4 і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням сполуки 28-3 у вигляді оранжевої олії. Олію очищували на шарі із силікагелю сумішшю 5% EtOAc/гексан з одержанням чистої олії (26,12г, вихід 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 6,96 (т, 1H), 6,66 (м, 1H), 5,85 (м, 2H).

У розчин сполуки 28-3 (26,63г, 127,43ммоль) в CH_2Cl_2 (320мл), охолоджений до -78°C , барботували озон (O_3) протягом 30 хвилин доти, доки реакційна суміш не набувала темно-блакитного кольору. Потім реакційну суміш продували N_2 протягом 5 хвилин. Повільно додавали диметилсульфід (50мл, 637,15ммоль), змінюючи кольори реакційної суміші на жовтий. Залишали реакційну суміш нагріватись до кімнатної температури. Органічні фази промивали водою ($3 \times 50\text{мл}$). Органічні продукти сушили за допомогою Na_2SO_4 і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням сполуки 28-4 у вигляді оранжевої олії (17,13г, 65% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 10,43 (с, 1H), 7,24 (т, 1H).

В суху кругло донну посудину, продукту N_2 , додавали сполуку 28-4 (17,13г, 81,85ммоль) у ТГФ (109мл), охолоджували до 0°C , повільно додавали MeMgBr (64,3мл, 90,04ммоль, 1,4М у ТГФ). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 15 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl (30мл) і EtOAc (30мл) і потім водний шар екстрагували EtOAc ($3 \times 30\text{мл}$). Об'єднані органічні фази сушили за допомогою Na_2SO_4 і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням сполуки 28-5 у вигляді оранжевої олії (16,9г, вихід 92%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 6,98 (т, 1H), 5,62 (м, 1H), 1,65 (д, 3H).

До перемішаного розчину сполуки 28-5 (16,90г, 75,169ммоль) в CH_2Cl_2 (150мл), охолодженого до 0°C , повільно додавали NEt_3 (10,7мл, 75,169ммоль), потім метансульфонілхлорид (5,94мл, 75,169ммоль) і DMAP (92мг, 0,075ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали воду (50мл). Екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{мл}$), потім сушили (Na_2SO_4) і видаляли розчинник у вакуумі з одержанням сполуки 28-6 (21,48г, вихід 95%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,07 (т, 1H), 6,48 (м, 1H), 2,96 (с, 3H).

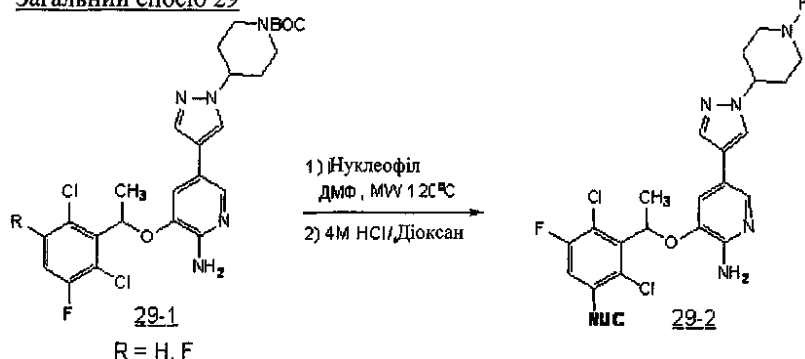
До перемішаного розчину сполуки 28-6 (1,15г, 3,78ммоль) і 2-аміно-5-бромпіридин-3-олу (3,78г, 3,78ммоль) у ДМФ (8мл, 0,5М) додавали Cs_2CO_3 (1,23г, 3,78ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 17 годин при 60°C . Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (20мл). Розчин екстрагували EtOAc ($4 \times 20\text{мл}$), сушили за допомогою Na_2SO_4 і видаляли розчинник у вакуумі. Сиру реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на колонку із силікагелем з одержанням світло-жовтої твердої речовини 28-7 (600мг, вихід 41%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,69 (с, 1H), 7,04 (т, 7,04), 6,01 (м, 1H), 4,80 (ушир, с, 2H), 1,82 (д, 3H).

До перемішаного розчину сполуки 28-7 (395мг, 1ммоль) і діоксаборолану (565мг, 1,5ммоль) в DME (200мл) додавали Cs_2CO_3 (975мг, 3ммоль), розчинений у воді (1мл). Об'єднані розчини дегазували $3 \times \text{N}_2$. Додавали $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41г, 0,05ммоль) і реакційний розчин знову дегазували $3 \times \text{N}_2$. Реакційну суміш пере-

мішували протягом 15 годин при 70°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали EtOAc (25мл). Розчин фільтрували через шар з целіту і промивали EtOAc і водою. Водний шар екстрагували EtOAc (3×25мл). Об'єднані органічні речовини сушили за допомогою Na₂SO₄ і видаляли розчинник у фазі сушили з одержанням сполуки 28-8 у вигляді коричневої твердої речовини. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці із силікагелем (436мг, вихід 77%). ВОО продукт розчиняли в CH₂Cl₂ (5мл) і додавали суміш 4М HCl/діоксан (2мл). Реакційну суміш пере-

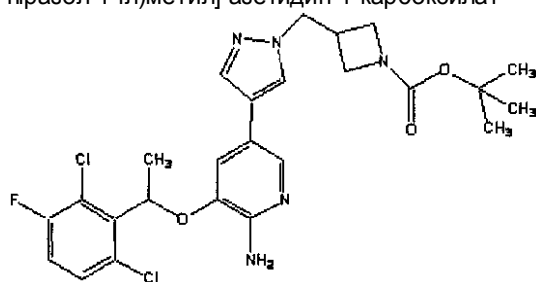
мішували протягом 1 години доти, доки LCMS не показувала завершення процесу видалення захисної групи. Додавали воду (10мл) і відокремлювали CH₂Cl₂-ний шар. Органічні продукти промивали водою (3×10мл). Об'єднаний водний шар нейтралізували Na₂CO₃ до pH 7 і екстрагували CH₂Cl₂ (4×10мл), сушили за допомогою Na₂SO₄ і видаляли розчинник у вакуумі (кількісний вихід). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,65 (ушир, с, 2H), 4,12 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,90 (м, 2H) 1,80 (д, 3H), 1,70 (м, 2H).

Загальний спосіб 29



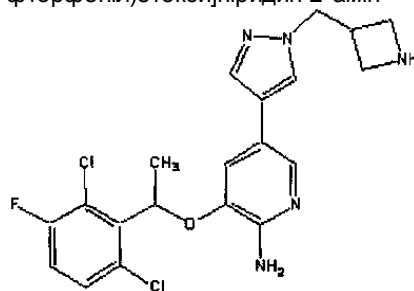
У висушену у мікрохвильовій печі посудину додавали нуклеофіл (ОН, алкокси або амін) (0,2ммоль) і основу (Na, 0,2ммоль) в безводному ДМФ. Реакційну посудину закривали кришкою і нагрівали в мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин при 120°C. Після завершення заміщення до реакційної суміші додавали воду (20мл) і EtOAc (20мл). Водний шар екстрагували EtOAc (4×20мл). Органічні фази об'єднували і промивали водою (3×20мл), сушили за допомогою Na₂SO₄ і видаляли розчинник у вакуумі. Очищали за допомогою ВЕРХ. У випадку сполук, що містять захисну групу ВОО (0,2ммоль), додавали CH₂Cl₂ (5мл) і додавали суміш 4М HCl/діоксан (2мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години доти, доки LCMS не показувала завершення процесу видалення захисної групи. Додавали воду (10мл) і відокремлювали CH₂Cl₂-ний шар. Промивали органічні продукти водою (3×10мл). Об'єднаний водний шар нейтралізували Na₂CO₃ до pH7 і екстрагували CH₂Cl₂ (4×10мл), сушили за допомогою Na₂SO₄ і видаляли розчинник у вакуумі. Очищали за допомогою ВЕРХ.

Приклад 1: Трет-бутил 3-[(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)метил]азетидин-1-карбоксилат



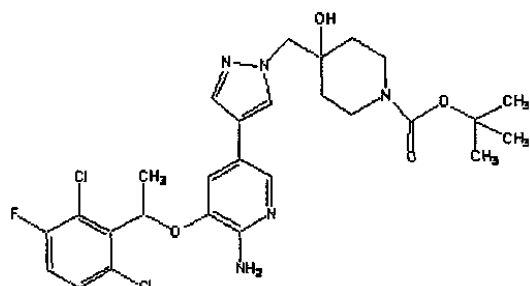
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1 (сполука 1-9). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 1,25-1,33 (м, 9H), 1,69-1,77 (м, 3H), 2,80-2,97 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,22 (д, J=7,07Гц, 2H), 5,59 (с, 2H), 6,01 (кв., J=6,32Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,26Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,84Гц, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,55-7,62 (м, 1H), 7,67 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,84 (с, 1H); LCMS: 537 [M+1]; c-Met Ki: 0,066мкМ.

Приклад 2: 5-[1-(Азетидин-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



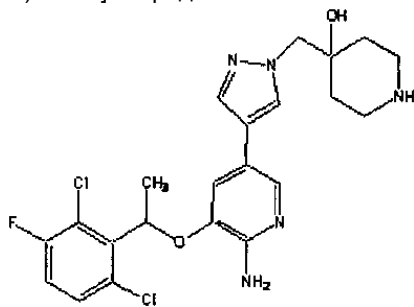
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1 (сполука 1-10). ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.ч. 1,78 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,32 (д, J=8,08Гц, 1H), 3,84-3,95 (м, 2H), 4,00 (т, J=9,73Гц, 2H), 4,29 (д, J=6,82Гц, 2H), 6,08 (д, J=6,57Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,14 (т, J=8,59Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,84, 4,80Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,69 (с, 1H); LCMS: 437 [M+1]; c-Met Ki: 0,044мкМ.

Приклад 3: Трет-бутил 4-[(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)метил]-4-гідроксипіридин-1-карбоксилат



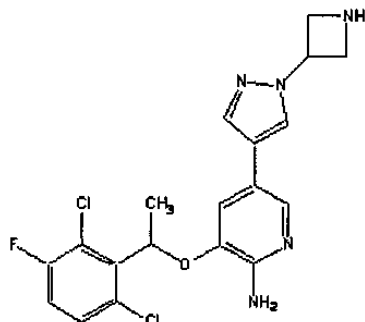
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 3 (сполука 3-6). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 1,34-1,39 (м, 9H), 1,70-1,77 (м, 2H), 1,79 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 3,06 (д, $J=12,63\text{Гц}$, 2H), 3,62 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 6,08 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 1H), 6,86 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,44 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,73 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,78 (с, 1H); LCMS: 581 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,04мкМ.

Приклад 4: 4-[(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)метил]піперидин-4-ол



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 3 (сполука 3-7). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 1,41-1,55 (м, 2H), 1,59-1,71 (м, 2H), 1,81 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 2,88-3,00 (м, 2H), 3,02-3,14 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,14-6,27 (м, $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,40-7,49 (м, $J=8,72$, 8,72Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, $J=9,09$, 4,80Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,81 (с, 1H); LCMS: 481 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,062мкМ.

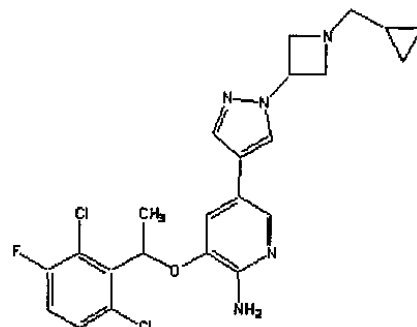
Приклад 5: 5-(1-азетидин-3-іл-1H-піразол-4-іл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2 (сполука 2-11). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 1,79-1,89 (м, 3H), 3,56

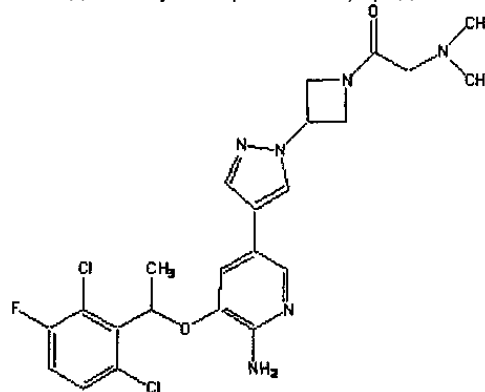
(с, 1H), 4,35 (с, 4H), 5,40 (с, 1H), 6,23 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,40-7,54 (м, 1H), 7,59 (дд, $J=8,84$, 5,05Гц, 1H), 7,73-7,83 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 9,20 (с, 1H); LCMS: 523 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,033мкМ.

Приклад 6: 5-{1-[1-(Циклопропілметил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



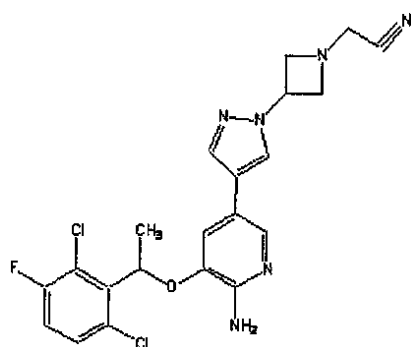
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 0,12 (с, 2H), 0,41 (с, 2H), 0,76 (с, 1H), 1,79 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 2,27-2,40 (м, $J=2,02\text{Гц}$, 2H), 2,44 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 2H), 3,74 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,99-6,17 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,52-7,65 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 8,02 (с, 1H); LCMS: 477 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,038мкМ.

Приклад 7: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-{1-(диметиламіно)-ацетил}азетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-амін



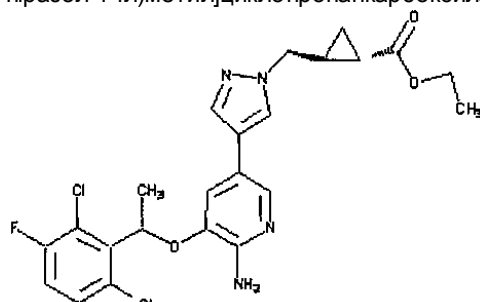
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 1,78 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H), 2,17 (с, 6H), 2,89-2,98 (м, 2H), 4,07-4,16 (м, 1H), 4,30 (т, $J=9,09\text{Гц}$, 1H), 4,36-4,45 (м, 1H), 4,60 (т, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 5,15-5,27 (м, 1H), 5,64-5,73 (м, 2H), 6,08 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,38-7,48 (м, $J=8,72$, 8,72Гц, 1H), 7,50-7,61 (м, $J=8,84$, 5,05Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,71-7,79 (м, 1H), 8,05 (с, 1H); LCMS: 508 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,022мкМ.

Приклад 8: [3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл]ацетонітрил



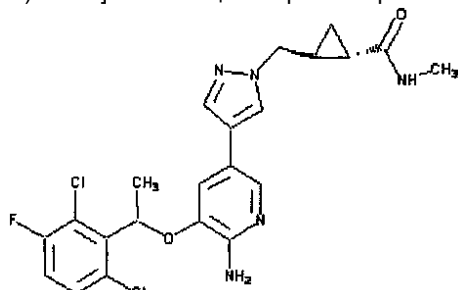
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 1,79 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H), 3,59 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 2H), 3,68-3,79 (м, 4H), 5,00 (т, $J=6,95\text{Гц}$, 1H), 5,72 (с, 2H), 6,03-6,13 (м, $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 6,89 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,56 (дд, $J=9,09$, $5,05\text{Гц}$, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,74 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 8,01 (с, 1H); LCMS: 462 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,025мкМ.

Приклад 9: Етил 2-[(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)метил]циклопропанкарбоксилат



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 4 (сполука 4-6). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 0,96-1,10 (м, 2H), 1,15 (т, $J=7,07\text{Гц}$, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,79 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 3,95-4,14 (м, 4H), 5,66 (с, 2H), 6,08 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,49-7,62 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,88 (с, 1H); LCMS: 494 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,042мкМ.

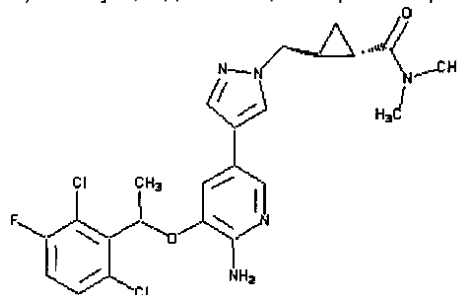
Приклад 10: 2-[(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)метил]-N-метилциклопропанкарбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 4 (сполука 4-8). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 0,72-0,82 (м, 1H), 0,86-0,95 (м, 1H), 1,18-1,32 (м, 1H), 1,51-1,66 (м, 2H), 1,82 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 2,53-2,58 (м, 3H), 3,98-4,10 (м, 2H), 6,18 (д, $J=6,32\text{Гц}$, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,46 (т, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,54-7,63

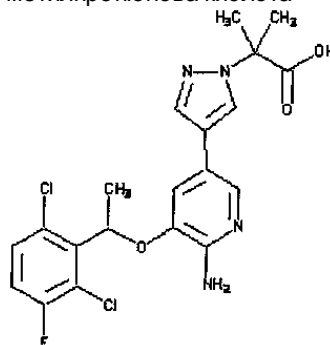
(м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,04 (д, $J=4,55\text{Гц}$, 1H); LCMS: 479 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,071мкМ.

Приклад 11: 2-[(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)метил]-N,N-диметилциклопропанкарбоксамід



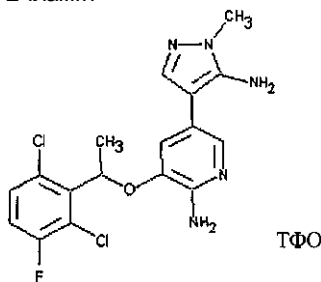
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 4, використовуючи на останній стадії диметиламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 0,78-0,90 (м, 1H), 0,94-1,07 (м, 1H), 1,56 (с, 1H), 1,81-1,90 (м, 3H), 1,97-2,11 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 3,02 (д, $J=4,80\text{Гц}$, 3H), 4,01-4,08 (м, 1H), 4,08-4,22 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,04-7,14 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,48 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,57-7,62 (м, $J=9,22$, $4,93\text{Гц}$, 1H), 7,64 (д, $J=2,78\text{Гц}$, 1H), 7,70 (д, $J=1,26\text{Гц}$, 1H), 7,98-8,08 (м, 1H); LCMS: 492 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,144мкМ.

Приклад 12: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонова кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5 (сполука 5-2). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,10 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,46 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 1,84 (д, 2H), 1,75 (с, 6H); LCMS: 453 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,18мкМ.

Приклад 13: 5-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фтор-феніл)етокси]піридин-2-іламін

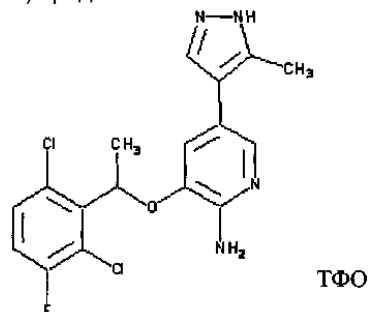


ТФО

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-

іламін і 4-бром-2-метил-2Н-піразол-3-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,42 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,90 (д, 2H); LCMS: 396 [M+1]; c-Met Ki: 0,13мкМ.

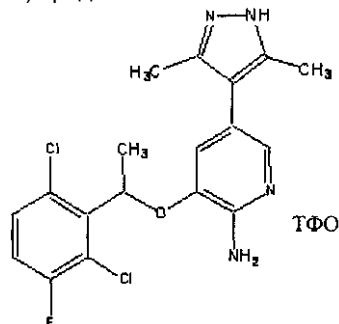
Приклад 14: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



ТФО

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-бром-5-метил-1Н-піразол. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,34 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,93 (д, J=8Гц, 3H); LCMS: 380 [M+1]; c-Met Ki: 0,70мкМ.

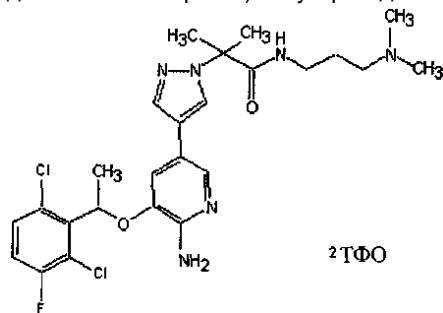
Приклад 15: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



ТФО

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-бром-3,5-диметил-1Н-піразол. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,35 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,7 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 2,13 (с, 6H), 1,92 (д, J=8Гц, 3H); LCMS: 395 [M+1]; c-Met Ki: 0,15мкМ.

Приклад 16: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(3-диметиламіно-пропіл)ізобутирамід

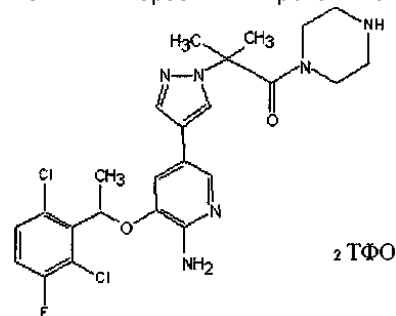


2 ТФО

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5 (сполука 5-3). ^1H ЯМР

(400МГц, CDCl_3) δ 7,71 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,78 (с, 6H), 1,96 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,84 (с, 6H); LCMS: 537 [M+1]; c-Met Ki: 0,06мкМ.

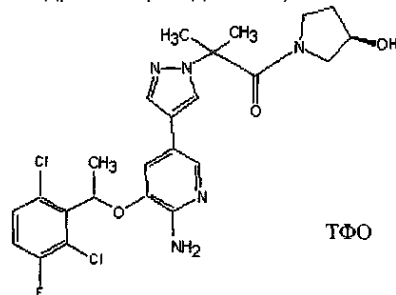
Приклад 17: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метил-1-піперазин-1-ілпропан-1-он



2 ТФО

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи трет-бутиловий ефір піперазин-1-карбонової кислоти як амін на останній стадії, додержуючись звичайного способу видалення Вос-захисної групи, використовуючи 20%-ну ТФО в дихлорметані. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,63 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,17 (м, 1H), 2,90 (м, 4H), 1,93 (д, J=8Гц, 2H), 1,80 (с, 6H); LCMS: 521 [M+1]; c-Met Ki: 0,44мкМ.

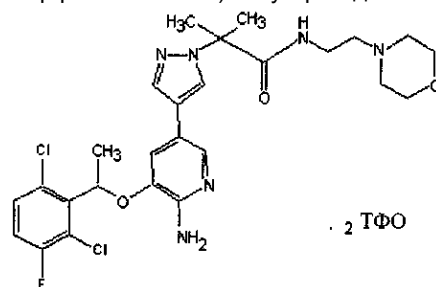
Приклад 18: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-1-((R)-3-гідрокси-піролідин-1-іл)-2-метилпропан-1-он



ТФО

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи (R)-піролідин-3-ол як амін на останній стадії. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,60 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,17 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,94 (д, J=8Гц, 3H), 1,81 (м, 8 H); LCMS: 522 [M+1]; c-Met Ki: 0,27мкМ.

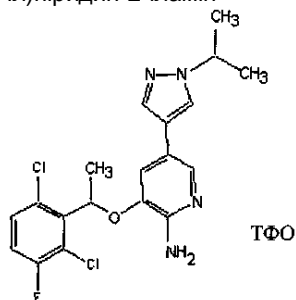
Приклад 19: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізобутирамід



2 ТФО

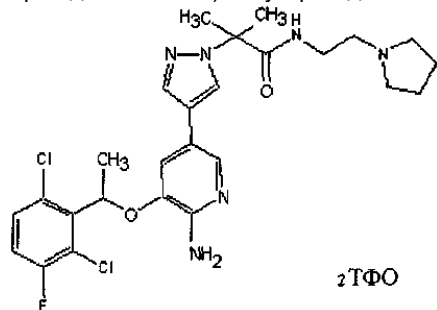
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи як амін на останній стадії (2-морфолін-4-ілетил)амін. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,69 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,95 (м, 4H), 3,65 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 1,94 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 1,83 (с, 6H); LCMS: 565 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,14мкМ.

Приклад 20: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



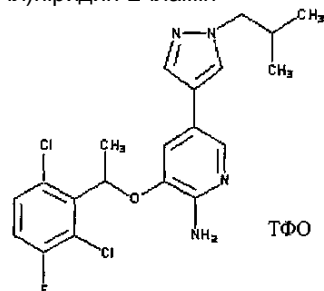
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи як алкілюючий агент 2-йодпропан. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,53 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,15 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 1,93 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 1,52 (д, $J=4\text{Гц}$, 6H); LCMS: 409 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,04мкМ.

Приклад 21: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)ізобутирамід



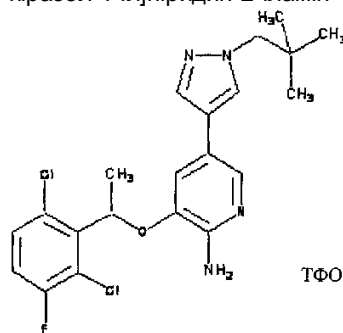
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи (2-піролідин-1-ілетил)амін замість аміну на останній стадії. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,70 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,10 (м, 4H), 1,93 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 1,84 (с, 6H); LCMS: 549 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,06мкМ.

Приклад 22: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-ізобутил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



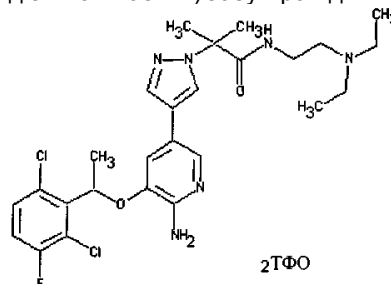
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи 1-йод-2-метилпропан як алкілюючий агент. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,52 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 3,91 (д, $J=8\text{Гц}$, 2H), 1,92 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 0,92 (д, $J=8\text{Гц}$, 6H); LCMS: 423 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,10мкМ.

Приклад 23: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2,2-диметил-пропіл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



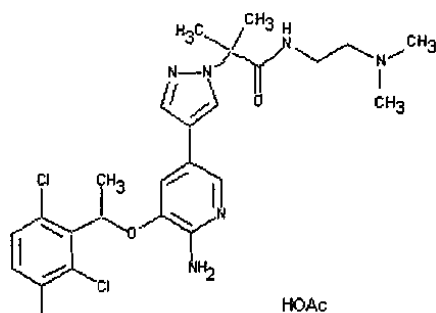
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи 1-йод-2,2-диметилпропан як алкілюючий агент. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,51 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,16 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 1,93 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 0,97 (с, 9H); LCMS: 437 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,12мкМ.

Приклад 24: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(2-діетиламіноетил)ізобутирамід



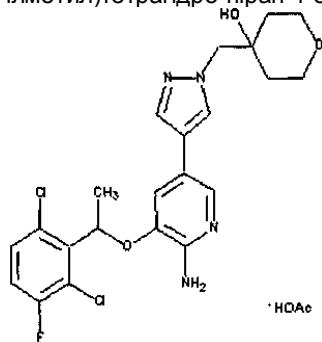
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи замість аміну на останній стадії N,N-діетилетан-1,2-діамін. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,69 (с, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,19 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,21 (м, 4H), 2,81 (м, 6H), 1,93 (д, 2H), 1,80 (с, 6H); LCMS: 551 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,22мкМ.

Приклад 25: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(2-діетиламіноетил)ізобутирамід



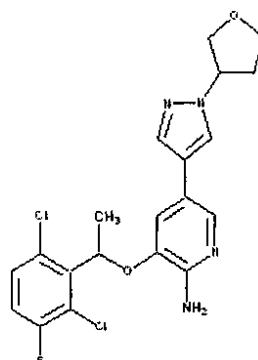
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи замість аміну на останній стадії ЖД-диметилетан-1,2-діамін. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,68 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,50 (с, 6H), 2,05 (с, 3H), 1,85 (м, 9H); LCMS: 523 [M+1]; c-Met Ki: 0,06мкМ.

Приклад 26: 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-ілметил)тетрагідро-піран-4-ол



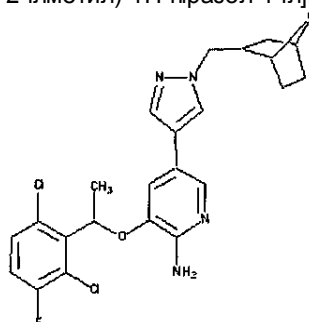
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-ілметил)-тетрагідропіран-4-ол (одержаний відповідно до загального способу 11, виходячи з 1,6-діоксаспіро[2,5]октану). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,67 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,43 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,77 (м, 5H), 2,09 (с, 3H), 1,86 (д, 2H), 1,62 (м, 3H), 1,37 (м, 2H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,04мкМ.

Приклад 27: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-бром-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол (одержаний відповідно до загального способу 11, виходячи з тетрагідрофуран-3-олу). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,00 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,86 (д, J=8Гц, 3H); LCMS: 437 [M+1]; c-Met Ki: 0,04мкМ.

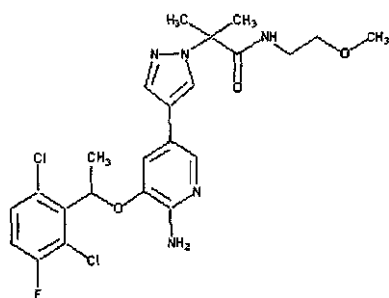
Приклад 28: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(7-оксабіцикло[2,2,1]гепт-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-бром-1-(7-оксабіцикло[2,2,1]гепт-2-ілметил)-1H-піразол (одержаний відповідно до загального способу 11, виходячи з (7-оксабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл)метанолу). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,73 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 4,91 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 1,86 (д, 2H), 1,56 (м, 1H), 1,10 (м, 1H); LCMS: 477 [M+1]; c-Met Ki: 0,06мкМ.

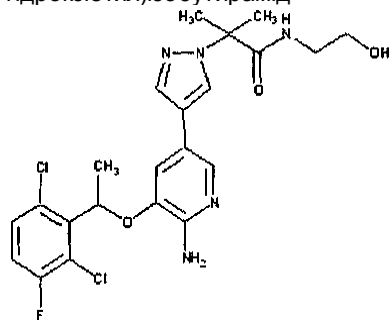
Приклад 29: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(тетрагідропіран-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін

Приклад 34: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(2-метоксіетил)ізобутирамід



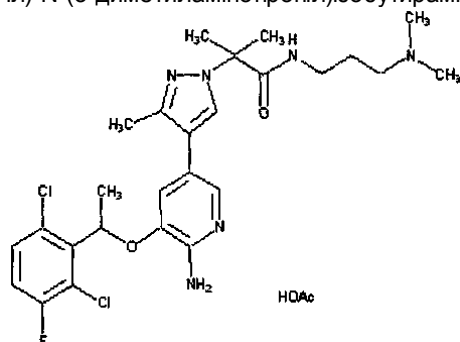
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи замість аміну на останній стадії (2-метоксіетил)амін. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,10 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,25 (м, 4H), 1,87 (м, 9H); LCMS: 510 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,09 мкМ.

Приклад 35: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(2-гідроксіетил)ізобутирамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи 2-аміноетанол замість аміну на останній стадії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,56 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,0 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 1,87 (м, 9H); LCMS: 495 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,06 мкМ.

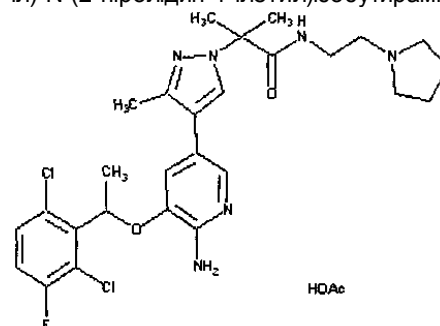
Приклад 36: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-3-метилпіразол-1-іл)-N-(3-диметиламінопропіл)ізобутирамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи замість аміну на останній стадії ІУД-диметилпропан-1,3-діамін. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,04 (м, 1H), 6,15 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 2,59 (м, 4H), 2,38 (с, 6H),

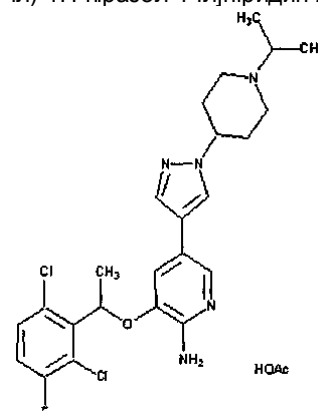
2,20 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,86 (д, $J=8$ Гц, 3H), 1,81 (с, 6H); LCMS: 551 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,09 мкМ.

Приклад 37: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-3-метилпіразол-1-іл)-N-(2-піролідин-1-ілетил)ізобутирамід



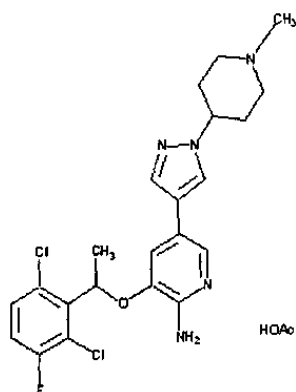
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи замість аміну на останній стадії (2-піролідин-1-ілетил)амін. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,04 (м, 1H), 5,10 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,00 (м, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,93 (м, 4H), 1,84 (д, $J=8$ Гц, 3H), 1,82 (с, 6H); LCMS: 563 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,07 мкМ.

Приклад 38: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-ізопропіл-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



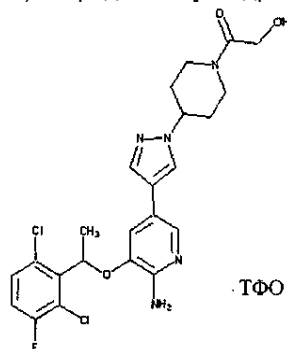
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-ізопропілпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи 2-йодпропан як алкілюючий агент). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,13 (ушир, с, 2H), 4,16 (м, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 2,30 (м, 9H), 2,07 (с, 3H), 1,86 (д, $J=8$ Гц, 3H), 1,13 (д, $J=8$ Гц, 6H); LCMS: 492 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,01 мкМ.

Приклад 39: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



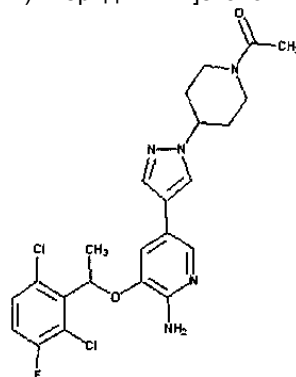
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,70 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,17 (ушир.с, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,06 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (м, 6H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 464 $[M+1]$; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 40: 1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон



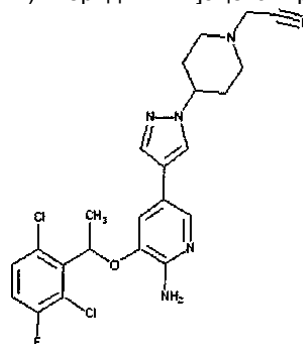
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 7. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,74 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,06 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,65 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,23 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 508 $[M+1]$; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 41: 1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]етанон



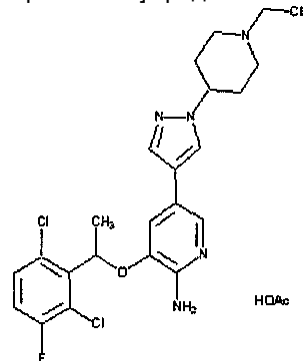
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іламін і 1-[4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-іл]етанон (одержаний з 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидину і ацетилхлориду у присутності триетиламіну в розчиннику дихлорметані). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,71 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,08 (ушир.с, 2H), 4,76 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 492 $[M+1]$; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 42: [4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іламін і [4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-іл]ацетонітрил (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи 2-бромацетонітрил як алкілюючий агент). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,85 (ушир.с, 2H), 4,13 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,94 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 489 $[M+1]$; c-Met Ki: 0,02мкМ.

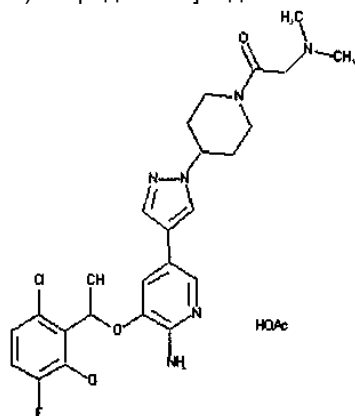
Приклад 43: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-етил-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-етилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11,

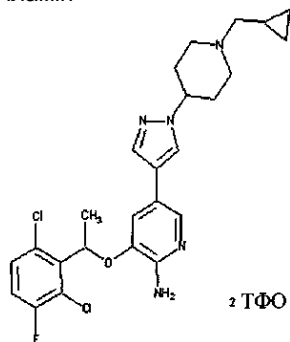
використовуючи 1-йодетан як агента алкілювання). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,71 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,08 (ушир, с, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,14 (м, 2H), 2,51 (м, 2H), 2,19 (м, 6H), 2,08 (с, 3H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 1,14 (м, 3H); LCMS: 478 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 44: 1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-диметиламіноетанон



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 1-[4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-диметиламіно-етанон (одержаний з 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидину і диметиламінооцтової кислоти, використовуючи HOBT/EDC /триетиламін в розчиннику ДМФ). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,67 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,31 (ушир.с, 2H), 4,70 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 3,20 (м, 4H), 2,79 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,20 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 535 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

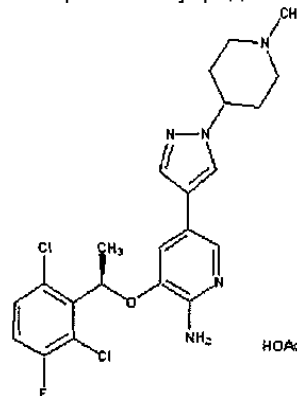
Приклад 45: 5-[1-(1-циклопропілметилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-циклопропілметилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи йодметилциклопропан як алкілюючий агент). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,62 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,37

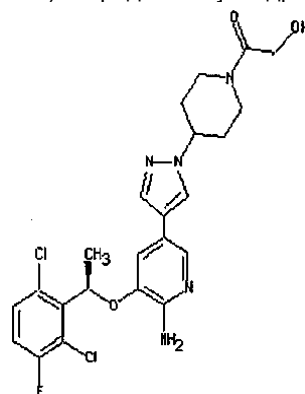
(м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,18 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 1,94 (м, 3H), 1,14 (м, 1H), 0,80 (м, 2H), 0,42 (м, 2H); LCMS: 504 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 46: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метил-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



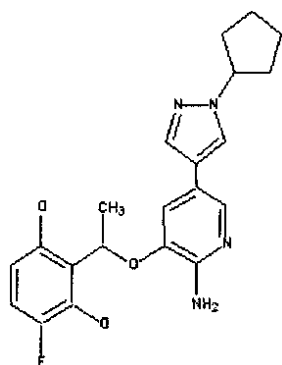
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,50 (ушир, с, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 464 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 47: 1-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон



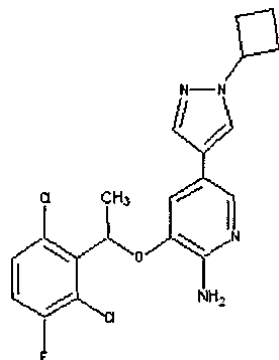
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 7. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,72 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,00 (ушир.с, 2H), 4,70 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,223 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,004мкМ.

Приклад 48: 5-(1-цикл опентил-1H-піразол-4-іл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін



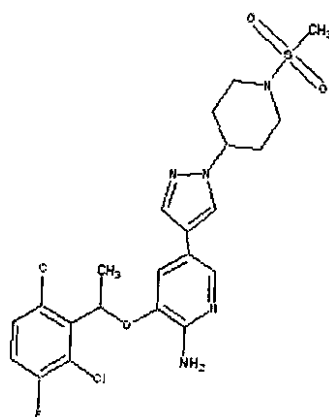
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-циклопентилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи бромциклопентан як алкілюючий агент). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 4,81 (ушир, с, 2H), 4,64 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,86 (м, 3H), 1,71 (м, 4H); LCMS: 435 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,04мкМ.

Приклад 49: 5-(1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін



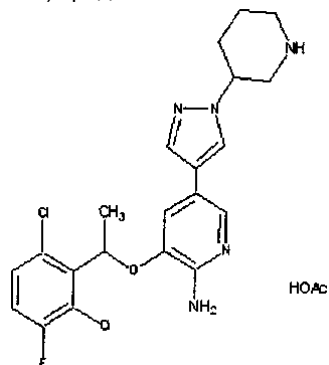
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-циклобутилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи бромциклопентан як алкілюючий агент). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,74 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,90 (ушир, с, 2H), 4,75 (м, 1H), 2,51 (м, 4H), 1,88 (м, 5H); LCMS: 421 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,02мкМ.

Приклад 50: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метансульфоніл-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



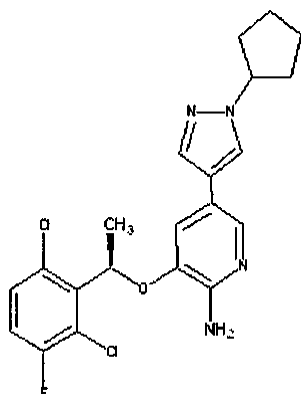
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 7, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін і метилсульфонілхлорид. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,75 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,82 (ушир.с, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 528 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 51: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



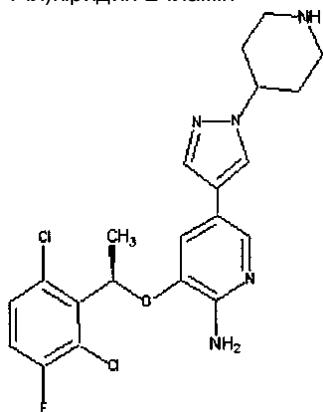
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і трет-бутиловий ефір 4-(4-бромпіразол-1-іл)-[1,3']біпіперидиніл-1'-карбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи трет-бутиловий ефір 3-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,69 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,21 (ушир, с, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,07 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,11 (м, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 450 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 52: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



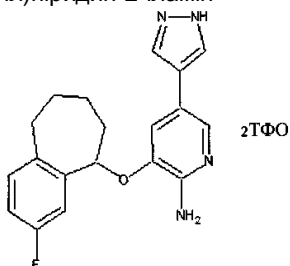
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-циклопентил-піперидин (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи бромциклопентан як алкілюючий агент). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,73 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H), 1,73 (м, 2H); LCMS: 435 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,02мкМ.

Приклад 53: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



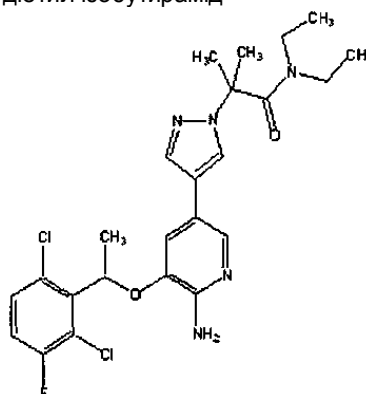
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,69 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,25 (ушир.с, 2H), 4,30 (м, 1H), 3,41 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 3H); LCMS: 450 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,003мкМ.

Приклад 54: 3-(3-фтор-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклопентен-5-ілокси)-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



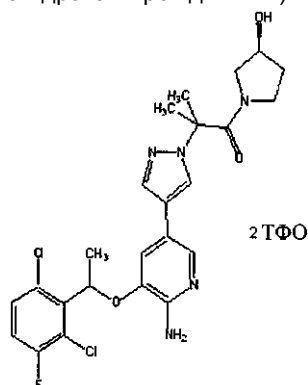
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 5-бром-3-(3-фтор-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклопентен-5-ілокси)піридин-2-іламін і 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,09 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,25 (дд, 1H), 6,08 (дт, 1H), 5,03 (д, 1H), 2,16 (т, 2H), 1,42(м, 1H), 1,33 (ушир, 1H), 1,19 (ушир, 2H), 1,07 (ушир, 1H), 0,66 (ушир, 1H); LCMS: 339 $[\text{M}+1]$; % інгібування c-Met: 21%мкМ.

Приклад 55: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N,N-діетил-ізобутирамід



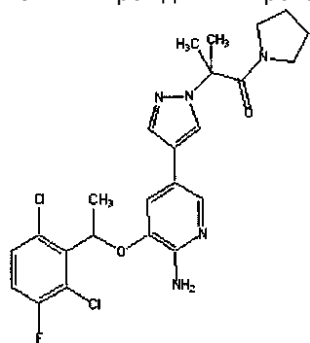
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи на останній стадії діетиламін замість аміну. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (кв., 1H), 7,42 (т, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,09 (кв., 1H), 5,68 (с, 2H), 4,09 (кв., 1H), 3,20 (м, 1H), 3,16 (д, 2H), 2,81 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,66 (с, 6H), 1,18 (м, 1H), 1,10 (т, 1H), 1,01 (ушир., 2H), 0,60 (ушир, 2H); LCMS: 508 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,3964мкМ.

Приклад 56: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-1-((S)-3-гідрокси-піролідин-1-іл)-2-метилпропан-1-он



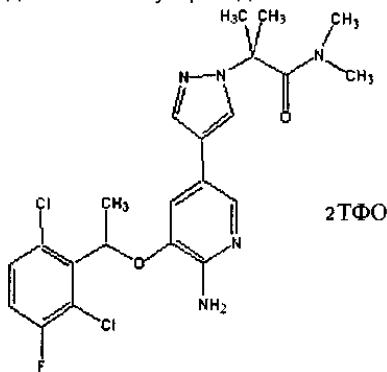
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи на останній стадії (3S)-піролідин-3-ол замість аміну. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 8,32(д, 1H), 7,97 (ушир, 1H), 7,81(с, 1H), 7,72(с, 1H), 7,59(кв, 1H), 7,47(т, 1H), 7,18 (т, 1H), 6,29 (д, 1H), 4,10 (ушир, 1H), 4,00 (ушир, 1H), 3,59 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,75 (м, 3H), 1,70 (д, 5H), 1,63 (м, 2H); LCMS: 522 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,47мкМ.

Приклад 57: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метил-1-піролідин-1-ілпропан-1-он



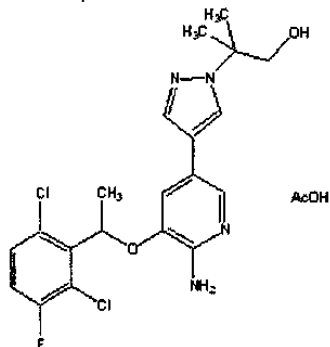
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи на останній стадії піролідин замість аміну. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (кв., 1H), 7,43 (т, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,10 (кв., 1H), 5,67 (с, 2H), 2,37 (м, 1H), 1,79 (д, 3H), 1,66 (с, 6H), 1,59 (м, 4H); LCMS: 506 [M+1]; c-Met Ki: 0,425мкМ.

Приклад 58: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N,N-диметил-ізобутирамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи на останній стадії диметиламін замість аміну. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45 (кв., 1H), 7,11 (с, 1H), 6,25 (т, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,66 (с, 6H); LCMS: 480 [M+1]; c-Met Ki: 0,125мкМ.

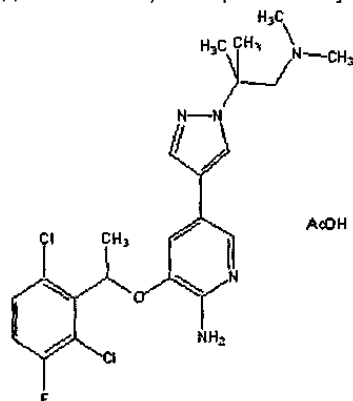
Приклад 59: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропан-1-ол



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 8. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,51 (с, 1H),

7,43 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,06 (кв., 1H), 5,61 (с, 2H), 4,93 (ушир., 1H), 3,54 (с, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,44 (с, 6H); LCMS: 439 [M+1]; c-Met Ki: 0,014мкМ.

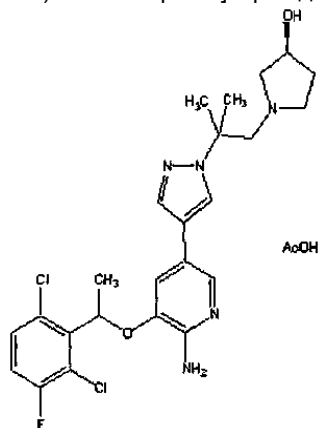
Приклад 60: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 8, використовуючи для відновлення

2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N,N-диметил-ізобутирамід. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,06 (кв., 1H), 5,62 (с, 2H), 1,80 (с, 6H), 1,78 (д, 3H), 1,48 (с, 6H); LCMS: 466 [M+1]; c-Met Ki: 0,084мкМ.

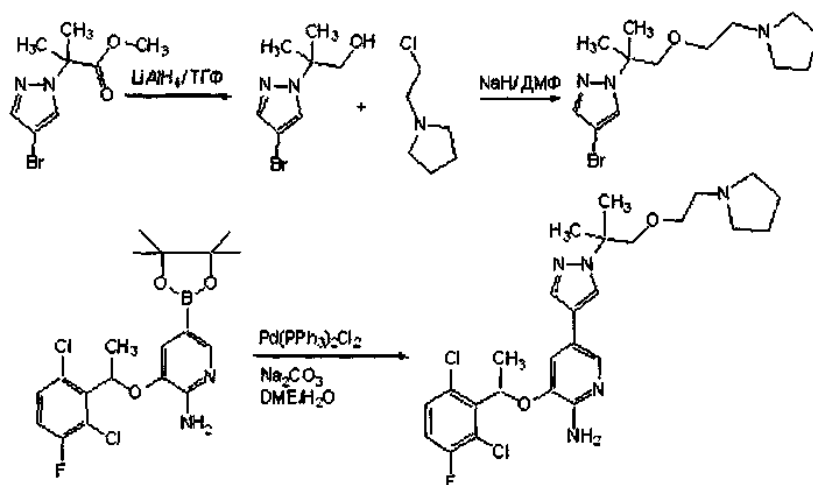
Приклад 61: (S)-1-[2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіл]-піролідин-3-ол



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 8, використовуючи для відновлення 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-1-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)-2-метилпропан-1-он. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,43 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (кв., 1H), 5,62 (с, 2H), 4,52 (ушир., 1H), 4,00 (ушир., 1H), 2,75 (ушир., 2H), 2,34 (ушир., 1H), 2,20 (ушир., 1H), 2,06 (ушир., 1H), 1,90 (д, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,49 (с, 6H), 1,39 (ушир., 1H); LCMS: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,07мкМ.

Приклад 62: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-[1,1-диметил-2-(2-піролідин-1-іл-етокси)етил]-1H-піразол-4-іл]-піридин-2-іламін

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 8. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,51 (с, 1H),



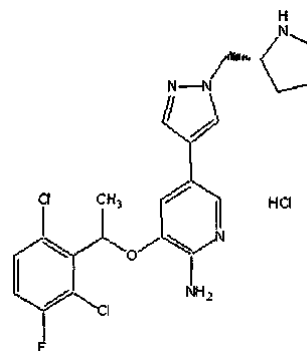
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-бром-1-[1,1-диметил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)етил]-1H-піразол, які були одержані в такий спосіб:

До розчину метилового ефіру 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти (5,00г, 20,2ммоль) у безводному ТГФ (67мл) в атмосфері азоту краплями додавали LiAlH_4 (1,0М у ТГФ, 22,3мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом ночі, і на крижаній бані гасили розчином HCl (2н) до pH5. Продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 з одержанням 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-метилпропан-1-олу (3,022г, вихід 68%).

До розчину 2-(4-бромпіразол-1-іл)-2-метилпропан-1-олу (0,50г, 2,28ммоль) і 1-(2-хлоретил)піролідину (0,3072г, 2,28ммоль) додавали Na (60%-ний у мінеральному маслі, 27,4ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 0,5 годин, і потім при 70°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакцію гасили додаванням води. Продукт екстрагували етилацетатом, і екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Сирий продукт очищали на колонці зі зворотною фазою з одержанням 4-бром-1-[1,1-диметил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)етил]-1H-піразолу (97,8мг, 18% вихід).

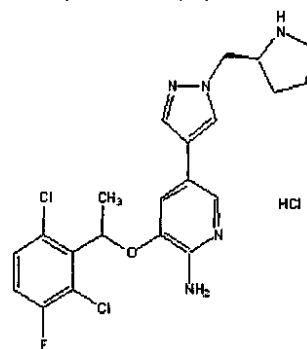
3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-[1,1-диметил-2-(2-піролідин-1-ілетокси)етил]-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін: ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (с, 1H), 7,56 (дд, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,26 (кв., 1H), 3,68 (с, 2H), 3,56 (т, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,57 (д, 2H), 1,85 (м, 6H), 1,53 (с, 6H), 1,20 (д, 1H); LCMS: 536 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,229мкМ.

Приклад 63: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-(R)-1-піролідин-2-ілметил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



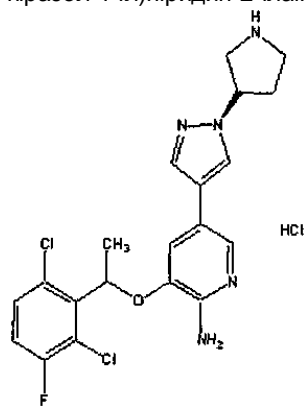
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 11, потім способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і трет-бутиловий ефір 2-[(R)-4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-ілметил]піролідин-1-карбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи трет-бутиловий ефір (R)-2-гідроксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 9,95 (ушир., 2H), 8,68 (д, 1H), 8,50 (ушир, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,99 (т, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,76 (кв., 1H), 6,26 (с, 2H), 5,05 (ушир., 2H), 4,40 (ушир, 1H), 3,74 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,36 (д, 3H), 2,16 (м, 1H); LCMS: 450 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,072мкМ.

Приклад 64: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-(S)-1-піролідин-2-ілметил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



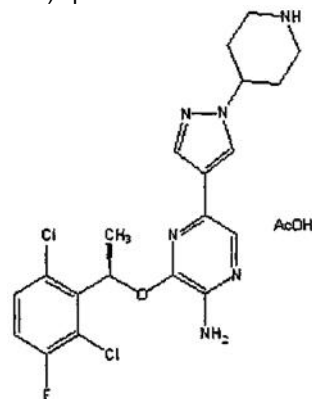
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 11, потім способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і трет-бутиловий ефір 2-[(S)-4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-ілметил]піролідин-1-карбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11, використовуючи трет-бутиловий ефір (S)-2-гідроксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,06 (кв., 1H), 5,64 (с, 2H), 3,96 (д, 2H), 2,76 (м, 2H), 1,79 (д, 6H), 1,60 (м, 3H), 1,33 (м, 1H); LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,0415мкМ.

Приклад 65: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-((R)-1-піролідин-3-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



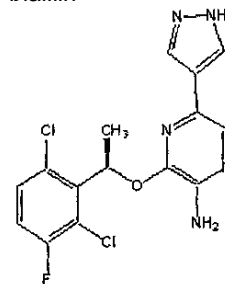
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 11, потім способом 6, використовуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і трет-бутиловий ефір 3-((S)-4-бромпіразол-1-іл)піролідин-1-карбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11, виходячи із трет-бутилового ефіру (S)-3-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (т, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,06 (кв., 1H), 5,64 (с, 2H), 4,75 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,78 (д, 3H); LCMS: 436 [M+1]; c-Met Ki: 0,298мкМ.

Приклад 66: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламін



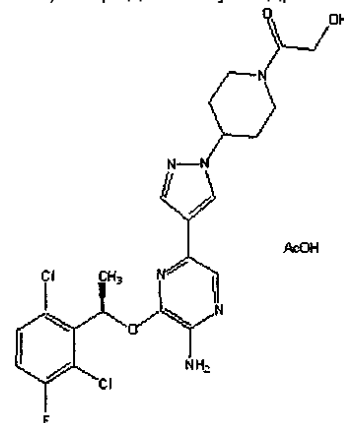
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 12. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,37 (т, 1H), 6,46 (кв., 1H), 6,15 (с, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,01 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,85 (с, 2H), 1,75 (д, 3H), 1,67 (дд, 1H); LCMS: 451 [M+1]; c-Met Ki: 0,010мкМ.

Приклад 67: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламін



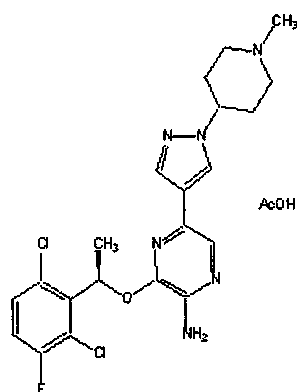
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 10, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін і трет-бутиловий ефір 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-карбонової кислоти. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 12,81 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,48 (кв., 1H), 6,12 (с, 2H), 1,75 (д, 3H); LCMS: 368 [M+1]; c-Met Ki: 0,065мкМ.

Приклад 68: 1-[4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон



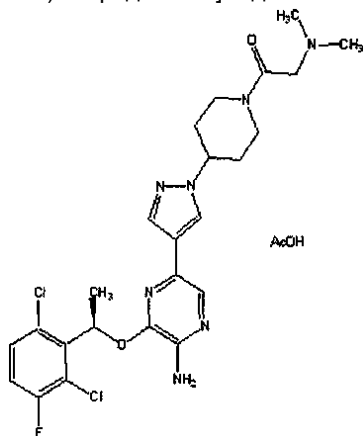
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способами 6 і 7, використовуючи як вихідну речовину 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,91 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,46 (кв., 1H), 6,15 (с, 2H), 4,57 (ушир., 1H), 4,40 (м, 2H), 4,12 (ушир., 2H), 3,77 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 1,75 (д, 3H); LCMS: 509 [M+1]; c-Met Ki: 0,015мкМ.

Приклад 69: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метил-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піразин-2-іламін



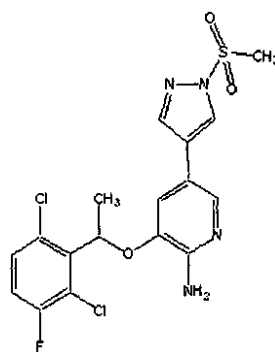
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидин (одержаний відповідно до загального способу 11). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,46 (кв., 1H), 6,15 (с, 2H), 4,02 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,00 (м, 4H), 1,85 (м, 3H), 1,75 (д, 3H); LCMS: 465 [M+1]; c-Met Ki: 0,03мкМ.

Приклад 70: 1-[4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-диметиламіноетанол



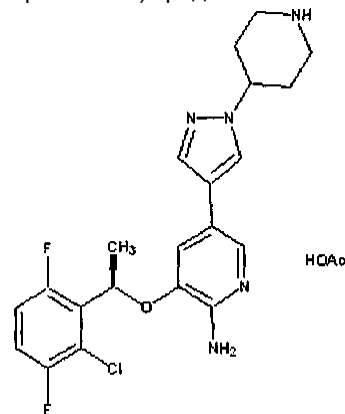
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 7, використовуючи 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламін, пов'язаний з диметиламіно-оцтовою кислотою у присутності суміші НОВt/EDC/триетиламін у ДМФ, як описано у способі 5, використовуючи як вихідну речовину 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,47 (кв., 1H), 6,15 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,19 (с, 6H), 2,01 (м, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,75 (д, 3H); LCMS: 536 [M+1]; c-Met Ki: 0,015мкМ.

Приклад 71: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-метансульфоніл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



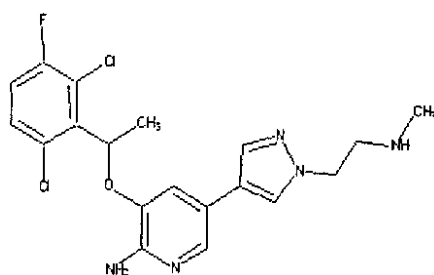
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 5, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін і 1-метансульфоніл-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (одержаний з 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу взаємодією з метилсульфонілхлоридом у присутності триетиламіну в розчиннику дихлорметані). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,41 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,09 (кв., 1H), 5,79 (ушир.с, 2H), 3,49 (с, 3H), 1,74 (д, 3H); LCMS: 445 [M+1]; c-Met Ki: 0,17мкМ.

Приклад 72: 3-[(R)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



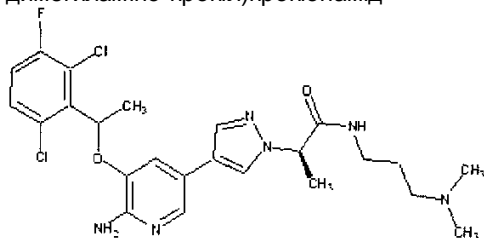
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 6, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етокси]тридин-2-іламін як вихідну речовину (згідно зі способами синтезу 5-бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну з (S)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етанолу, придбаного в компанії SynChem, Inc.). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,88 (м, 1H), 5,48 (ушир.с, 2H), 4,08 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,80 (м, 4H), 1,67 (м, 4H); LCMS: 434 [M+1]; c-Met Ki: 0,09мкМ.

Приклад 73: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-метиламіноетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 16, потім способом 14, використовуючи трет-бутиловий ефір [2-(4-бромпіразол-1-іл)етил]метилкарбамінової кислоти замість арилгалогеніду, і способом 13. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 7,75 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,30 (дт, $J=9,16, 4,64\text{Гц}$, 1H), 7,05 (дд, $J=8,84, 7,83\text{Гц}$, 1H), 6,86 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 6,07 (кв., $J=6,74\text{Гц}$, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,22-4,30 (м, 2H), 3,08-3,13 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,86 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H); TCMS: 424 [M+1]; c-Met Ki: 0,055мкМ.

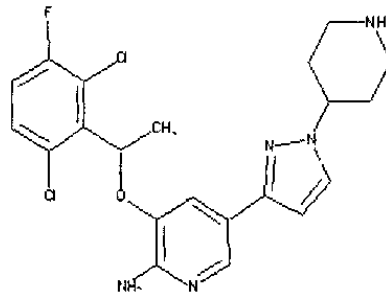
Приклад 74: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(3-диметиламіно-пропіл)пропіонамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 17, потім способом 14, використовуючи 2-(4-бромпіразол-1-іл)-N-(3-диметиламінопропіл)-пропіонамід замість арилгалогеніду, потім способом 18, потім способом 13, ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 7,78 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,31 (дд, $J=8,72, 4,93\text{Гц}$, 1H), 7,06 (т, $J=8,46\text{Гц}$, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,07 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 4,90 (кв., $J=7,41\text{Гц}$, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,31 (кв., $J=5,64\text{Гц}$, 2H), 2,27 (т, $J=5,81\text{Гц}$, 2H), 2,02 (с, 6H), 1,86 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H),

1,80 (д, $J=7,33\text{Гц}$, 3H), 1,57 (дт, $J=12,06, 5,97\text{Гц}$, 2H); LCMS: 523 [M+1]; c-Met Ki: 0,04мкМ.

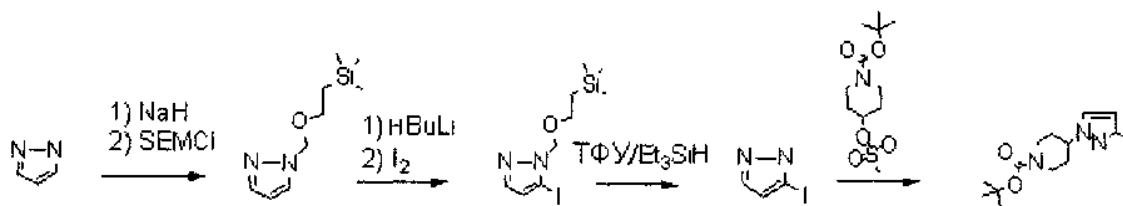
Приклад 75: 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-3-іл)піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 14, використовуючи трет-бутиловий ефір 4-(3-йодпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти, з наступним видаленням захисної групи. До 70мг трет-бутилового ефіру 4-(3-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти при кімнатній температурі додавали 3мл дихлорметану, потім 1мл трифтороцтової кислоти. Після перемішування протягом 2 годин реакція завершувалась. Очищення за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою давало 80мг білої гігроскопічної твердої речовини. Перетворення у вільну основу виконували розчиненням у дихлорметані і промиванням бікарбонатом натрію з одержанням 17мг білої твердої речовини, 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-3-іл)піридин-2-іламіну.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 7,87 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 7,68 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,09 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 6,34 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1H), 6,04 (кв., $J=6,82\text{Гц}$, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,79 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H), 1,75 (м, 2H); LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,038мкМ.

Вихідну речовину, трет-бутиловий ефір 4-(3-йодпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти, одержували в такий спосіб:



1-(2-Триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол: До 4,9г 95% Na у мінеральному маслі додавали 200мл ТГФ. Додавали краплями піразол (12г) в 50мл ТГФ і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після охолодження до 0°C додавали краплями розчин 34,32мл SEMCl в 50мл ТГФ. Охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили водою, концентрували, розбавляли діетиловим ефіром і промивали хлоридом амонію, насиченим

сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Хроматографія сумішшю 20-30% EtOAc/гексан давала 12г продукту. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,55 (дд, $J=5,81, 1,77\text{Гц}$, 2H), 6,33 (т, $J=2,02\text{Гц}$, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,50-3,58 (м, 2H), 0,85-0,95 (м, 2H), 0,04 (с, 9H).

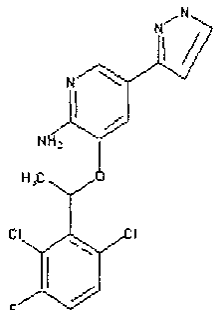
5-йод-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол: До 2,0г 1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразолу в 40мл ТГФ при -78°C краплями додавали 4,43мл 2,5н nBuLi. Розчин перемішували протягом ще 45 хви-

лин. Потім краплями додавали йод (7,67г) в 20мл ТГФ. Нарешті додавали йод, охолоджувальну баню видаляли і суміш залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію гасили додаванням декількох мілілітрів водного NH_4Cl (насичений). Розчин концентрували, розбавляли діетиловим ефіром, промивали водним сульфатом натрію, водою, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Хроматографія за допомогою суміші 5-10% EtOAc /гексан давала 1,66г продукту у вигляді олії. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- d) δ м. ч. 7,53 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 6,49 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 5,50 (ге, 2H), 3,53-3,61 (м, 2H), 0,86-0,95 (м, 2H), 0,04 (м, 9H).

5-йод-1H-піразол: До 1,0г 5-йод-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразолу додавали при 0°C суміш 1,72мл триетилсилану і 4мл ТФО. Після додавання охолодну баню забирали. Через 1,5 години розчинники видаляли, залишаючи 570мг білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- D) δ м.ч. 7,53 (м, 1H), 6,51 (м, 1H).

Трет-бутиловий ефір 4-(3-йодпіразол-1-іл)піридин-1-карбонової кислоти: До 500мг 5-йод-1H-піразолу в 3мл ДМФ додавали 54мг 95% NaH . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім нагрівали протягом 30 хвилин при 80°C . Розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали 417мг ВОС шперидинмезилату. Реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом ночі. Оскільки за даними ТШХ залишалося ще небагато йодпіразолу, додавали ще 100мг мезилату і нагрівали ще 18 годин. Реакційну суміш охолоджували і у вакуумі видаляли деяку кількість ДМФ. Розчин розбавляли етилацетатом і промивали бікарбонатом натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли з одержанням прозорої олії. Хроматографія за допомогою суміші 5, 10, 20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давала 180мг продукту у вигляді прозорої олії. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- D) δ м. ч. 7,23 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1H), 6,40 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1H), 4,24 (м, 3H), 2,84 (с, 2H), 2,02-2,12 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,40-1,47 (м, 9H).

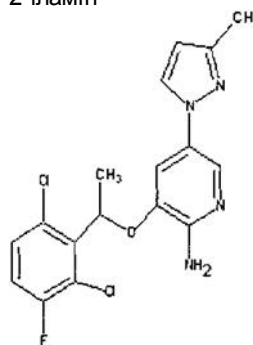
Приклад 76: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-3-іл)піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 10, використовуючи 3-йод-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол, потім видаляли 2-триметилсиланіл-етоксиметил. До 60мг 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-3-

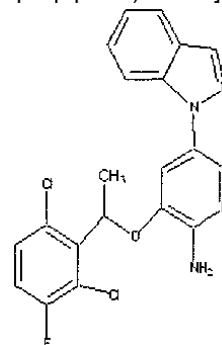
іл]піридин-2-іламіну в 1мл дихлорметану додавали 60мкл триетилсилану і 0,5мл трифтороцтової кислоти. Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі додавали 3мл толуолу, і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали бікарбонатом натрію. Хроматографія сумішшю 10% $\text{MeOH}/40\%\text{EtOAc}/50\%\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давала 20мг білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м. ч. 7,92 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49-7,59 (м, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,90 (с, 2H), 3,32 (с, 4H), 1,78 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H); TCMS: 367 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,035мкМ.

Приклад 77: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(3-метилпіразол-1-іл)піридин-2-іламін



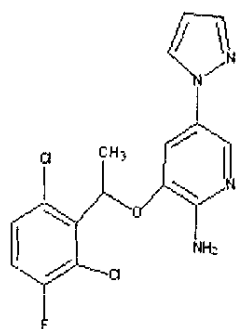
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 19. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.ч. 8,07 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1H), 7,90 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1H), 7,57 (дд, $J=9,09, 5,05\text{Гц}$, 1H), 7,46 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,33 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 6,27 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 1H), 6,17 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,82 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H); LCMS: 381 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 1,92мкМ.

Приклад 78: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-індазол-1-ілпіридин-2-іламін



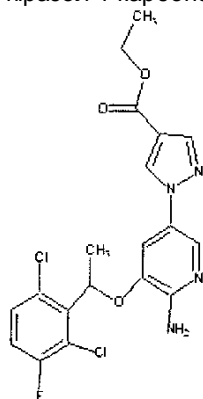
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 19, використовуючи 1H-індазол замість 3-метил-1H-піразолу. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-D_6) δ м.ч. 8,29 (с, 1H), 7,83-7,89 (м, 2H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,52 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,39 (т, $J=7,71\text{Гц}$, 1H), 7,17-7,26 (м, 2H), 7,00 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1H), 6,14 (кв., $J=6,40\text{Гц}$, 1H), 1,82 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H); TCMS: 417 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 1,56мкМ

Приклад 79: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-піразол-1-ілпіридин-2-іламін



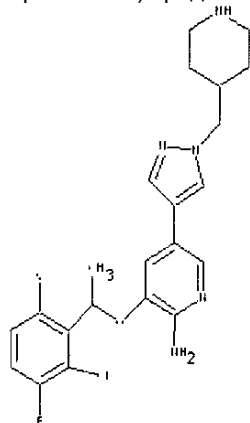
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 19, використовуючи піразол замість 3-метил-1H-піразолу. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 8,21 (д, $J=2,53\text{Гц}$, 1H), 7,95 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1H), 7,67 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 7,57 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 1H), 7,45 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,29 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 6,46-6,52 (м, 1H), 6,16 (т, $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 1,81 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H); LCMS: 367 [M+1]; c-Met Ki: 0,87мкМ.

Приклад 80: Етиловий ефір 1-(6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)-етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти



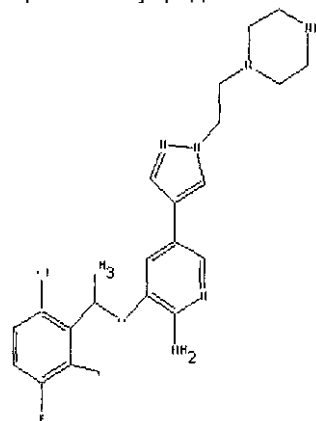
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 19, використовуючи етил 1H-піразол-4-карбоксилат замість 3-метил-1H-піразолу. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 8,81 (с, 1H), 8,02-8,08 (м, 2H), 7,56 (дд, $J=9,09, 5,05\text{Гц}$, 1H), 7,45 (т, $J=8,84\text{Гц}$, 1H), 7,29 (д, $J=2,02\text{Гц}$, 1H), 6,14 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 4,24 (кв., $J=7,07\text{Гц}$, 3H), 1,80 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,26 (кв., $J=7,58\text{Гц}$, 4H); LCMS: 439 [M+1]; c-Met Ki: 2,05мкМ.

Приклад 81: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-ілметил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



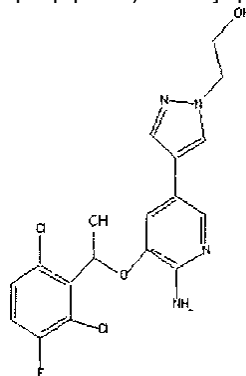
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи трет-бутиловий ефір 4-(4-бромпіразол-1-ілметил)піперидин-1-карбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін, з наступним видаленням захисної групи (загальний спосіб 3). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 8,51 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 1H), 7,47 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,23 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 4,04 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H), 3,68-3,78 (м, 1H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,19-3,29 (м, 3H), 2,78-2,88 (м, 2H), 2,06 (с, 1H), 1,84 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,63 (д, $J=14,40\text{Гц}$, 2H), 1,26-1,37 (м, 2H); LCMS: 464 [M+1]; c-Met Ki: 0,056мкМ.

Приклад 82: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2-піперазин-1-ілетил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



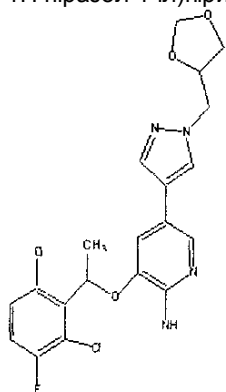
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи трет-бутиловий ефір 4-[2-(4-бромпіразол-1-іл)етил]піперазин-1-карбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)піридин-2-іламін, з наступним видаленням захисної групи (загальний спосіб 3). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м.ч. 9,39 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 1H), 7,49 (т, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,27 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,27 (с, 6H), 3,11 (с, 3H), 1,85 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H); LCMS: 479 [M+1]; c-Met Ki: 0,047мкМ.

Приклад 83: 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)етанол



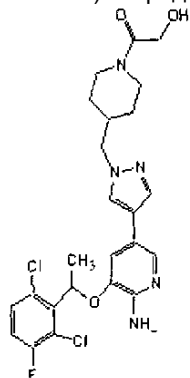
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи 2-(4-бромпіразол-1-іл)етанол (одержаний згідно зі способом 26) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м. ч. 7,96 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,07 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 6,24 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 4,08-4,17 (м, 2H), 3,70 (дт, $J=8,78$, 5,46Гц, 3H), 1,84 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H); LCMS: 411 [M+1]; c-Met Ki: 0,046мкМ.

Приклад 84: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-[1,3]діоксолан-4-ілметил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи 4-бром-1-[1,3]діоксолан-4-ілметил-1H-піразол (одержаний відповідно до загального способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м. ч. 7,99 (с, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 7,67 (д, $J=3,28\text{Гц}$, 1H), 7,55-7,64 (м, 2H), 7,49 (тд, $J=8,65$, 2,65Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,25 (дд, $J=6,95$, 2,15Гц, 1H), 4,91 (д, $J=4,04\text{Гц}$, 1H), 4,80 (д, $J=2,53\text{Гц}$, 1H), 4,33 (д, $J=16,67\text{Гц}$, 1H), 4,20-4,29 (м, 2H), 4,06-4,15 (м, 1H), 3,94 (дд, $J=8,34$, 6,82Гц, 2H), 3,65 (ддд, $J=8,21$, 6,19, 6,06Гц, 4H), 1,85 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,80 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 1H); TCMS: 453 [M+1]; c-Met Ki: 0,061мкМ.

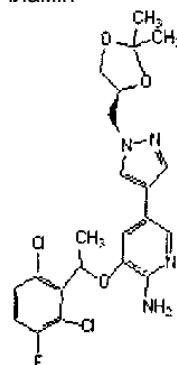
Приклад 85: 1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-ілметил)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи 1-[4-(4-бромпіразол-1-ілметил)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон (одержаний відповідно до загально-

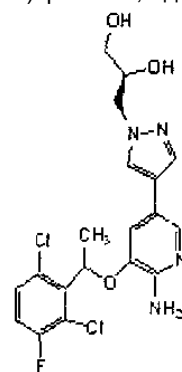
го способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м. ч. 7,94-8,00 (м, 1H), 7,78 (д, $J=7,58\text{Гц}$, 1H), 7,72 (д, $J=1,26\text{Гц}$, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (дд, $J=8,97$, 4,93Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,26 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 4,31 (д, $J=12,38\text{Гц}$, 1H), 3,97-4,09 (м, 4H), 3,63 (с, 1H), 2,89 (т, $J=12,13\text{Гц}$, 1H), 2,56 (т, $J=12,13\text{Гц}$, 1H), 2,03 (ддд, $J=11,05$, 7,39, 3,79Гц, 1H), 1,85 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,48 (д, $J=13,14\text{Гц}$, 2H), 1,10-1,18 (м, 1H), 0,98-1,10 (м, 1H); LCMS: 522 [M+1]; c-Met Ki: 0,03мкМ.

Приклад 86: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи 4-бром-1-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)-1H-піразол (одержаний відповідно до загального способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м. ч. 7,82 (с, 1H), 7,73 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 7,56-7,59 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H), 6,85 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 6,02-6,11 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,32-4,39 (м, 1H), 4,13-4,25 (м, 2H), 4,00 (ддд, $J=8,34$, 6,57, 1,26Гц, 1H), 3,72 (ддд, $J=8,65$, 5,49, 3,54Гц, 1H), 1,76-1,84 (м, 4H), 1,28 (д, $J=16,67\text{Гц}$, 3H), 1,25 (с, 3H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,062мкМ.

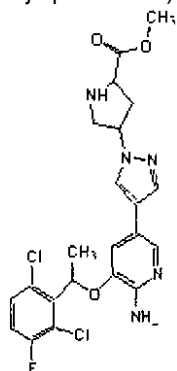
Приклад 87: 3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропан-1,2-діол



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21. У 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламіну видаляли захисну групу за допомогою

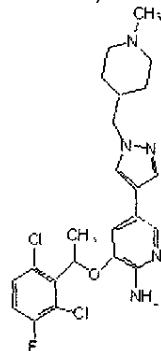
ТФО і води. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м.ч. 7,96 (д, $J=3,54\text{Гц}$, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (д, $J=2,78\text{Гц}$, 1H), 7,60 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 1H), 7,47 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,23-6,31 (м, 1H), 4,22 (д, $J=3,79\text{Гц}$, 1H), 4,19 (д, $J=3,54\text{Гц}$, 1H), 3,96 (дд, $J=13,64, 7,83\text{Гц}$, 2H), 3,72-3,82 (м, 2H), 3,26-3,37 (м, 2H), 1,85 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H); LCMS: 441 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,028мкМ.

Приклад 88: Метилловий ефір 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)-етокси]пирідин-3-іл}піразол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи 2-метилловий ефір 1-трет-бутиловий ефір 4-(4-бромпіразол-1-іл)піролідин-1,2-дикарбонової кислоти (одержаний відповідно до загального способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін, з наступним видаленням захисної групи (загальний спосіб 3). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м.ч. 8,09-8,15 (м, 2H), 7,74-7,79 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,56-7,62 (м, 2H), 7,47 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 2H), 7,06 (с, 2H), 6,18-6,26 (м, 2H), 5,25 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,67-4,79 (м, 2H), 3,77-3,84 (м, 5H), 3,74 (д, $J=2,78\text{Гц}$, 3H), 3,70 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,83 (с, 1H), 2,53-2,62 (м, 3H), 2,44 (с, 1H), 1,84 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 6H); TCMS: 494 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,034мкМ.

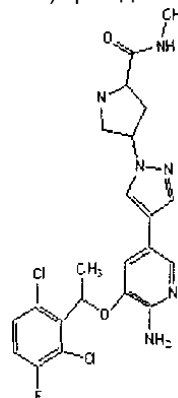
Приклад 89: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 15, використовуючи 4-(4-бромпіразол-1-ілметил)-1-метил-піперидин (одержаний відповідно до загального способу 11) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м.ч. 8,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,75 (с, 2H), 7,66 (с,

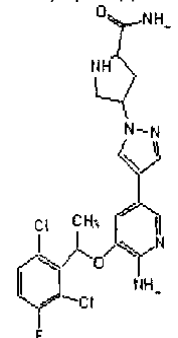
2H), 7,59 (дд, $J=9,09, 5,05\text{Гц}$, 2H), 7,48 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 2H), 7,09 (с, 2H), 6,20-6,31 (м, 2H), 4,05 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H), 3,40 (д, $J=12,88\text{Гц}$, 1H), 3,19-3,29 (м, 3H), 2,78-2,90 (м, 3H), 2,72 (д, $J=4,55\text{Гц}$, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,85 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 4H), 1,59-1,71 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 2H); TCMS: 478 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,024мкМ.

Приклад 90: Метиламід 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)-етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 20, використовуючи метилловий ефір 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)-етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти і метиламін. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м.ч. 8,96 (с, 1H), 8,45 (д, $J=4,55\text{Гц}$, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,72-7,78 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 2H), 7,47 (тд, $J=8,65, 1,39\text{Гц}$, 2H), 7,05 (д, $J=6,06\text{Гц}$, 2H), 6,16-6,24 (м, 2H), 5,14-5,22 (м, $J=7,58, 7,26, 7,11, 7,11\text{Гц}$, 1H), 4,42-4,50 (м, 1H), 4,31 (т, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 3,76-3,83 (м, 1H), 3,68-3,75 (м, 2H), 3,51-3,63 (м, 3H), 2,86 (дт, $J=13,39, 7,83\text{Гц}$, 1H), 2,67 (т, $J=4,42\text{Гц}$, 5H), 2,28-2,39 (м, 2H), 1,83 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 5H); LCMS: 493 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,034мкМ.

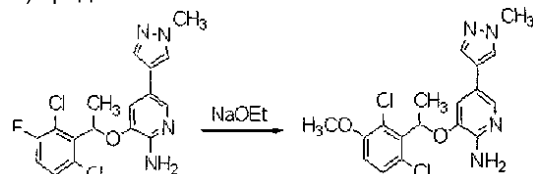
Приклад 91: Амід 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 20, використовуючи метилловий ефір 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)-етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти і амін (2M аміак) у метанолі. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м.ч. 9,90 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,71-7,81 (м, 6H), 7,59 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 2H), 7,48 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (д, $J=2,27\text{Гц}$, 2H), 6,24 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 2H), 5,25 (с, 1H), 4,42-4,51 (м,

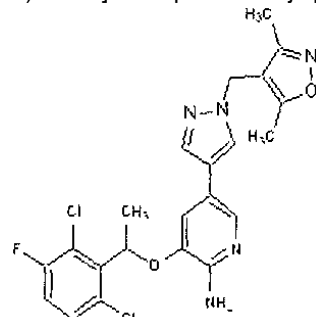
1H), 4,32 (т, J=8,46Гц, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,53-2,63 (м, 1H), 2,32-2,41 (м, 1H), 1,84 (д, J=6,57Гц, 5H); TCMS: 479 [M+1]; c-Met Ki: 0,044мкМ.

Приклад 92: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-метоксибеніл)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-амін



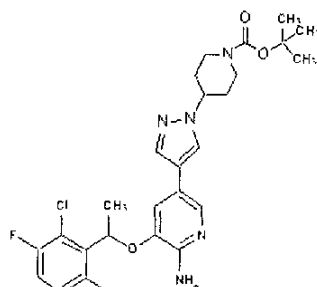
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 24, з 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторбеніл)етокси]-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл аміну. Вихідна речовина може бути одержана відповідно до прикладу 1-615 [патентної заявки США, серійний номер 10/786610, під назвою "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", поданої 26 лютого 2004], і відповідної [міжнародної заявки РСТ/US2004/005495 з аналогічною назвою, поданої 26 лютого 2004], описи яких повністю включені в даний документ як посилання. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D₆) δ м.ч. 1,77 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,81-3,85 (м, 3H), 5,60 (с, 2H), 6,08 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,09Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,84Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,79 (с, 1H); LCMS: 394 [M+1]; c-Met Ki: 0,012мкМ.

Приклад 93: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторбеніл)етокси]-5-{1-[(3,5-диметил-ізоксазол-4-іл)метил]-1H-піразол-4-іл}піридин-2-амін



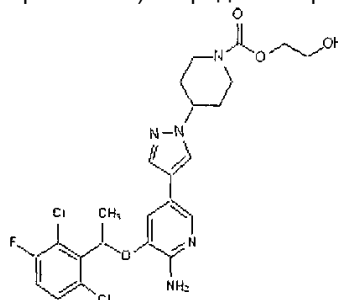
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21, використовуючи 4-(хлорметил)-3,5-диметилізоксазол як алкілюючий агент. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,85 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 5,03-5,05 (м, 2H), 6,04 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,77Гц, 1H), 6,97-7,13 (м, 1H), 7,29 (кв., J=2,86Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,77Гц, 1H); LCMS: 477 [M+1]; c-Met Ki: 0,069мкМ.

Приклад 94: Трет-бутил 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторбеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат



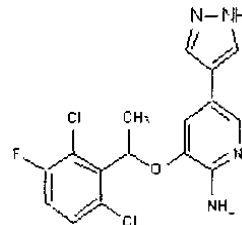
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21, використовуючи трет-бутил-4-метансульфонат-1-піперидин карбоксилат (спосіб 11) як алкілюючий агент. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,47 (с, 9H), 1,85 (д, J=6,82Гц, 3H), 1,87-1,98 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,82-2,92 (м, 2H), 4,14-4,34 (м, 3H), 4,75 (с, 2H), 6,06 (кв., J=6,82Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,00-7,08 (м, 1H), 7,29 (дд, J=8,84, 4,80Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,75 (д, J=1,77Гц, 1H); LCMS: 551 [M+1]; c-Met Ki: 0,035мкМ.

Приклад 95: 2-Гідроксіетил 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторбеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат



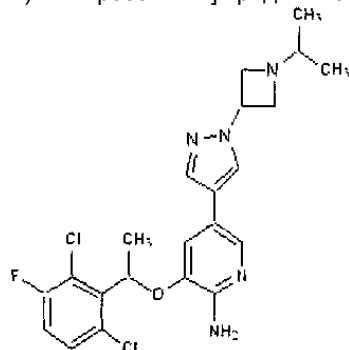
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способами 21 і 22, використовуючи етиленкарбонат як ацилюючий агент. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D₆) δ м.ч. 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 1,82 (д, J=4,04Гц, 2H), 1,92-2,08 (м, 2H), 2,96 (с, 1H), 3,97-4,04 (м, 2H), 4,09 (д, J=13,39Гц, 2H), 4,27-4,40 (м, 1H), 4,78 (т, J=5,56Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 6,07 (кв., J=6,74Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,97 (с, 1H); LCMS: 539 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 96: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторбеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піридин-2-амін



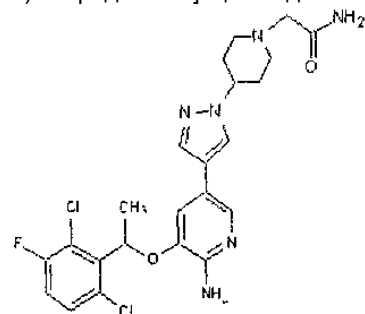
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 1,60 (с, 1H), 1,84 (д, J=6,57Гц, 3H), 5,07 (с, 2H), 6,06 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,77Гц, 1H), 6,96-7,06 (м, 1H), 7,22-7,33 (м, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,80 (д, J=1,52Гц, 1H); TCMS: 368 [M+1]; c-Met Ki: 0,035мкМ.

Приклад 97: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-ізопропіл-азетидин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл]піридин-2-амін



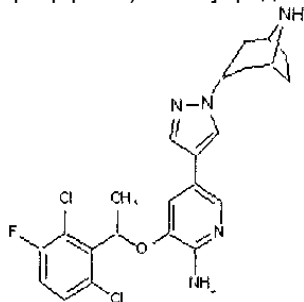
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2, використовуючи 2-йодпропан як алкілюючий агент. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 0,88 (д, $J=6,06\text{Гц}$, 6H), 1,79 (д, $J=6,82\text{Гц}$, 3H), 2,35-2,42 (м, 1H), 3,28 (т, 2H), 3,62 (т, $J=7,58\text{Гц}$, 2H), 4,78-4,91 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 6,08 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,55 (дд, $J=8,97$, 4,93Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,75 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 8,03 (с, 1H); TCMS: 465 [M+1]; c-Met Ki: 0,03мкМ.

Приклад 98: 2-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]ацетамід



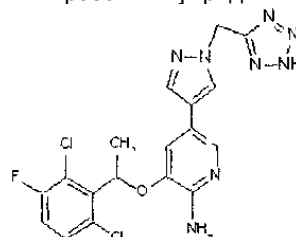
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способами 21 і 22, використовуючи 2-бромацетамід як алкілюючий агент. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1,79 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,92-2,08 (м, 4H), 2,16-2,31 (м, 2H), 2,83-2,88 (м, 2H), 2,89 (с, 2H), 4,04-4,17 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 6,07 (кв., $J=6,74\text{Гц}$, 1H), 6,88 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,08-7,16 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,57 (дд, $J=8,97$, 4,93Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 7,93 (с, 1H); TCMS: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,007мкМ.

Приклад 99: 5-[1-(8-Азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1Н-піразол-4-іл]-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



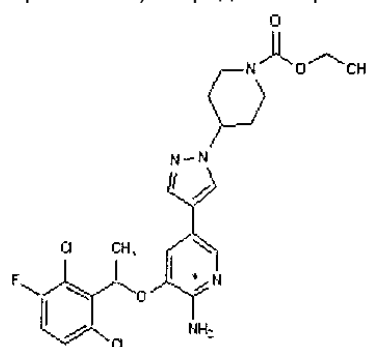
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21, використовуючи трет-бутиловий ефір 3-метансульфонілокси-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбонової кислоти як алкілюючий агент. Вихідну речовину одержували відновленням трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату (комерційно доступний від компанії Fluka) за допомогою NaBH_4 /етанол з одержанням трет-бутил 3-гідрокси-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату, з якого одержували відповідну метансульфонілокси сполуку. ^1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.ч. 1,85 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,87-2,11 (м, 7H), 3,69-3,78 (м, 2H), 4,08 (д, $J=7,07\text{Гц}$, 1H), 4,51-4,67 (м, 1H), 6,14 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,20 (т, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,43 (дд, $J=8,97$, 4,93Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,79 (с, 1H); TCMS: 477 [M+1]; c-Met Ki: 0,005мкМ.

Приклад 100: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2Н-тетразол-5-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]піридин-2-амін



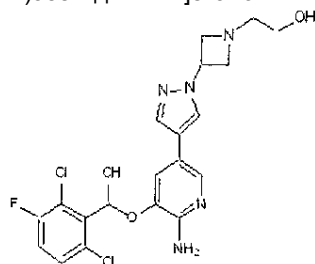
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21, використовуючи 5-хлорметил-1(2)-тетразол як алкілюючий агент. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1,84 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 5,74 (с, 2H), 6,25 (кв., $J=6,48\text{Гц}$, 1H), 7,10 (д, $J=1,01\text{Гц}$, 1H), 7,47 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,53-7,63 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,76 (д, $J=1,01\text{Гц}$, 1H), 8,14 (с, 1H); TCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,04мкМ.

Приклад 101: Етил 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат



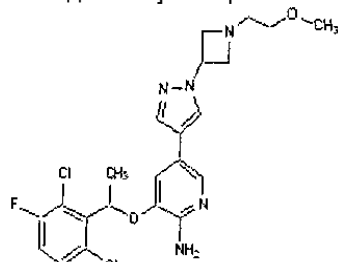
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способами 21 і 22, використовуючи етилхлорформіат як ацилюючий агент. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1,19 (т, $J=7,07\text{Гц}$, 3H), 1,71-1,79 (м, 2H), 1,82 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 1,97-2,06 (м, 2H), 2,93-3,04 (м, 2H), 4,05 (кв., $J=7,07\text{Гц}$, 4H), 4,29-4,47 (м, 1H), 6,17 (кв., $J=6,32\text{Гц}$, 1H), 6,50-6,88 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 7,46 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,58 (кв., $J=4,55\text{Гц}$, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,72 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 8,04 (с, 1H); LCMS: 523 [M+1], c-Met Ki: 0,019мкМ.

Приклад 102: 2-[3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл]етанол



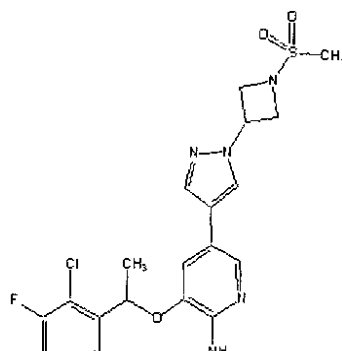
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2, використовуючи метил бромцетат як алкілюючий агент, потім використовуючи LiBH₄ як відновлювальний агент при відновленні складного метилового ефіру до спирту. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D₆) δ м. ч. 1,83 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,02 (т, J=5,81Гц, 2H), 3,75 (кв., J=5,73Гц, 2H), 3,88-3,99 (м, 2H), 4,18-4,28 (м, 2H), 4,78 (т, J=5,18Гц, 1H), 5,31-5,42 (м, J=7,96, 7,96Гц, 1H), 6,19 (кв., J=6,57Гц, 1H), 7,01 (д, J=1,26Гц, 1H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,59 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,26Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,15 (с, 1H); TCMS-467 [M+1]; c-Met Ki: 0,05мкМ.

Приклад 103: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-{1-[1-(2-метоксietил)-азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}піридин-2-амін



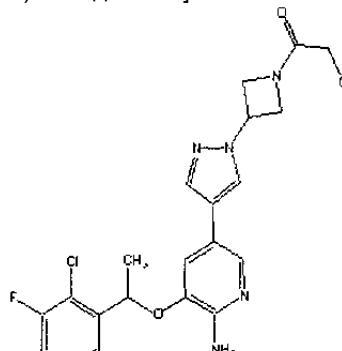
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2, використовуючи 2-брометилловий метиловий ефір як алкілюючий агент. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D₆) δ м.ч. 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,60-2,67 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,68 (т, J=7,45Гц, 2H), 4,85-4,97 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 6,08 (кв., J=6,40Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,75 (д, J=1,52Гц, 1H), 8,03 (с, 1H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,07мкМ.

Приклад 104: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-{1-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}піридин-2-амін



Сполуку одержували згідно зі способом 2. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 2-11 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали сульфонілхлорид (1 молярний еквівалент) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додержувались загальних умов обробки (спосіб 2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 30%. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,85 (д, J=6,82Гц, 3H), 3,03 (с, 3H), 4,35-4,45 (м, 4H), 4,83 (с, 2H), 5,06 (ддд, J=14,02, 7,83, 6,44Гц, 1H), 6,06 (кв., J=6,82Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 7,31 (дд, J=8,84, 4,80Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,77Гц, 1H); LCMS: 499.85 [M+1]; c-Met Ki: 0,036мкМ.

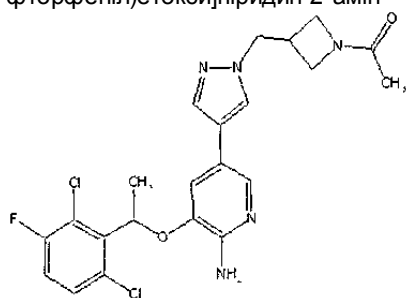
Приклад 105: 2-[3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл]-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл]-2-оксоетанол



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 2-11 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали 2-хлор-2-оксоетил ацетат (1 молярний еквівалент) і триетиламін (5 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім виконували загальні обробки (спосіб 2) з одержанням 2-[3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл]-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл]-2-оксоетил ацетату з виходом 27%. Сполуку розчиняли в суміші MeOH/H₂O (4:1) і потім додавали гідроксид калію (1 молярний еквівалент). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин додавали H₂O і EtOAc, і екстрагували органічну фазу, сушили (Na₂SO₄), концентрували і потім очищали препаративною ВЕРХ із одержанням зазначеної в

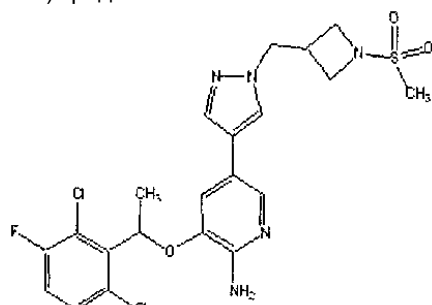
заголовку сполуки з виходом 68%. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м. ч. 1,84 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 3,95 (с, 2H), 4,08-4,18 (м, 1H), 4,32-4,44 (м, 2H), 4,64 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 5,24-5,32 (м, 1H), 6,23 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,47 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,59 (дд, $J=9,09, 5,05\text{Гц}$, 1H), 7,74-7,77 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), LCMS: 479,90 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,022мкМ.

Приклад 106: 5-{1-[(1-ацетилазетидин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-іл}-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 1-10 (1 молярний еквівалент) у дихлорметані (3мл). Додавали оцтовий ангідрид (1,1 молярних еквіваленти) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім реакційну суміш концентрували і очищали флеш-хроматографією (градієнт 50% EtOAc/рексан - 100% EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 89%. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м. ч. 1,71 (д, $J=2,78\text{Гц}$, 3H), 1,79 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 2,92-3,03 (м, 1H), 3,62 (дд, $J=9,60, 5,56\text{Гц}$, 1H), 3,82-3,93 (м, 2H), 4,13 (т, $J=8,46\text{Гц}$, 1H), 4,30 (д, $J=7,33\text{Гц}$, 2H), 5,67 (с, 2H), 6,07 (кв., $J=6,57\text{Гц}$, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,73 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 7,90 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H); LCMS: 477,90 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,029мкМ.

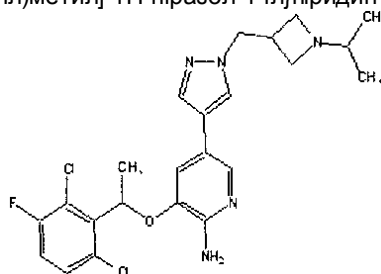
Приклад 107: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-{1-[(1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-іл}піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 1-10 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали сульфонілхлорид (1 молярний еквівалент) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дотримувались загальних умов обробки (спосіб 1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 54%. ^1H ЯМР (400МГц,

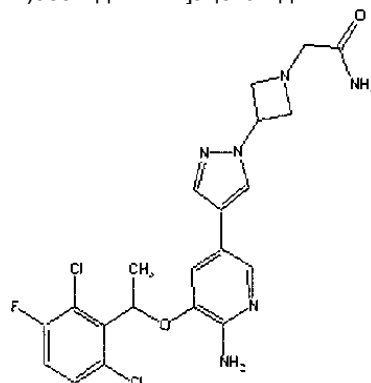
DMSO-D_6) δ м. ч. 1,85 (д, $J=6,57\text{Гц}$, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,01-3,12 (м, 1H), 3,77 (дд, $J=8,08, 6,06\text{Гц}$, 2H), 3,97 (т, $J=8,34\text{Гц}$, 2H), 4,37 (д, $J=7,07\text{Гц}$, 2H), 5,74 (с, 2H), 6,14 (кв., $J=6,40\text{Гц}$, 1H), 6,94 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,50 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,79 (д, $J=1,77\text{Гц}$, 1H), 8,01 (с, 1H); LCMS: 514,10 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,044мкМ.

Приклад 108: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-{1-[(1-ізопропіл-азетидин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-іл}піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 1-10 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали 2-йодпропан (1 молярний еквівалент) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 16 годин. Потім дотримувались загальних умов обробки (спосіб 1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з 15% виходом. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-D_6) δ м. ч. 0,80 (д, $J=6,06\text{Гц}$, 6H), 1,79 (д, $J=6,32\text{Гц}$, 3H), 2,18 (ддд, $J=12,25, 6,32, 6,19\text{Гц}$, 1H), 2,65 (тд, $J=13,45, 6,19\text{Гц}$, 1H), 2,83 (т, $J=5,31\text{Гц}$, 2H), 3,13 (т, $J=6,69\text{Гц}$, 2H), 4,22 (д, $J=7,33\text{Гц}$, 2H), 5,65 (с, 2H), 6,07 (кв., $J=6,65\text{Гц}$, 1H), 6,86 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,43 (т, $J=8,72\text{Гц}$, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,55 (дд, $J=8,97, 4,93\text{Гц}$, 1H), 7,72 (д, $J=1,52\text{Гц}$, 1H), 7,85 (с, 1H); LCMS: 478,20 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki 0,057мкМ.

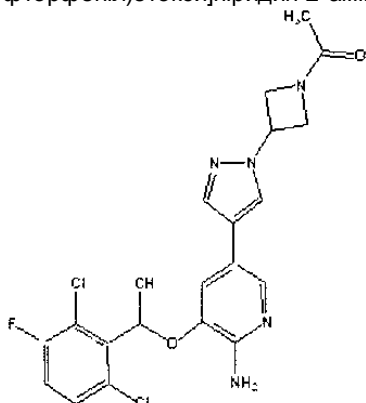
Приклад 109: 2-[3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл]ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 2-11 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали 2-йодпропан (1 молярний еквівалент) і триетиламін (5 молярних еквівалентів) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дотримувались загальних умов обробки (спосіб 2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 23%. ^1H ЯМР (400МГц,

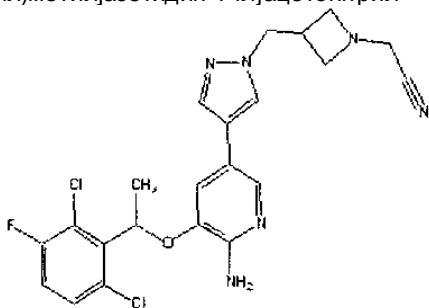
ДМСО-D6) δ м. ч. 1,79 (д, J=6,82Гц, 3H), 3,09 (с, 2H), 3,42-3,51 (м, 2H), 3,78 (т, J=7,58Гц, 2H), 4,95 (кв. д, J=6,86, 6,69Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 6,08 (кв., J=6,65Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,54-7,59 (м, 2H), 7,76 (д, J=1,77Гц, 1H), 8,11 (с, 1H); TCMS: 478,90 [M+1]; c-Met Ki: 0,021мкМ.

Приклад 110: 5-[1-(1-ацетилазетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 2. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 2-11 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали оцтовий ангідрид (1 молярний еквівалент) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дотримувались загальних умов обробки (спосіб 2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з 9% виходом. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 1,80 (с, 3H), 4,08 (дт, J=9,35, 4,67Гц, 1H), 4,27 (т, J=9,09Гц, 1H), 4,36 (ддд, J=8,97, 4,42, 4,29Гц, 1H), 4,54 (т, J=8,46Гц, 1H), 5,20 (ддд, J=13,26, 7,96, 5,31Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 6,08 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,56 (дд, J=9,09, 5,05Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,77Гц, 1H), 8,07 (с, 1H); LCMS: 464,10 [M+1]; c-Met Ki: 0,032мкМ.

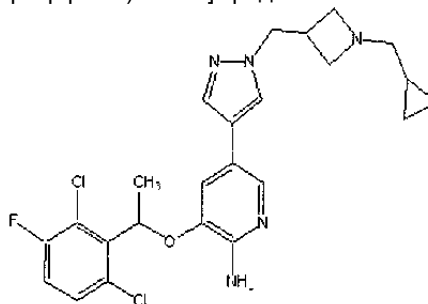
Приклад 111: {3-[4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл]метил]азетидин-1-іл}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 1-10 (1 молярний еквівалент) у дихлорметані (3мл). Додавали бромацетонітрил (1 молярний еквівалент) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дотримувались загальних

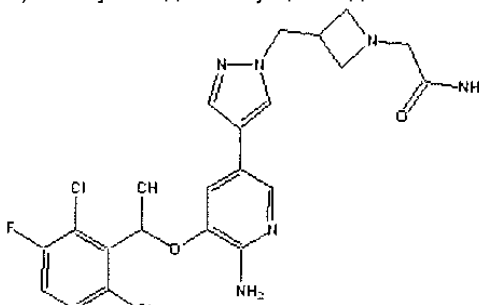
умов обробки (спосіб 1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 51%. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,80 (ддд, J=13,14, 7,33, 5,81Гц, 1H), 3,08 (т, J=6,44Гц, 2H), 3,32 (т, J=7,20Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 4,25 (д, J=7,33Гц, 2H), 5,66 (с, 2H), 6,07 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,88 (с, 1H); TCMS: 475,10 [M+1]; c-Met Ki: 0,037мкМ.

Приклад 112: 5-(1-{1-(Циклопропілметил)азетидин-3-іл}метил)-1H-піразол-4-іл]-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. Останню стадію алкілювання виконували розчиненням сполуки 1-10 (1 молярний еквівалент) у ДМФ (3мл). Додавали бромциклопропан (1 молярний еквівалент) і триетиламін (3 молярних еквіваленти) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дотримувались загальних умов обробки (спосіб 1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з вихід 36%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 0,03 (кв., J=4,80Гц, 2H), 0,34 (ддд, J=8,08, 5,68, 4,17Гц, 2H), 0,62-0,72 (м, 1H), 1,79 (д, J=6,82Гц, 3H), 2,18 (д, J=6,57Гц, 2H), 2,69-2,78 (м, 1H), 2,90 (т, J=5,81Гц, 2H), 3,19 (т, J=7,20Гц, 2H), 4,23 (д, J=7,33Гц, 2H), 5,65 (с, 2H), 6,07 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,55 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,86 (с, 1H); LCMS: 490,10 [M+1]; c-Met Ki: 0,047мкМ.

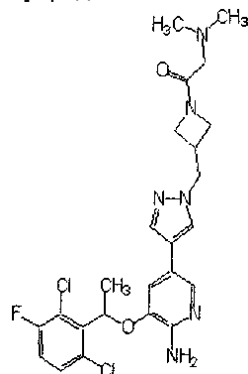
Приклад 113: 2-{3-[4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-піридин-3-іл]-1H-піразол-1-іл]метил]азетидин-1-іл}ацетамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м.ч. 1,79 (д, J=6,82Гц, 3H), 2,69-2,80 (м, 1H), 2,91 (с, 2H), 3,02 (т, J=5,68Гц, 2H), 3,29 (тд, J=7,07, 2,53Гц, 2H), 4,28 (д, J=7,33Гц, 2H), 5,66 (с, 2H), 6,07 (кв., J=6,74Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,06 (д, J=19,45Гц, 2H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,52 (с,

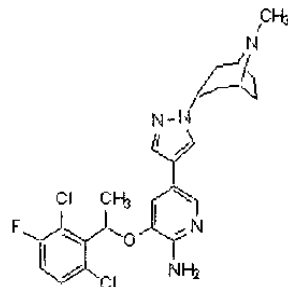
1H), 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H). 7,72 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,85 (с, 1H); LCMS: 493 [M+1]; c-Met Ki: 0,035мкМ.

Приклад 114: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-({1-[(диметил-аміно)ацетил]азетидин-3-іл}метил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-амін



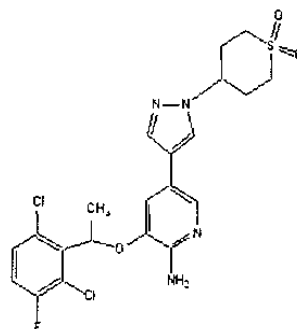
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 1. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D₆) δ м.ч. 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,13 (д, J=2,02Гц, 6H), 2,85 (д, J=2,78Гц, 2H). 2,95-3,05 (м, 1H), 3,67 (дд, J=9,60, 5,31Гц, 1H), 3,89 (т, J=8,97Гц, 1H), 3,96 (дд, J=9,09, 5,31Гц, 1H), 4,19 (т, J=8,59Гц, 1H), 4,29 (д, J=7,07Гц, 2H), 5,67 (с, 2H), 6,07 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,49-7,59 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,02Гц, 1H); LCMS: 521,10 [M+1].

Приклад 115: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-амін



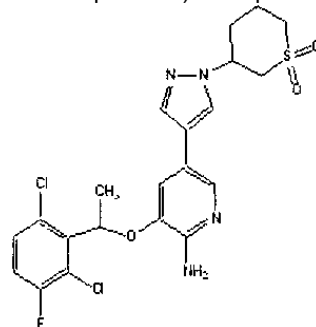
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способами 21 і 22 ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.ч. 1,72-1,84 (м, 2 H) 1,86 (д, J=6,82Гц, 3H) 1,90-2,02 (м, 2 H) 2,08-2,25 (м, 4H) 2,38 (с, 3H) 3,32-3,40 (м, 2H) 4,43-4,60 (м, 1H) 6,17 (кв., J=6,57Гц, 1H) 6,92 (д, J=1,77Гц, 1H) 7,11-7,29 (м, 1H) 7,45 (дд, J=8,84, 4,80Гц, 1H) 7,50 (с, 1 H) 7,78 (с, 1H); LCMS: 491 [M+1]; c-Met Ki: 0,009мкМ.

Приклад 116: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1,1-діоксидотетра-пдро-2H-тиопіран-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-амін



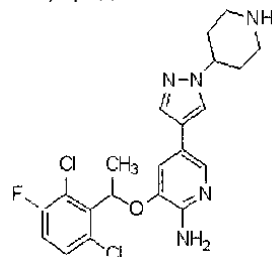
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21. ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ мл. 1,94 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,44 (д, J=13,90Гц, 2H), 2,53-2,70 (м, 2H), 4,53-4,66 (м, 1H), 4,89-4,95 (м, 2H), 6,35 (кв., J=6,15Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,28 (т, J=8,59Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,59, 4,55Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,95 (с, 1H); LCMS: 500 [M+1]; c-Met Ki: 0,017мкМ.

Приклад 117: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1,1-діоксидо-тетрагідро-2H-тіопіран-3-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-амін



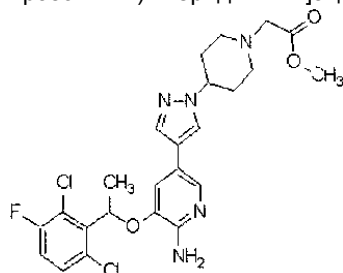
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 21. ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.ч. 1,94 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,03-2,13 (м, 2H), 2,18-2,32 (м, 2H). 3,07-3,21 (м, 2H), 3,42-3,50 (м, 1H), 3,61 (т, J=12,76Гц, 1H), 4,73-4,82 (м, 1H). 6,35 (кв., J=6,57Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,28 (т, J=8,59Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,66 (с, 2H), 7,96 (с, 2H); LCMS: 500 [M+1]; c-Met Ki: 0,014мкМ.

Приклад 118: 3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 23. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-D₆) δ м. ч. 1,65-1,76 (м, 2H), 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 1,85-1,95 (м, 2H), 2,51-2,64 (м, 2H), 3,01 (д, J=12,38Гц, 2H), 4,03-4,23 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 6,07 (кв., J=6,57Гц, 1H), 6,88 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,77Гц, 1H), 7,90 (с, 1H); LCMS: 451 [M+1].

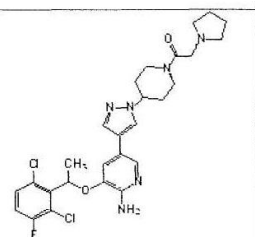
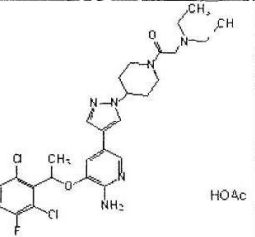
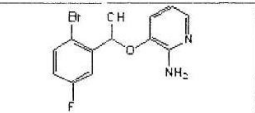
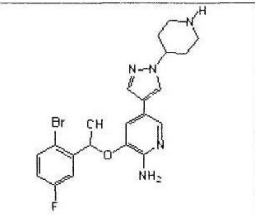
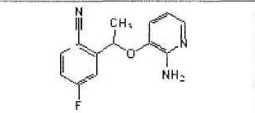
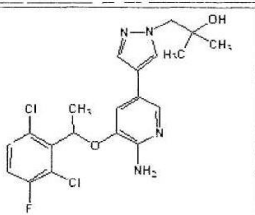
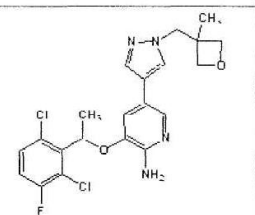
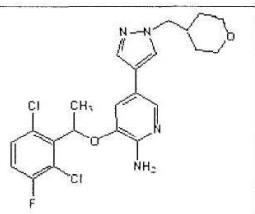
Приклад 119: Метил [4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]ацетат

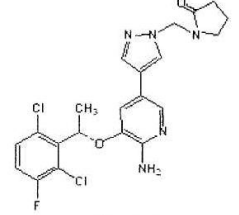
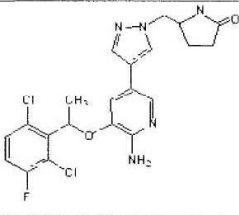
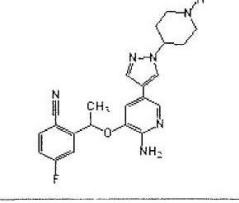
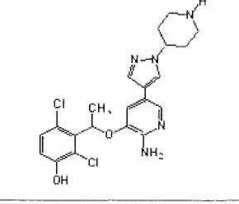
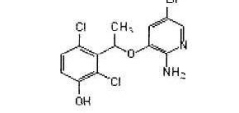
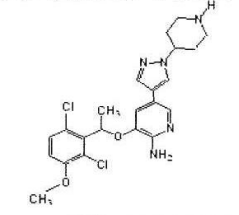
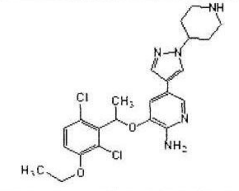
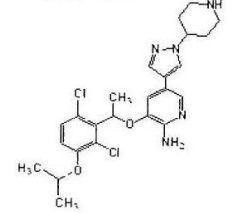


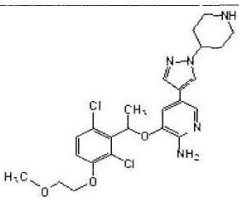
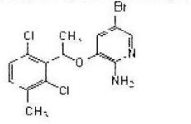
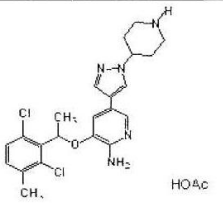
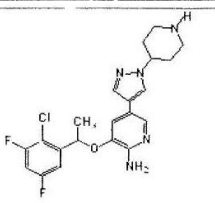
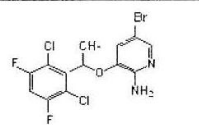
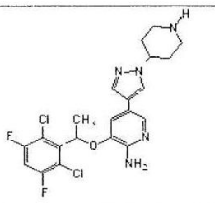
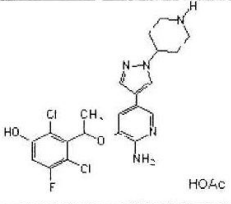
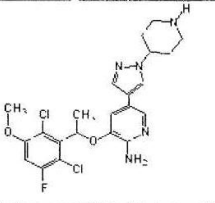
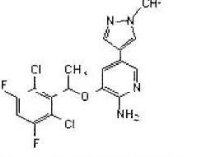
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно зі способом 23. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м.ч 1,83 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,01-2,21 (м, 4H), 2,32-2,49 (м, 2H), 3,05 (д, J=11,87Гц, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,98-4,23 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 6,05 (кв., J=6,82Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,77Гц, 1H), 6,96-7,09 (м, 1H), 7,29 (дд, J=8,84, 4,80Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,77Гц, 3H); LCMS: 523 [M+1].

Таблиця

N	Структура	Назва	Мет Ki(мкМ)	Спосіб	^1H -ЯМР	MS m/z
120		Диметиламід 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]карбонової кислоти	Ki 0,016	7	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,11 (ушир с, 2H), 4,25 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,09 (м, 2M), 2,02 (м, 2H), 1,87 (л, 3H)	521 [M+1]
121		3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-етансульфонілпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін	Ki 0,016	7	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,92 (ушир с, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,00 (м, 4H), 2,26 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,86 (л, 3H), 1,40 (т, 3H)	543 [M+1]
122		(2-Гідроксіетил)амід 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти	Ki 0,150	7	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37(м, 1H), 7,13(м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 5,20 (ушир с, 2H), 4,30 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,92 (л, 3H)	537 [M+1]
123		1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]морфолін-4-ілетанон	Ki 0,013	7	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,33 (ушир с, 2H), 4,69 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,20 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,87 (л, 3H)	578 [M+1]
124		1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-метоксіетанон	Ki 0,014	7	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,91 (м, 2H), 4,72 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 2,84 (1H), 2,22 (м, 2H), 2,09 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,86 (л, 3H)	522 [M+1]

125		1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-піролідин-1-ілетанон	Ki 0,014	7	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,71 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,07 (ушир с, 2H), 4,70 (м, 1H), 4,32 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,63 (м, 4H), 2,20 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,92 (м, 2H), 1,86 (д, 3H)	562 [M+1]
126		1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-діетиламіноетанон	Ki 0,015	7	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,70 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,19 (ушир с, 2H), 4,69 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,62 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,86 (д, 3H), 1,06 (т, 6H)	564 [M+1]
127		3-[1-(2-Бром-5-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін			¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,62 (д, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 5,54 (м, 1H), 4,75 (ушир с, 2H), 1,64 (д, 3H)	311 [M+1]
128		3-[1-(2-Бром-5-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,349		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,95 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,87 (ушир с, 2H), 5,70 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (д, 3H)	460 [M+1]
129		2-[1-(2-Амінопіридин-3-ілокси)етил]-4-фторбензонітрил	Ki 6,46		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,70 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,49 (м, 1H), 5,63 (м, 1H), 4,80 (ушир с, 2H), 1,75 (д, 3H)	257 [M+1]
130		1-[4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропан-2-ол	Ki 0,045	27	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ, 7,80 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,67 (ушир с, 2H), 4,70 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,06 (с, 6H)	439 [M+1]
131		3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(3-метилоксетан-3-метил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін	Ki 0,050	27	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,76 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,71 (д, 2H), 4,42 (д, 2H), 4,33 (с, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,26 (с, 3H)	451 [M+1]
132		3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(тетрагідропіран-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін	Ki 0,042	27	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,76 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 4,79 (ушир с, 2H), 3,99 (м, 4H), 3,37 (т, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,45 (м, 2H)	465 [M+1]

133		1-[2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)етил]піролідин-2-он	Ki 0,105	27	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,82 (ушир с, 2H), 4,29 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 1,87 (м, 5H)	478 [M+1]
134		5-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-ілметил)піролідин-2R-он	Ki 0,024	27	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,71 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,84 (ушир д, 1H), 6,07 (м, 1H), 4,85 (м, 2H), 4,19 (м, 2H), 4,04 (м, 1H), 1,87 (д, 3H)	464 [M+1]
135		2-{1-[2-аміно-5-[1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл]піридин-3-ілокси]етил}-4-фторбензонітрил	Ki 0,849		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,01 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,82 (ушир с, 2H), 4,14 (м, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,67 (д, 3H)	405 [M+1]
136		3-{1-[2-аміно-5-[1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл]піридин-3-ілокси]етил}-2,4-дихлорфенол	Ki 0,042	29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,82 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 5,98 (м, 1H), 5,51 (ушир с, 2H), 4,06 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,51 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,71 (д, 3H), 1,68 (м, 2H)	448 [M+1]
137		3-[1-(2-аміно-5-бромпіридин-3-ілокси)етил]-2,4-дихлорфенол				378 [M+1]
138		3-[1-(2,6-Дихлор-3-метоксифеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,010	29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,19 (д, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,16 (м, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,09 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,85 (д, 3H), 1,80 (м, 2H)	462 [M+1]
139		3-[1-(2,6-Дихлор-3-етоксифеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,022	29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,94 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,15 (м, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,17 (м, 3H), 3,07 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,85 (д, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,40 (т, 3H)	476 [M+1]
140		3-[1-(2,6-Дихлор-3-ізопропоксифеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,037	29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,88 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,60 (ушир с, 2H), 4,65 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,74 (м, 2H), 1,27 (м, 6H)	490 [M+1]

141		3-{1-[2,6-Дихлор-3-(2-метоксіетокси)феніл]етокси}-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,044	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,98 (м, 1H), 5,48 (ушир с, 2H), 4,04 (м, 3H), 3,57 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,69 (д, 3H), 1,64 (м, 2H)	506 [M+1]
142		5-Бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-метилфеніл)етокси]піридин-2-іламін	Ki 2,51		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,64 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,05 (м, 1H), 4,82 (ушир с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,80 (д, 3H)	376 [M+1]
143		3-[1-(2,6-Дихлор-3-метилфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,022		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,68 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 5,14 (ушир с, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,27 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,86 (д, 3H)	446 [M+1]
144		3-[1-(2-Хлор-3,5-дифторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,587	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,80 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,00 (1H), 6,86 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,73 (м, 1H), 4,71 (ушир с, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,26 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,68 (д, 3H)	434 [M+1]
145		5-Бром-3-[1-(2,6-дихлор-3,5-дифторфеніл)етокси]піридин-2-іламін	Ki 0,03	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,69 (с, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,80 (ушир с, 2H), 1,83 (д, 3H)	398 [M+1]
146		3-[1-(2,6-Дихлор-3,5-дифторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,03	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,65 (ушир с, 2H), 4,12 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,70 (м, 2H)	468 [M+1]
147		3-{1-[2-аміно-5-[1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)етокси]феніл]етокси}-2,4-дихлор-5-фторфенол	Ki 0,030	29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,73 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,05 (м, 1H), 4,90 (ушир с, 2H), 4,27 (м, 1H), 3,33 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,90 (м, 2H), 1,86 (д, 3H)	466 [M+1]
148		3-[1-(2,6-Дихлор-3-фтор-5-метоксифеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,023	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,90 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 5,64 (ушир с, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,43 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,80 (д, 3H)	480 [M+1]
149		3-[1-(2,6-Дихлор-3,5-дифторфеніл)етокси]-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іламін	Ki 0,072	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,06 (м, 1H), 5,61 (ушир с, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,75 (д, 3H)	399 [M+1]

150		3-[1-(2,6-Дихлор-3-диметиламіно-5-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін	Ki 0,163	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 5,58 (ушир с, 2H), 4,31 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,04 (м, 4H), 1,72 (д, 3H)	493 [M+1]
151		3-{1-[2,6-Дихлор-3-фтор-5-(піперидин-4-ілокси)феніл]-етокси}-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін	Ki 0,025	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,05(м, 1H), 5,57 (ушир с, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,83 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,73 (д, 3H), 1,44 (м, 2H)	480 [M+1]
152		3-{1-[2,6-Дихлор-3-фтор-5-(піролідин-3R-ілокси)феніл]-етокси}-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін	Ki 0,032	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 5,64 (ушир с, 1H), 4,95 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,07 (м, 1H), 2,84 (м, 3H), 2,0 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,80 (д, 3H)	466 [M+1]
153		5-Бром-3-{1-[2,6-дихлор-3-(2-диметиламіноетокси)-5-фторфеніл]етокси}піридин-2-іамін	Ki 0,605	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,49 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,99 (м, 1H), 5,92 (ушир с, 2H), 4,12 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,70 (д, 3H)	467 [M+1]
154		3-[1-(2,6-Дихлор-3,4-диметоксифеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін	Ki 0,105	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,90 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 5,58 (ушир с, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,07 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,75 (м, 5H)	492 [M+1]
155		3-{1-[3-(Азетидин-3-ілокси)-2,6-дихлор-5-фторфеніл]етокси}-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін	Ki 0,029	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,63 (ушир с, 2H), 5,06 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,77 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 1,88 (с, 5H), 1,78 (д, 3H)	452 [M+1]
156		3-{1-[2,6-Дихлор-3-фтор-5-(піперидин-3-ілокси)феніл]-етокси}-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін	Ki 0,036	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,12 (м, 1H), 5,64 (ушир с, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,02 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,80 (д, 3H), 1,53 (м, 4H)	480 [M+1]
157		1-(3-{1-[2-Аміно-5-{1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл}піридин-3-ілокси]етил}-2,4-дихлор-5-фторфеніл)піролідин-2-он	0,051	29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,90 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,66 (ушир с, 2H), 4,16 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,00 (м, 3H), 2,59 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,76 (м, 2H)	533 [M+1]
158		3-{1-[2,6-Дихлор-3-фтор-5-(тетрагідропіран-4-ілокси)феніл]етокси}-5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іамін		29	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,11 (м, 1H), 5,61 (ушир с, 2H), 4,71 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 1,93 (м, 4H), 1,88 (с, 3H), 1,79 (д, 3H), 1,74 (м, 2H), 1,71 (м, 2H)	551 [M+1]

Біологічні приклади

Буде високо оцінений той факт, що для будь-якої наведеної серії сполук буде розглянута область біологічної активності. На даний момент переважні аспекти винаходи стосуються нових сполук, здатних до модулювання, регулювання і/або інгібування активності протеїнкінази. Наступні дослідження можуть бути використані для вибору цих сполук, що демонструють оптимальний рівень бажаної активності.

Способи дослідження

Наступні аналізи *in vitro* можуть використовуватись для визначення рівня активності і ефективності різних сполук за даним винаходом у відношенні одного або декількох РК. Аналогічні аналізи з аналогічною послідовністю дій можуть бути розроблені для будь-якої РК, використовуючи способи, добре відомі в даній галузі. Літературне посилання наведене [Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Para S FEBS Lett. 1991 Nov 4; 292: 69-72].

Загальний спосіб полягає в наступному: сполуки і реагенти для кінзального аналізу вміщують у ямки для дослідження. Аналіз починають, додаючи фермент кінзату. Інгібітори ферменту знижують вимірювану активність ферменту.

У спектрофотометричному аналізі безперервної дії зі зв'язуванням ферменту залежну від часу продукцію ADP під дією кінзати визначають, аналізуючи швидкість поглинання NADH шляхом виміру зменшення поглинання при 340нм. По мірі того, продукції ADP під дією кінзати. ADP перетворюється в ATP у реакції з фосфоенолпіруватом і піруваткіназою. Піруват також утворюється в цій реакції. Піруват потім перетворюється в лактат у реакції з лактатдегідрогеназою, що одночасно перетворює NADH в NAD. На відміну від NAD, NADH має вимірюване поглинання світла при 340нм.

Переважний на даний момент протокол здійснення спектрофотометричного аналізу безперервної дії зі зв'язуванням ферменту для конкретних РК представлений далі. Однак фахівець зі знаннями в даній галузі без проблем зможе адаптувати цей протокол для визначення активності сполук у відношенні інших RTK, а також CTK і STK.

Спектрофотометричний аналіз безперервної дії зі зв'язуванням HGFR

У цьому аналізі досліджують активність тирозинкінази HGFR у відношенні субстратного пептиду Met-2, пептиду, одержаного з петлі активації HGFR.

Матеріали і реагенти:

Фермент HGFR від Upstate (Met, активний) Cat. # 14-526

Пептид Met-2 (активаційна петля HGFR) Ac-ARMDYDKEYYSVHNK (MW=1960). Розчиняли в 200мМ HEPES, pH7,5 при 10мМ вихідного розчину.

1М PEP (фосфоенолпіруват) в 200мМ HEPES, pH7,5

100мМ NADH (В-нікотинамідаденіндинуклеотид, відновлена форма) в 200мМ HEPES, pH7,5

4М MgCl₂ (хлорид магнію) в ddH₂O

1М DTT (дитіотреїтол) в 200мМ HEPES, pH7,5

150единиць/мл LDH (лактатдегідрогеназа)

150единиць/мл РК (піруваткіназа)

5М NaCl, розчинений в ddH₂O

Tween-20 (для білка) 10% розчин

1М буфер HEPES: (N-[2-ідроксietил]піперазин-N-[2-етансульфонова кислота]) Сіль натрію. Розчиняли в ddH₂O, pH установлювали при 7,5, доводячи обсяг до 1л. Фільтрували при 0,1мкМ.

Вода для BPERX; Burdick і Jackson #365-4, 1 X 4 літрів (або еквівалент)

100% ДМСО (SIGMA)

Costar # 3880 - чорні прозорі половинчасті планшети із плоским дном для визначення K_i і % інгібування

Costar # 3359 - 96-ямкові поліпропіленові круглодонні планшети, для серійних розведень

Costar # 3635 - УФ-планшети, прозорі із плоским дном, для % інгібування

Штатив для клітин Beckman DU-650w/micro

кувета для клітин з 4-положеннями Beckman

Процедура

Одержання буфера для розведення (DB) для ферменту (для 30мл)

Кінцева концентрація DB-2мМ DTT, 25мМ NaCl₂, 5мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20 і 50мМ буфер HEPES, pH7,5.

Готовили 50мМ HEPES, додаючи 1,5мл 1М HEPES в 28,1мл ddH₂O. Додавали реагенти, що залишилися. В 50мл-ову конічну посудину додавали 60мкл 1М DTT, 150мкл 5М NaCl₂, 150мкл 1М MgCl₂ і 30мкл 10% Tween-20 з одержанням загального обсягу 30мл.

Струшували на Vortex протягом 5-10 секунд.

Брали аліквоти DB у кількості 1мл/пробірка і позначали пробірки як "DB HGFR"

Важливо: Буфер для розведення може бути одержаний і зберігатись заздалегідь.

Заморожували, використовуючи аліквоти у мікропробірках для центрифугування за допомогою морозильної установки при -20°C.

Одержання сполук

Для одержання планшету з розведеною сполукою додавали 4мкл 10мМ вихідного розчину в колонку 1 планшета і доводили обсяг до 100мкл за допомогою 100% ДМСО.

Робили розведення методом Precision 2000. Кінцева концентрація-200мкМ сполуки в 50% ДМСО, 100мМ HEPES (1:2 серійне розведення).

Одержання буфера зв'язувального ферменту:

Кінцева концентрація в аналізі:

Реагент (вихідна концентрація)	Кінцева концентрація в аналізі
PEP (1М)	1мМ
NADH (100мМ)	300мкМ
MgCl ₂ (4М)	20мМ
DTT (1М)	2мМ
ATP (500мМ)	300мкМ
HEPES 200мМ (pH7,5)	100мМ
Піруваткіназа (РК)	150единиць/мл
Лактатдегідрогеназа (LDH)	150единиць/мл
Пептид Met-2 (10м)	0,500мМ
HGFR	50нМ

Для одержання 10мл реакційного буфера додавали 10мкл 1М PEP, 33мкл 100мМ NADH, 50мкл 4М $MgCl_2$, 20мкл 1М DTT, 6мкл 500мМ ATP і 500мкл 10мМ пептиду Met-2 в 100мМ буфер HEPES, pH7,5, і струшували/змішували на Vortex.

Додавали зв'язувальні ферменти, LDH і PK, у реакційну суміш. Суміш акуратно перевертали.

Зразки для завантаження

Установки спектрофотометра:

i. Довжина хвилі поглинання (λ): 340нм

ii. Час інкубування: 10хв.

iii. Час пробігу: 10хв.

iv. Температура: 37°C

Додавали 85мкл реакційної суміші CE у кожну ямку аналітичного планшета.

Додавали 5мкл розведеної сполуки в ямку аналітичного планшета.

Додавали 5мкл 50% ДМСО для негативного контролю в останню колонку аналітичного планшета.

Змішували за допомогою мультиканальної піпетки або на орбітальному шейкері.

Преінкубували протягом 10 хвилин при 37°C.

Додавали 10мкл 500нМ HGFR у кожну ямку аналітичного планшета; кінцева концентрація HGFR склала 50нМ в кінцевому обсязі 100мкл.

Вимірювали активність протягом 10 хвилин при $\lambda=340\text{нМ}$ і 37°C.

Наступні аналізи *in vitro* можуть використовуватись для визначення рівня активності і ефекту різних сполук за даним винаходом у відношенні одного або декількох PK. Аналогічні аналізи з аналогічною послідовністю дій можуть бути розроблені для будь-якої PK, використовуючи способи, відомі в даній галузі.

Деякі аналізи, описані в даному документі, здійснювали в ELISA (твердофазний імуноферментний аналіз, варіант сендвіч) [Voller. et al., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay," Manual of Clinical Immunology, 2d ed., Rose і Friedman, Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D.C., pp.359-371]. Загальний спосіб являє собою наступне: сполуку вводять у клітини, які експресують досліджувану тирозинкіназу, або природним чином, або рекомбінантно, протягом вибраного часу після чого, якщо досліджувана кіназа є рецептором, то додають ліганд, відомий як активуючий рецептор. Клітини лізують і лізат переносять в ямки планшета для ELISA, заздалегідь покритим специфічним антитілом, що розпізнає субстрат ферментативної реакції фосфорилювання. Компоненти клітинного лізату, що не є субстратом, відмивають і ступінь фосфорилювання субстрату визначають за допомогою антитіла, що специфічно розпізнає фосфотирозин, у порівнянні з контрольними клітинами, які не контактують із досліджуваною сполукою.

Переважає на даний момент протокол здійснення ELISA для конкретних PK представлений далі. Однак фахівець зі знаннями в даній галузі без проблем зможе адаптувати цей протокол для визначення активності сполук у відношенні інших RTK, а також CTK і STK.

За допомогою інших аналізів, описаних в даному документі, можна виміряти кількість ДНК, одержану у відповідь на активацію тестованої кі-

нази, що є основним вимірюванням проліферативної відповіді. Загальний спосіб цього аналізу наведений далі: сполуку вводять у клітини, які експресують досліджувану тирозинкіназу, або природним чином, або рекомбінантно, протягом вибраного часу після чого, якщо досліджувана кіназа є рецептором, то додають ліганд, відомий як активуючий рецептор. Після інкубування принаймні протягом ночі додають реагент, який мітить ДНК, такий як 5-бромдеоксириндин (BrdU) або H^3 -тимидин. Кількість мічених ДНК визначають або за допомогою анти-BrdU антитіл, або вимірюючи радіоактивність і порівнюють із контрольними клітинами, які не контактують із досліджуваною сполукою.

Аналіз MET трансфосфорилювання

Цей аналіз використовується для вимірювання рівня фосфотирозину на полі(глутамінова кислота: тирозин, 4:1) субстраті як спосіб для ідентифікації агоністів/антагоністів мет трансфосфорилювання субстрату.

Речовини і реагенти:

1. Corning 96-ямкові планшети для ELISA, Corning Catalog # 25805-96.

2. Ekwil(Glu-Tyr), 4:1. Sigma, Cat. No; P 0275.

3. PBS, Gibco Catalog # 450-1300EB

4. 50мМ HEPES

5. Блокуючий буфер: розчиняли 25г альбуміну бичачої сироватки. Sigma Cat. No A-7888, в 500мл PBS, фільтрували через 4мкм-ий фільтр.

6. Очищений злитий білок GST, що містить домен кінази Met, SUGEN, Inc

7. Буфер TBST.

8. 10% водний (MilliQue H_2O) ДМСО.

9. 10мМ водний (dH_2O) Аденозин-5'-трифосфат, Sigma Cat. No. A-5394.

10. 2X буфер для розведення кінази: для одержання 100мл змішували 10мл 1М HEPES при pH7,5 з 0,4мл 5% BSA/PBS, 0,2мл 0,1М ортованадату натрію і 1мл 5М хлориду натрію в 88,4мл dH_2O .

11. 4X реакційна суміш ATP: для одержання 10мл змішували 0,4мл 1М хлориду магнію і 0,02мл 0,1 М ATP в 9,56мл dH_2O .

12. 4X Суміші негативного контролю: для одержання 10мл змішували 0,4мл 1М хлориду магнію в 9,6мл dH_2O .

13. NUNC 96-ямкові з V-подібним дном поліпропіленові плашки, Applied Scientific Catalog # S-72092

14. 500мМ EDTA.

15. Буфер для розведення антитіл: для одержання 100мл змішували 10мл 5% BSA/PBS, 0,5мл 5% Carnation® розчинного молока в PBS і 0,1мл 0,1М ортованадату натрію в 88,4мл TBST.

16. Поліклональні антифосфотирозинові антитіла кролика, SUGEN, Inc.

17. Козлині антитіла проти (Ig) кролика, кон'юговані з пероксидазою хрому, Biosource, Inc.

18. Розчин ABTS: для одержання 1л змішували 19,21г лимонної кислоти. 35,49г Na_2HPO_4 і 500мг ABTS з достатньою кількістю dH_2O з одержанням 1л.

19. ABTS/ H_2O_2 : змішували 15мл розчину ABST з 2мкл H_2O_2 п'ять хвилин перед використанням.

20. 0,2M HCl

Процедура:

1. Планшети для ELISA покривали 2мкг полі(Glu-Tyr) в 100мкл PBS, витримували протягом ночі при 4°C.

2. Планшети блокували 150мкл 5% BSA/PBS протягом 60 хвилин.

3. Планшети промивали двічі PBS, потім один раз 50мМ буфером HEPES, pH7,4.

4. Додавали 50мкл розведеної кінази в усі ямки. (Очищену кіназу розбавляли буфером для розведення кінази. Кінцева концентрація повинна становити 10нг/ямку.)

5. В ямки планшета додавали 25мкл досліджуваної сполуки (в 4% ДМСО) або тільки в ДМСО (4% в dH₂O) для контролю

6. Інкубували суміш кіназа/сполука протягом 15 хвилин.

7. Додавали 25мкл 40мМ MnCl₂ для ямок з негативним контролем.

8. Додавали 25мкл суміші ATP/MnCl₂ в усі інші ямки (крім ямок з негативним контролем). Інкубували протягом 5 хвилин.

9. Додавали 25мкл 500мМ EDTA для зупинки реакції.

10. Планшет промивали 3×TBST.

11. Додавали 100мкл поліклонального антитіла проти P_{tyr} кролика, розведеного в пропорції 1:10000 з буфером для розведення антитіл, в кожну ямку. Інкубували, струшуючи при кімнатній температурі протягом однієї години.

12. Планшет промивали 3×TBST.

13. Антитіла козла проти (Ig) кролика, кон'юговані з HRP, Biosource, розведені в пропорції 1:6000 з буфером для розведення антитіл. Додавали 100мкл у кожен ямку та інкубували при кімнатній температурі, струшуючи, протягом однієї години.

14. Планшети промивали 1X PBS.

15. Додавали 100мкл розчину ABTS/H₂O₂ в кожну ямку.

16. Якщо необхідно, зупиняли реакцію, додаючи 100мкл 0,2M HCl на ямку

17. Планшет зчитували на Dynatech MR7000 рідері для ELISA з фільтром для дослідження при 410нМ і еталонним фільтром при 630нМ.

Аналіз вбудовування BrdU

У наступних аналізах використовували клітини, одержані методами генної інженерії, які експресують вибраний рецептор, і потім оцінювали ефект сполуки, що цікавить, відносно активності ліганд-індукованого синтезу ДНК, визначаючи вбудовування BrdU у ДНК.

Наступні матеріали, реагенти і процедури є спільними для кожного аналізу вбудовування BrdU, наведеного далі. Розходження конкретних аналізів зазначені.

Спільні матеріали і реагенти:

1. Відповідний ліганд.

2. Відповідні клітини, одержані методами генної інженерії.

3. Реагент, що містить BrdU: 10г, в PBS, pH7,4 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).

4. FixDenat: фіксує розчин (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).

5. Анти-BrdU-POD: моноклональні антитіла миші, кон'юговані з пероксидазою (Chemicon, Temecula, CA).

6. Розчин для субстрату TMB: тетраметилбензидин (TMB, готовий до застосування, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).

7. Розчин для промивання PBS: 1X PBS, pH7,4.

8. Альбумін бичачої сироватки (BSA), фракція V, порошок (Sigma Chemical Co., USA).

Спільний спосіб:

1. Клітини висівали в кількості 8000 клітин/ямку в 10% CS, 2мМ Gln в DMEM, в 96-ямковому планшеті. Клітини інкубували протягом ночі при 37°C в 5% CO₂.

2. Через 24 години клітини промивали PBS, і потім видаляли сироватку в середовищі без сироватки (0% CS DMEM з 0,1% BSA) протягом 24 годин.

3. На 3 день до клітин одночасно додавали відповідний ліганд і тестовану сполуку. В ямки з негативним контролем додавали DMEM без сироватки, тільки з 0,1% BSA; в ямки з клітинами для позитивного контролю додавали ліганд, але не додавали тестовану сполуку. Тестовані сполуки одержували в DMEM без сироватки разом з лігандом в 96-ямковій плашці, і серійно розбавляли з одержанням 7 досліджуваних концентрацій.

4. Через 18 годин після активації ліганду додавали розведений реагент для мічення BrdU (1:100 в DMEM, 0,1% BSA) і клітини інкубували з BrdU (кінцева концентрація складає 10мкМ) протягом 1,5 годин.

5. Після інкубування з агентом, що містить, середовище видаляли, декантуючи і постукуючи перевернутий планшет на паперовий рушник. Додавали розчин FixDenat (50мкл/ямку) і плашки інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин на шейкері для плашок.

6. Розчин FixDenat видаляли, декантуючи і постукуючи перевернутий планшет на паперовий рушник. Додавали молоко (5% дегідратоване молоко в PBS, 200мкл/ямку) як блокуючий розчин і плашку інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі на шейкері для плашок.

7. Блокуючий розчин видаляли, декантуючи, і ямки промивали один раз PBS. Додавали розчин анти-BrdU-POD (розведення 1:200 в PBS, 1% BSA, 50мкл/ямку) і планшет інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі на шейкері для плашок.

8. Кон'юговані антитіла видаляли, декантуючи, і промивали мки 5 разів PBS, і плашку сушили, перевертаючи і струшуючи на паперовий рушник.

9. Додавали субстратний розчин TMB (100мкл/ямку) та інкубували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі на шейкері для плашок доти, доки розвиток кольору не був задовільним для фотометричного вимірювання.

10. Поглинання зразків вимірювали при 410нМ (варіант "з подвійною довжиною хвилі" зі зчитувальним фільтром при 490нм, як еталонна довжина хвилі) на рідері для плашок Dynatech ELISA.

HGF-індукований BrdU аналіз вбудовування Матеріали і реагенти:

1. Рекомбінантний HGF людини (Cat. No. 249-HG, R&D Systems, Inc. USA).

2. BxPC-3 клітини (ATCC CRL-1687).

Інші матеріали і реагенти такі, як зазначено вище.

Спосіб:

1. Клітини висівали в кількості 9000 клітин/ямку в RPMI 10% FBS в 96-ячковий планшет. Клітини інкубували протягом ночі при 37°C в 5% CO₂.

2. Через 24 години клітини промивали PBS, і потім відмивали від сироватки 100мкл середовища без сироватки (RPMI з 0,1% BSA) протягом 24 годин.

3. На 3 день додавали 25мкл розчину, що містить ліганд (одержаний з 1мкг/мл в RPMI з 0,1% BSA; кінцева концентрація HGF складає 200нг/мл) і досліджуваної сполуки до клітин. В ямки з негативним контролем додавали 25мкл RPMI без сироватки, тільки з 0,1% BSA; в ямки з клітинами позитивного контролю додавали ліганд (HGF), але не додавали досліджувану сполуку. Досліджувані сполуки одержували в 5-кратній концентрації від їх кінцевої концентрації в RPMI без сироватки з лігандом в 96-ячковому планшеті, і робили серійні розведення з одержанням 7 досліджуваних концентрацій. Звичайно максимальна кінцева концентрація досліджуваної сполуки становила 100мкМ, і використовували 1:3 розведення (тобто, кінцева концентрація досліджуваної сполуки складала 0,137-100мкМ).

4. Через 18 годин після активації лігандом, додавали 12,5мкл розведеного агента для мічення BrdU (1:100 в RPMI, 0,1% BSA) в кожен ямку і клітини інкубували BrdU (кінцева концентрація дорівнює 10мкМ) протягом 1 години.

5. Така ж як у спільному способі.

6. Така ж як у спільному способі.

7. Блокуючий розчин видалляли, декантуючи, і ямки промивали один раз PBS. Додавали розчин анти-BrdU-POD (1:100 розведення в PBS, 1% BSA) (100мкл/ямку), і планшет інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі на шейкері для плашок.

8. Така ж як у спільному способі.

9. Така ж як у спільному способі.

10. Така ж як у спільному способі.

Клітинний аналіз аутофосфорилування HGFR

Для цього аналізу використовували клітини A549 (ATCC). Клітини висівали в середовищі для зростання (RPMI+10%FBS) в 96-ячкових плашках і культивували протягом ночі при 37°C для приєднання. Клітини обробляли середовищем для голодування (RPMI+0,05% BSA). У планшети додавали розведені інгібітори та інкубували при 37°C протягом 1 години. Клітини потім стимулювали, додаючи 40нг/мл HGF протягом 15 хвилин. Клітини промивали один раз 1мМ Na₃VO₄ в HBSS і потім лізували. Лізати розбавляли 1мМ Na₃VO₄ в HBSS і переносили в 96-ячкові планшети, покриті антитілами козла проти (Ig) кролика (Pierce), які заздалегідь покривали антитілами проти HGFR (Zymed Laboratories). Планшети інкубували протягом ночі при 4°C і промивали 1% Tween 20 в PBS декілька разів. HRP-PY20 (Santa Cruz) розбавляли і додавали до плашок протягом 30 хвилин інкубування. Плашки потім знову промивали і додавали субстрат пероксидази TMB (Kirkegaard & Perry) та інкубували протягом 10 хвилин. Потім реакцію зупиняли, додаючи 0.09н H₂SO₄. Планшети вимірювали при OD-450нМ, використовуючи спектрофотометр. Значення IC₅₀ розраховували по одержаній кривій, використовуючи аналіз із чотирма параметрами.

У сполук за винаходом може бути виміряна інгібіторна активність HGFR; дані представлені в кожному прикладі. Дані Ki були одержані, використовуючи спектрофотометричний аналіз безперервної дії зі зв'язуванням HGFR, використовуючи клітинний аналіз аутофосфорилування HGFR, кожний з яких описані вище.

Незважаючи на те, що винахід був проілюстрований посиланнями на специфічні і переважні варіанти здійснення, фахівцям в даній галузі зрозуміло, що можуть бути зроблені варіанти і модифікації, аж до звичайного експериментування і здійснення винаходу. Таким чином, винахід не обмежується вищевказаним описом, але визначений пунктами формули винаходу і їх еквівалентів.

Всі посилання, викладені в даному документі, включаючи будь-які пріоритетні документи, повністю включені в даний документ у вигляді посилання.